Le Manuel Du Résident

Urologie

Edition 2017

Tsunami

I - Haute Appareil Excréteur



Voie excrétrice supérieure : physiologie, physiopathologie des obstructions et explorations fonctionnelles

L. Le Normand

La voie excrétrice supérieure (VES) est l'organe permettant de véhiculer l'urine des papilles rénales à la vessie dans des conditions de confort et de sécurité, c'est-à-dire en pratique ni danger pour le rein, ni douleur. Ce transport actif est dépendant de ses propriétés contractiles assurées par sa musculature lisse. La VES est totalement autonome, permettant ainsi la préservation de sa fonction après transplantation rénale. Cependant, même s'il est accessoire, le système nerveux autonome peut moduler son activité. L'obstruction de la VES met en jeu des mécanismes d'adaptation qui sont différents selon que l'obstruction est aiguë ou chronique, acquise ou congénitale. Les explorations fonctionnelles de la VES tentent de préciser les conditions de transport de l'urine et la relation qu'il peut y avoir entre une obstruction d'une part et des éléments cliniques comme une dilatation du haut appareil urinaire, une douleur ou une dégradation de la fonction du rein d'autre part.

Mots-clés : Physiologie ; Uretère ; Obstruction ; Néphropathie obstructive ; Urodynamique du haut appareil urinaire ; Scintigraphie dynamique ; Uro-IRM

Plan

Physiologie de la voie excrétrice supérieure [1]

Les observations anatomiques, radiologiques et manométriques ont permis de constater que l'uretère était animé de contractions péristaltiques. Une voie excrétrice supérieure (VES) normale assure donc un transport actif de l'urine par une onde péristaltique qui s'étend depuis les papilles rénales jusqu'à la vessie.

> **Point fort**
>
> La voie excrétrice supérieure permet un transport actif de l'urine du rein à la vessie et assure le maintien de pressions basses au niveau des cavités rénales. Le péristaltisme urétéral est une fonction autonome induite par des cellules interstitielles myoblastiques qui émettent un potentiel d'action se propageant de cellule en cellule. La diurèse est le stimulus le plus important du péristaltisme qui s'adapte par une augmentation du volume du bolus puis de sa fréquence. Le système nerveux autonome a un rôle accessoire pour la modulation du péristaltisme urétéral.

Péristaltisme urétéral à l'état basal

La VES est un conduit d'environ 25 à 30 cm de long chez l'adulte. Sa paroi est constituée d'un épithélium interne, d'une couche de cellules musculaires lisses regroupées en faisceaux dont l'architecture est complexe, et d'une séreuse externe. Les faisceaux musculaires sont séparés par du tissu conjonctif dont la proportion augmente avec l'âge, pouvant atteindre 50 % du poids de l'organe chez l'adulte. Cette couche musculaire assure le transport actif de l'urine du rein vers la vessie. Les cellules musculaires sont séparées les unes des autres par leur membrane cytoplasmique, le sarcolemme, qui apparaît constitué en microscopie électronique

Volume 8 > n°2 > avril 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)60328-4

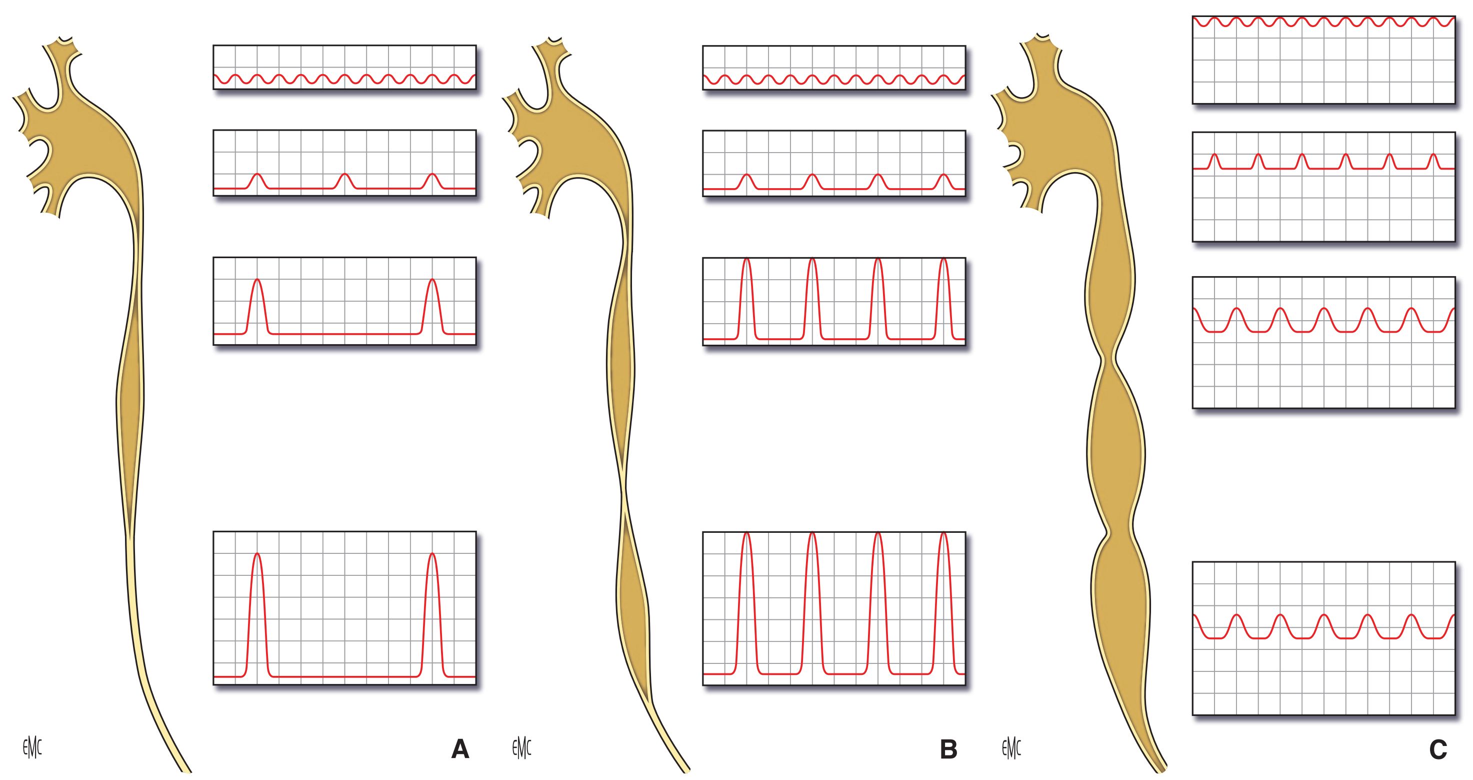


Figure 1. Fonctionnement de la voie excrétrice supérieure.
A. Dans les conditions de diurèse normale, la fréquence des contractions diminue des calices vers l'uretère pour se situer, à ce niveau, à 1 ou 2 par minute. L'amplitude des contractions augmente le long de l'uretère.
B. En hyperdiurèse, la fréquence des contractions dans l'uretère augmente ainsi que le volume des bolus et, à moindre degré, l'amplitude des contractions. Le transport est encore actif, par le péristaltisme urétéral.
C. Pour une diurèse supérieure, les bolus fusionnent, la pression basale s'élève et s'égalise sur toute la hauteur de la voie excrétrice supérieure (VES), tandis que la pression de contraction est amortie ; le transport de l'urine ne dépend plus que de la pression hydrostatique.

en deux couches : la membrane plasmatique et la lame basale. Des zones de contact étroit, où les membranes basales peuvent fusionner et même disparaître, constituent les « nexus » qui peuvent avoir un rôle non seulement mécanique mais également électrique, facilitant la propagation de l'onde électrique d'une cellule à l'autre.

L'espace extracellulaire est formé de tissu collagène organisé en fibrilles, le plus souvent réunies par des ponts avec les membranes cellulaires, assurant une cohésion mécanique entre les cellules. Cet espace est parcouru par des filets nerveux amyélinisés cholinergiques, adrénergiques et dopaminergiques, éparpillés dans l'adventice urétérale, avec de rares synapses ganglionnaires, uniquement à la partie inférieure de l'uretère. De ce réseau adventitiel partent des ramifications qui accompagnent les vaisseaux entre les faisceaux musculaires.

Les propriétés viscoélastiques de la VES sont similaires aux autres organes viscéraux. La compliance de l'uretère permet dans une certaine mesure d'absorber les modifications de volume en cas d'hyperdiurèse et d'obstruction en maintenant des pressions peu élevées.

Pour une diurèse moyenne de 1,5 litre par jour, chaque uretère doit transporter environ 0,5 ml/min. En dehors des contractions péristaltiques, on observe une pression (diastolique) inférieure à 10 cm d'eau. L'onde contractile est caractérisée par :

- une amplitude qui augmente de haut en bas : généralement inférieure à 5 cm d'eau dans le bassinet, 10 à 15 cm d'eau au tiers supérieur de l'uretère, 25 à 30 cm d'eau au tiers inférieur ;
- une durée de 3 à 5 secondes ;
- une vitesse de propagation qui se situe entre 20 et 40 mm/s ;
- une fréquence qui diminue de haut en bas, d'une dizaine par minute dans les calices, alors qu'elle n'est plus que de 2 à 4 par minute dans l'uretère.

Ce péristaltisme est assuré en grande partie par un système propre à la VES avec un rôle plus accessoire du système nerveux autonome, expliquant ainsi que le péristaltisme urétéral est préservé après transplantation rénale.

Origine de l'onde contractile (Fig. 1)

La VES est excitable en tout point par un simple stimulus mécanique : l'attouchement, le pincement engendrent une onde contractile qui peut se prolonger en amont et en aval. Dans des conditions normales, c'est la diurèse qui est le stimulus physiologique, mais l'organisation du péristaltisme semble être commandée d'en haut.

Les observations physiologiques, électromyographiques et microscopiques, et immunohistochimiques ont permis d'identifier des cellules ayant une activité de type « pacemaker » ; ce sont des cellules interstitielles myoblastiques comparables aux cellules de Cajal [2] que l'on retrouve dans l'intestin [3]. Ces cellules sont principalement regroupées en amas dans la région d'insertion des petits calices puis se raréfient à mesure que l'on s'éloigne des calices. La fréquence des contractions de ces cellules (environ 10/min) est nettement supérieure à celle de l'uretère. Cela suggère un rôle de « filtrage » du bassinet : la synchronisation des potentiels de dépolarisation permettrait de passer la barrière de la jonction pyélo-urétérale où s'arrêtent la majorité des ondes péristaltiques calicielles. Les cellules interstitielles de Cajal (CIC) joueraient un rôle dans ce filtrage des potentiels d'action. D'autres cellules musculaires atypiques dotées de potentiels d'action spontanés sont également retrouvées dans la partie proximale du bassinet et de l'uretère et pourraient prendre le relais de la fonction de pacemaker en cas d'anomalie ou de chirurgie de l'uretère [4].

Propagation de l'onde contractile

Le potentiel d'action se propage d'une cellule musculaire à l'autre à une vitesse de 2 à 5 cm/s.

La transsection de l'uretère, suivie d'un rétablissement de la continuité, bloque, pendant un premier temps, le péristaltisme du segment d'amont, tandis que le segment d'aval, d'abord inerte, retrouve ensuite des contractions indépendantes, non synchrones à celles du segment d'amont, parfois rétrogrades. Après trois à

Tableau 1.
Récepteurs et neurotransmetteurs impliqués dans la contraction et la relaxation de l'uretère (d'après [5]).

Contraction	Relaxation
Récepteurs adrénergiques α 1	Récepteurs β (β2, β3)
Récepteurs muscariniques	NO
Récepteurs purinergiques	Récepteurs histaminiques 2
Récepteurs histaminiques	Prostaglandine E1, E2
Sérotonine	CGRP
Prostaglandine F2a	Adénosine
Substance P	Phosphodiestérases
Neurokinine A	VIP
Neuropeptide Y	
Voie Rho-kinase	

CGRP : *calcitonine gene related peptide* ; VIP : *asoactive intestinal peptide* ; NO : monoxyde d'azote.

quatre semaines, quand la cicatrisation est achevée, on voit réapparaître des contractions transanastomotiques.

Un segment d'uretère totalement libéré de ses connexions nerveuses, retourné et interposé en position antipéristaltique, retrouve en quatre semaines environ un péristaltisme normal.

Rôle du système nerveux

Le rôle joué par le système nerveux dans le fonctionnement de la VES n'est pas bien connu. Cependant, on peut considérer qu'il a un rôle accessoire car le péristaltisme urétéral n'est apparemment pas modifié sur un rein transplanté, pourtant dépourvu de ses connexions neurologiques. Cependant, la présence de fibres nerveuses et de récepteurs cholinergiques et adrénergiques dans l'uretère suggère que le système nerveux autonome puisse modifier l'activité péristaltique de l'uretère. Les études pharmacologiques ont permis de préciser l'action des différents neuromédiateurs : celle-ci est différente en fonction des niveaux (Tableau 1) [5].

Rôle du système parasympathique

Cinq sérotypes de récepteurs muscariniques ont été identifiés dans l'uretère humain, mais ce sont surtout les récepteurs M2 et M3 qui provoquent une contraction des fibres musculaires et une inhibition des mécanismes de relaxation.

Les cholinergiques ont un effet inconstant. Ils semblent mieux stimuler la contractilité spontanée de l'uretère que l'activité pacemaker pyélocalicielle.

Rôle du système sympathique

Les agonistes α adrénergiques entraînent sur l'uretère une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions. L'effet des α et β adrénergiques pourrait être différent au niveau des calices et du bassinet :

- les agonistes α adrénergiques augmentent l'amplitude mais pas la fréquence des contractions venues des calices alors qu'ils ont un effet contraire au niveau du bassinet, permettant ainsi à un plus grand nombre de potentiels de se propager dans l'uretère. Cette propriété a été à l'origine de l'utilisation des α-bloquants pour favoriser l'expulsion des calculs du bas uretère. Cependant, les expérimentations animales ne semblent pas montrer de modification significative de la pression, ni du péristaltisme des uretères obstrués [6] ;
- les agonistes β adrénergiques ont un effet inverse et bloquent finalement la propagation vers l'uretère des potentiels pacemakers ; seuls les calices sont sensibles aux agonistes β1 qui augmentent la fréquence des décharges du pacemaker, et insensibles aux agonistes β2 qui n'agissent que sur le bassinet et l'uretère en diminuant la fréquence de contractions.

Parmi les autres effets pharmacologiques, deux méritent d'être signalés :

- l'histamine et la sérotonine sont de puissants stimulants, augmentant le tonus, la fréquence, l'amplitude et la vitesse des contractions urétérales ;
- les prostaglandines α1 et α2 augmentent l'intensité et la fréquence du péristaltisme, alors que les prostaglandines E1 et E2 les diminuent.

Cependant, l'action de ces différents neuromédiateurs ne prouve en rien le rôle du système nerveux. Il est probable que le système nerveux autonome joue un rôle en situation d'hyperdiurèse et pour la coordination urétérovésicale.

En hyperdiurèse, l'augmentation de l'amplitude des contractions peut être un phénomène purement musculaire. En revanche, l'augmentation de la fréquence pourrait être un mécanisme d'adaptation à médiation sympathique.

La jonction urétérovésicale doit laisser passer librement le bolus et s'opposer au reflux urétérovésical. Le rôle de valve classiquement décrit anatomiquement n'est pas le seul mécanisme, le tonus et le péristaltisme de l'uretère sont aussi impliqués : la simple observation endoscopique du méat durant une éjaculation urétérale montre qu'il n'est pas inactif : il se contracte et se rétracte d'une manière télescopique pour affaiblir la résistance au passage du bolus. L'existence de plexus ganglionnaires uniquement à ce niveau de l'uretère, la diminution du taux de reflux parallèlement au développement des fibres adrénergiques, la possibilité d'induire un reflux par sympathectomie lombaire ou dénervation parasympathique chez l'animal (mais pas chez l'homme) suggèrent l'implication du système nerveux dans un processus de coordination « urétérovésicale ».

Sensibilité de la voie excrétrice supérieure

L'urothélium joue un rôle essentiel dans la sensibilité vésicale, et les fibres sensitives sous-urothéliales sont nombreuses. Des récepteurs sensoriels purinergiques (P2X3) situés dans l'urothélium sont stimulés par l'adénosine triphosphate (ATP) libérée par l'urothélium soumis à une distension. Une pression de 25 à 30 cm d'eau semble représenter le seuil de pression à partir duquel se produit un relargage d'ATP [7], et ainsi crée la douleur intense et bien connue de la colique néphrétique.

Hydrodynamique du transport de l'urine dans la voie excrétrice supérieure

Le transport de l'urine du rein vers la vessie obéit à des principes physiques. Ses performances sont la résultante de forces propulsives et de résistances à l'écoulement.

Si l'uretère était un conduit ouvert sur toute sa longueur, la progression de l'urine serait assurée par la seule pression hydrostatique résultant des lois de la pesanteur (égale à la longueur de l'uretère en position debout) et de la pression dans le bassinet, à laquelle s'oppose la pression dans la vessie. Cette situation ne se produit que lorsque l'uretère est dilaté sur toute sa longueur.

Le péristaltisme urétéral agit comme une véritable pompe, maintenant des pressions basses dans le bassinet. Il s'agit d'un système propulsif basé sur la contraction et l'occlusion de l'uretère en amont du bolus qui se déplace vers l'aval.

La pression de contraction est celle qui assure l'occlusion urétérale en amont du bolus.

La pression du bolus résulte de la propagation de la précédente (vitesse et force de contraction), des résistances urétérales s'opposant à la propagation du bolus et des propriétés viscoélastiques de l'uretère (Fig. 2).

Les résistances à l'écoulement augmentent vers la partie terminale de l'uretère en raison de la faible distensibilité de l'uretère terminal, riche en fibres collagènes et enveloppé de gaines inextensibles. Cette disposition a une finalité fonctionnelle : elle permet au bolus de s'allonger, d'augmenter sa vitesse locale et d'être éjecté avec une puissance accrue dans la vessie, selon les principes de la lance d'arrosage. Mais en contrepartie, elle limite les possibilités d'adaptation à l'hyperdiurèse. Cette résistance accrue de l'uretère terminal explique l'augmentation de la pression du bolus à ce niveau.

A contrario, l'uretère terminal participe activement à diminuer cette résistance en réduisant sa longueur pendant l'éjaculation, comme on peut le constater en endoscopie : avant l'éjaculation, la contraction des fibres longitudinales entraîne sa rétraction télescopique, diminuant ainsi la longueur du trajet intramural ; après l'éjaculation, il s'allonge à nouveau.

Normalement, la pression vésicale reste basse pendant toute la phase de remplissage, grâce aux propriétés viscoélastiques de la

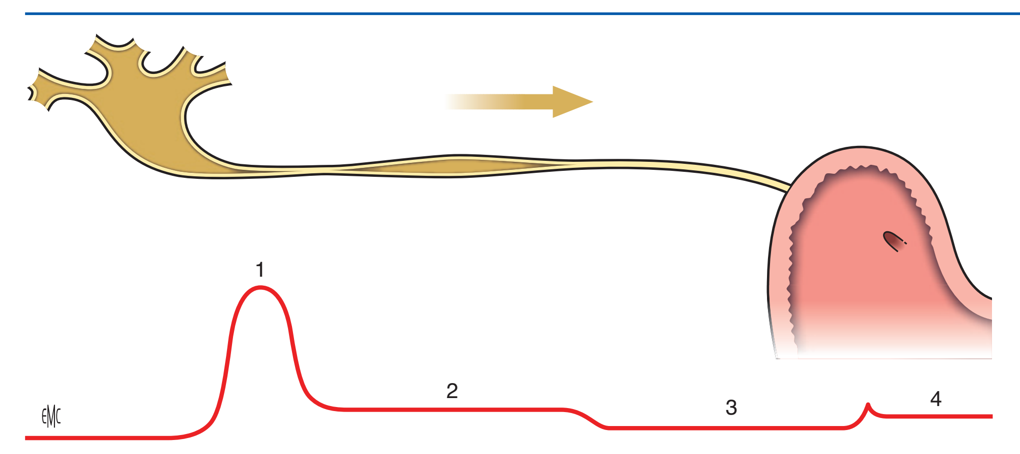


Figure 2. Bolus unique dans un uretère, se déplaçant depuis le bassinet vers la vessie, et la distribution correspondante des pressions dans la voie excrétrice supérieure. 1. Pression de contraction ; 2. pression du bolus ; 3. pression basale ; 4. pression vésicale.

vessie. La pression du bolus au niveau de l'uretère terminal, de l'ordre de 40 cm d'eau, permet de vaincre aisément les 10 à 15 cm d'eau de la vessie.

Pendant la miction, la contraction vésicale génère des pressions souvent situées au-dessus de 40 cm d'eau qui peuvent gêner la progression du bolus. Cependant, la brièveté de cette contraction est sans conséquence pour le rein.

Facteurs d'adaptation de la voie excrétrice supérieure aux variations physiologiques

Adaptation à la diurèse

Pour transporter une plus grande quantité d'urine dans le même temps, la VES peut augmenter la fréquence de ses contractions ou accroître le volume du bolus transporté :

- l'augmentation de la fréquence est le premier phénomène observé. Cette augmentation correspond toujours à un multiple de la fréquence basale. Cependant, elle est limitée par l'existence d'une période réfractaire pendant laquelle le muscle n'est plus excitable et par la vitesse de la propagation de l'onde ;
- l'accroissement du volume du bolus est le mécanisme d'adaptation le plus important puisqu'il peut être multiplié par 100. Les bolus plus longs et plus larges prennent l'aspect d'un cystoïde mais l'uretère reste encore segmenté, prouvant que le transport reste actif. Pour une diurèse importante située entre 5 et 10 ml/min, les bolus fusionnent de telle sorte que la propulsion active de l'urine n'est plus assurée. L'écoulement n'est plus assuré que par la pression hydrostatique qui peut dépasser 40 cm d'eau.

L'adaptation du volume des bolus à l'hyperdiurèse est un phénomène essentiellement musculaire. L'adaptation de la fréquence du péristaltisme peut être modulée par le système sympathique.

Adaptation au remplissage vésical

Les propriétés viscoélastiques de la vessie assurent le maintien d'une pression basse, inférieure à 15 cm d'eau pendant toute la durée de son remplissage (compliance). La fréquence des contractions urétérales augmente dès que la pression vésicale dépasse 11 cm d'eau ; au-delà de 40 cm d'eau, l'uretère n'est plus capable de propulser l'urine dans la vessie.

■ Physiopathologie des obstructions de la voie excrétrice supérieure [1]

L'obstruction est, avec l'infection urinaire souvent associée, le mécanisme essentiel des néphropathies interstitielles qui représentent le tiers des insuffisances rénales chroniques. Sa physiopathologie est très différente selon que l'obstruction est congénitale ou acquise.

> **“ *Point fort***
>
> L'hyperpression rénale générée par l'obstruction est le facteur le plus important de la destruction rénale. L'obstruction peut être liée à un obstacle intrinsèque ou extrinsèque de l'uretère, mais également être la conséquence d'une hyperpression vésicale. L'altération de la fonction rénale est liée à une diminution du débit sanguin rénal, l'ischémie, l'infiltration cellulaire et une fibrose aggravées par l'infection, et fait intervenir de nombreux médiateurs. La récupération fonctionnelle après désobstruction dépend de l'importance et de la durée de l'obstruction.

Obstructions acquises

Toutes les affections tumorales, lithiasiques, inflammatoires, traumatiques peuvent réaliser une obstruction, aiguë ou progressive, intrinsèque ou extrinsèque, de la VES.

L'obstruction urétérale peut être également d'origine vésicale, lorsque la pression dans la vessie devient supérieure aux possibilités de propulsion de l'urine par l'uretère. Cette situation se rencontre dans les obstructions sous-vésicales (hypertrophie prostatique, maladie du col vésical, sténose de l'urètre, dyssynergie vésicosphinctérienne, etc.) et les défauts de compliance vésicale (neurovessies, infection et obstruction chronique, etc.).

L'obstruction peut être complète ou incomplète, aiguë ou chronique, uni- ou bilatérale avec des conséquences variables sur la fonction rénale. Ainsi, le rein obstrué se met d'autant plus vite au repos qu'il est suppléé par un rein sain ; désobstrué, il récupère d'autant mieux sa fonction qu'il est isolé. Malgré cela, l'obstruction conduit toujours, plus ou moins rapidement et plus ou moins sévèrement, aux mêmes dégâts anatomiques et fonctionnels sur la VES et sur le rein.

Conséquences hydrodynamiques

C'est l'hyperpression dans la VES qui porte la plus grande responsabilité des lésions du parenchyme rénal. Elle dépend de la compliance de la VES et surtout du débit d'urine excrété par le rein obstrué, très différent selon que l'obstruction est aiguë (et complète) ou chronique (et incomplète).

Dans les obstructions complètes, la diurèse du rein obstrué s'effondre en quelques heures lorsqu'elle est unilatérale, plus lentement lorsqu'elle porte sur l'ensemble de la masse néphronique (obstacle bilatéral ou sur rein unique). La pression pyélique monte rapidement et se stabilise en quelques minutes à sa valeur maximale de 50 à 100 cm d'eau qui peut entraîner un reflux intrarénal ou une extravasation par rupture d'un fornix. Elle s'y maintient pendant quatre heures environ puis amorce une diminution

progressive pour revenir à sa valeur initiale dans un délai très variable selon que l'obstruction est uni- ou bilatérale, de quelques heures à plusieurs semaines.

Dans les obstructions incomplètes, la diurèse, bien que diminuée, peut persister longtemps. Une voie excrétrice compliante accepte une augmentation progressive de son volume, sans augmenter significativement la pression. Il manque donc cette phase d'hyperpression si dévastatrice pour le parenchyme rénal.

Même lorsque l'obstruction est complète, la diurèse ne se tarit jamais complètement. L'urine que le rein obstrué continue à produire en faible quantité, est drainée par les courants lymphatiques et veineux. Le drainage lymphatique du rein n'est pas négligeable, puisque le débit normal est de l'ordre de la diurèse (0,25 à 1,5 ml/min par rein) ; cependant, la résorption lymphatique et veineuse est un phénomène quantitativement limité qui nécessite une pression pyélique élevée et une diffusion dans l'espace interstitiel ou dans le sinus du rein.

Conséquences sur la voie excrétrice supérieure

Conséquences anatomiques

Les modifications morphologiques de la VES en amont d'une obstruction sont bien connues. On observe une dilatation et à moindre degré un allongement. Cependant, les modifications morphologiques sont très variables d'un patient à l'autre et ne sont pas toujours proportionnelles à l'importance de l'obstruction comme cela a pu être démontré expérimentalement chez l'animal. Une dilatation, même importante, peut être totalement réversible après suppression de l'obstacle.

Les modifications histologiques ne sont pas proportionnelles aux modifications morphologiques mais dépendent de la durée de l'obstruction. Le tissu musculaire s'hypertrophie d'abord, puis subit une dégénérescence collagène qui en modifie les propriétés viscoélastiques et contractiles. Ces lésions concernent avant tout l'espace intercellulaire ; la majorité des études en microscopie électronique des uretères dilatés n'a pas retrouvé d'anomalies notoires dans la structure de la cellule musculaire lisse elle-même. Il est difficile de fixer le délai de réversibilité, d'autant que le processus peut être accéléré par une infection surajoutée. Chez l'animal, après une obstruction complète, il peut aller de 24 heures à une ou plusieurs semaines.

Conséquences fonctionnelles

Les modifications morphologiques et histologiques altèrent les propriétés viscoélastiques et contractiles de la VES.

Propriétés viscoélastiques. Elles ont été étudiées chez l'animal après une obstruction partielle de plusieurs semaines par pyélomanométrie, c'est-à-dire perfusion à débit constant du bassinet et enregistrement des pressions pour obtenir une courbe pression/volume/débit après clampage de l'uretère sous-pyélique [8, 9]. Plus le bassinet est gros et compliant, plus il absorbe les variations de volume ; mais si les fluctuations de pression sont amorties en amplitude, elles se maintiennent plus durablement.

Propriétés contractiles. La contractilité de la fibre musculaire dépend de son degré d'élongation avant la contraction. Dans les cinq premières minutes qui suivent la ligature de l'uretère, on observe une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des contractions suivie de leur épuisement quand la distension devient trop importante. Elles vont de nouveau réapparaître quand la pression intracavitaire va amorcer sa décroissance. La musculature urétérale peut donc conserver une bonne valeur contractile, même après une distension importante, pourvu qu'il n'y ait pas d'altération structurelle définitive. Quand la VES est envahie par le collagène, la production et la transmission des potentiels d'action sont interrompues ; les contractions sont affaiblies, irrégulières et d'autant plus inefficaces qu'elles s'exercent sur un canal définitivement déformé.

Conséquences sur le rein

Lésions anatomiques du parenchyme rénal

Elles résultent de deux mécanismes :

- l'hyperpression, qui est le facteur principal dans les obstructions complètes ; sa responsabilité est moins évidente dans les obstructions incomplètes, à moins d'imaginer des à-coups d'hyperpression à l'occasion de poussées transitoires d'hyperdiurèse ;
- la réduction du débit sanguin rénal, qui est un phénomène constant, plus ou moins prononcée selon que l'obstruction est complète ou incomplète. En diminuant la diurèse, elle limite l'hyperpression, mais elle entraîne une ischémie, dans la médullaire notamment.

Aspect macroscopique. La caractéristique macroscopique de l'obstruction chronique est la dilatation des cavités qui émousse les papilles et lamine le parenchyme dont l'épaisseur peut être réduite de moitié à la quatrième semaine. L'atrophie du parenchyme progresse dans les premières semaines, d'autant plus longtemps et plus intensément que l'obstruction est plus sévère, avant de se stabiliser définitivement, indépendamment du degré d'obstruction.

Lésions histologiques. Elles touchent préférentiellement, sinon exclusivement, l'interstitium, justifiant le terme de « néphrite interstitielle » :

- les glomérules sont longtemps épargnés, les premières altérations n'apparaissant qu'à la quatrième semaine d'une obstruction complète : épaississement de la capsule de Bowman, sans altération du floculus ;
- le réseau artériel n'est pratiquement pas affecté ;
- l'interstitium est envahi par un infiltrat lymphocytaire puis par du tissu fibreux dissociant les tubules qui se raréfient ;
- l'épithélium tubulaire s'atrophie ; les cellules sont aplaties avec une disparition de leur bordure en brosse. Classiquement, les tubules distaux (branche ascendante de Henlé, tube contourné distal, tube collecteur) participent à la dilatation du système collecteur, alors que les tubes proximaux (tube contourné proximal, branche descendante de Henlé) restent collabés en raison de la diminution de la filtration glomérulaire. Les lésions, lorsqu'elles sont limitées, sont encore réversibles mais d'une manière hétérogène et progressent dans le temps avec une évolution vers la fibrose. Des dépôts protéiques formés par les cellules de la branche ascendante de Henlé (Tamm-Horsfall) et retrouvés dans les tubes proximaux, les glomérules et l'interstitium participent au développement de la néphropathie interstitielle.

Conséquence de l'obstruction sur la fonction rénale

Le rein obstrué continue à fonctionner d'autant plus longtemps et activement qu'il est dans l'obligation de le faire, c'est-à-dire, en pratique, en cas de ligature urétérale bilatérale ou sur rein unique. Cela le conduit à sa propre perte, puisque le maintien d'une diurèse pérennise l'hyperpression et accroît les dégâts anatomiques. Si conformément à la théorie du « néphron sain », le néphron est une unité fonctionnelle indivisible, il n'en demeure pas moins que les conséquences définitives d'une obstruction sur le fonctionnement rénal sont le reflet fidèle des dégâts anatomiques irréversibles, c'est-à-dire principalement les lésions tubulaires.

Conséquences de l'obstruction aiguë, complète. Les conséquences de l'obstruction aiguë, complète sont assez bien connues.

Dans les deux premières heures d'une obstruction aiguë, complète, le débit sanguin rénal augmente dans le rein obstrué alors qu'il a tendance à baisser dans le rein controlatéral. Puis il commence à décroître, avant que s'amorce la diminution de la pression pyélique : −30 % à la 24e heure, −50 % à la 72e heure, −70 % à une semaine, −80 % à deux semaines et 10 % à huit semaines. Cette évolution a été attribuée par de nombreux auteurs à des modifications de la résistance artériolaire (diminution suivie d'une augmentation) résultant d'une rupture d'équilibre entre deux types de prostaglandines massivement libérées sous l'effet de l'hyperpression par les cellules interstitielles de la médullaire rénale, notamment les macrophages : les unes, vasodilatatrices (prostaglandines E_2 [PGE_2] et PGI_2, prostacyclines), interviendraient dans la réponse initiale ; les autres, vasoconstrictrices (thromboxane A_2), dans la réponse secondaire. En bloquant la synthèse des premières, l'indométacine diminue le débit sanguin rénal, la filtration glomérulaire et par conséquent la pression pyélique, ce qui explique en partie son efficacité sur la colique

néphrétique. En stimulant la libération des secondes, le *platelet activating factor* (PAF), également élaboré par les cellules macrophagiques, aboutit au même résultat.

Le débit de filtration glomérulaire suit l'évolution du débit sanguin rénal : il chute de 50 % dans les deux premières heures, de 70 % en 24 heures, de 80 à 90 % en huit jours, et de plus de 95 % en quatre semaines.

La fonction tubulaire est menacée à la phase aiguë par l'hyperpression, à laquelle le tubule proximal est moins sensible que le tubule distal, et tardivement par les dégâts anatomiques. Les conséquences fonctionnelles de l'atteinte tubulaire sont univoques, portant essentiellement sur la réabsorption de l'eau, du sodium et sur l'élimination des acides. La réabsorption de l'eau a tendance à augmenter à la phase aiguë, en même temps que la filtration glomérulaire décline. Par conséquent, le volume urinaire diminue et l'osmolarité augmente. On constate également une diminution marquée de l'excrétion du sodium par diminution de la filtration glomérulaire et augmentation de la réabsorption tubulaire.

Évolution de la fonction du rein. L'évolution de la fonction du rein dont la VES est partiellement obstruée est beaucoup plus variable.

Le débit de filtration glomérulaire peut augmenter, diminuer ou rester inchangé en fonction de la durée et de la sévérité de l'obstruction ainsi que de la diurèse. En général, l'obstruction entraîne une diminution du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire du rein obstrué et une augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire du rein non obstrué controlatéral. Les modifications du débit sanguin rénal sont essentiellement dues à l'activation du système rénine-angiotensine qui entraîne une vasoconstriction rénale.

Les études expérimentales par microponction montrent que la fonction tubulaire proximale peut rester normale voire améliorée. Contrairement à l'obstruction aiguë complète, au cours de l'obstruction chronique, l'excrétion de sodium est augmentée ou reste normale, l'excrétion de potassium est légèrement augmentée ou diminuée et l'osmolarité inchangée ou diminuée. Cette variation dépend du degré de l'atteinte du débit de filtration glomérulaire, des tubes distaux et de l'anse de Henlé. Si la fonction glomérulaire est conservée et la fonction tubulaire dégradée, on peut observer du fait de la diminution de la réabsorption de l'eau, une polyurie hypotonique. L'acidification des urines est perturbée à différents niveaux, notamment dans le tubule distal : l'excrétion des ions H+ sous forme tamponnée ou d'ammoniaque, la réabsorption des bicarbonates, sont diminuées ; le pH urinaire reste élevé, tandis que l'acidose métabolique fait partie des caractéristiques biologiques de l'insuffisance rénale des néphropathies interstitielles.

La grande variabilité de cette réponse face à l'obstruction et l'utilisation de modèles et de méthodes d'obstruction différents expliquent les résultats contradictoires des études expérimentales [10].

Mécanismes et médiateurs impliqués dans la néphropathie obstructive

La néphropathie obstructive n'est pas uniquement due à altération de la diurèse face à l'obstacle, mais constitue une affection complexe associant des altérations glomérulaires, hémodynamiques et des fonctions tubulaires dont les causes sont très nombreuses.

Après une phase initiale d'augmentation de la pression dans les cavités rénales, on a vu qu'elle était suivie d'une vasoconstriction artériolaire dépendante de l'activité du système rénine/angiotensine. Les cellules tubulaires rénales étirées par l'hyperpression hydrostatique tubulaire vont être la source de la réaction inflammatoire interstitielle avec prolifération de macrophages dès la quatrième heure après l'obstruction mais aussi une accumulation de myoblastes qui proviennent de plusieurs origines : transformation de fibroblastes de la moelle osseuse, transformation des cellules épithéliales selon un processus complexe [11]. L'altération de cellules tubulaires et l'infiltration de macrophages et de myoblastes produisent des cytokines et des facteurs de croissance qui sont responsables de l'apoptose des cellules tubulaires rénales. Il en résulte une néphropathie chronique obstructive avec une atrophie tubulaire et pertes des néphrons correspondants et remplacés par de la fibrose interstitielle. Inflammation, apoptose et fibrose interstitielle progressent conjointement pour aboutir à une destruction rénale progressive. Les différents facteurs impliqués dans ces différentes phases sont résumés sur la Figure 3 [12].

Évolution de la fonction du rein obstrué après suppression de l'obstruction

La récupération fonctionnelle du rein « obstrué » dépend, en premier lieu, de la durée et de la sévérité de l'obstruction. À durée égale, une obstruction partielle est évidemment mieux tolérée qu'une obstruction complète, mais une obstruction complète levée précocement laisse moins de séquelles qu'une obstruction partielle levée tardivement.

Chez le chien, la récupération peut être totale après quatre et même sept jours d'une obstruction complète, avec même possibilité d'une hypertrophie compensatrice à 200 %, si le rein controlatéral est supprimé. Après deux semaines d'obstruction, la fonction glomérulaire peut remonter progressivement à 15, 30 et 70 % de sa valeur initiale, respectivement une semaine, cinq semaines et six mois après la levée de l'obstacle. Après quatre semaines d'obstruction, la fonction glomérulaire, qui est à moins de 5 % de sa valeur initiale, peut encore remonter à 20 ou 30 % quatre mois après la levée de l'obstacle. Il n'y a plus de récupération possible après six semaines d'obstruction. L'obstruction partielle autorise des délais plus longs.

Chez le rat soumis à une obstruction urétérale unilatérale, la réduction fonctionnelle dépend de la durée de l'obstruction comme l'ont montré les études scintigraphiques. En une semaine, la perte de la fonction du rein obstrué est de l'ordre de 80 %, totalement compensée par une hypertrophie du rein non obstrué. Dix jours après la levée de l'obstacle, le rein obstrué a récupéré 70 % de sa fonction initiale, tandis que l'hyperfonctionnement du rein non obstrué se réduit dans les mêmes proportions mais plus lentement.

La suppression de l'obstacle est accompagnée d'une excrétion accrue d'eau, de sodium et, plus accessoirement, de potassium. Ce phénomène, qui, sauf exception, reste assez limité quand l'obstruction est unilatérale, peut devenir considérable quand elle est bilatérale, réalisant le syndrome de « levée d'obstacle » (« post obstructive diuresis » des Anglo-Saxons). Il est possible que cette réponse soit médiée par un facteur humoral ; on a en effet montré que les reins d'un animal normal étaient capables de multiplier leur diurèse par dix quand on réalisait une circulation croisée avec un animal soumis à une obstruction urétérale bilatérale. On a pensé que l'urée pourrait jouer ce rôle, mais la natriurèse n'est pas augmentée quand elle est injectée en perfusion, et la suppression d'une obstruction unilatérale avec hyperazotémie n'est pas suivie d'un syndrome de levée d'obstacle. Le facteur natriurétique atrial (ANF) est un groupe de peptides sécrétés par l'oreillette sous l'influence d'une distension ou d'un étirement capables de stimuler l'excrétion de l'eau et du sodium. Le taux sérique de ce facteur ANF est multiplié par trois chez les patients obstrués et revient à une valeur normale après la levée de l'obstacle. On suppose que leur libération par 1'oreillette résulte de l'expansion volumique liée à l'hyperhydratation.

Qu'il y ait ou non un syndrome de levée d'obstacle, le pouvoir de concentration peut s'améliorer avec le temps ; l'osmolarité urinaire qui est voisine de celle du plasma après une obstruction d'une semaine peut revenir à une valeur normale 15 jours après la désobstruction. Cependant, il semble que la survenue d'un syndrome de levée d'obstacle soit un facteur de récupération rénale, qui peut être prédit par un taux élevé de créatininémie et de bicarbonate sérique dans un contexte de rétention urinaire [13]. Chez l'homme, le dosage hebdomadaire des enzymes tubulaires (gamma-glutamyl transférase, N-acétyl glucosaminidase) et de la β-2-microglobuline montre que l'amélioration peut se poursuivre dix jours. Mais, très souvent, le défaut de concentration et un trouble de l'acidification urinaire restent des séquelles durables et très caractéristiques de l'obstruction.

Figure 3. Physiopathologie de la néphropathie obstructive (d'après [12]). Il y a trois voies majeures qui induisent la destruction rénale liée à l'obstruction : l'apoptose, l'inflammation et la fibrose interstitielle. Les cellules rénales affectées sont en marron, les changements pathologiques en bleu et les médiateurs en rouge. L'étirement mécanique des tubules rénaux dilatés par une obstruction conduit à l'apoptose ou à la transformation épithéliomésenchymateuse (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*) des cellules épithéliales tubulaires. Les cellules épithéliales endommagées vont baisser leur production de facteur de croissance épidermique (EGF, *epidermal growth factor*) et activer le système rénine-angiotensine qui stimule l'expression du facteur de croissance transformant-β1 (TGF-β1, *transforming growth factor-β1*) et des facteurs de réactions oxydatives (ROS, *reactive oxygen species*). Celles-ci conduisent au recrutement des macrophages interstitiels et la production de protéine attirant des monocytes (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), des molécules d'adhésion, et le facteur de nécrose tumorale (TNF-α, *tumor necrosis factor-α*). Cela amplifie les lésions en contribuant à l'apoptose des cellules épithéliales, des cellules endothéliales et des podocytes, ce qui conduit à l'hypoxie et l'ischémie rénale. Cette séquence se traduit par la perte de capillaires péritubulaires et l'atrophie tubulaire. Des transformations phénotypiques se produisent dans les cellules épithéliales (EMT), les cellules endothéliales (EndMT), les péricytes ou les cellules souches, et deviennent ainsi des fibroblastes, qui à leur tour se transforment en myofibroblastes qui expriment l'actine musculaire lisse (α-SMA [*α-smooth muscle actin*]). Ces dernières cellules contribuent à l'expansion de la matrice extracellulaire (ECM, *extracellular matrix*) puis progressivement à la fibrose interstitielle. Le résultat final est une perte progressive de toutes les composantes du néphron.

Obstructions congénitales

La néphropathie obstructive congénitale est une des causes les plus importantes d'insuffisance rénale de l'enfant [14]. Les causes sont multiples et concernent les malformations de la VES et les obstructions sous-vésicales. Elles sont le plus souvent détectées en anténatal par une échographie faite entre 18 et 20 semaines de gestation.

Malformations de la VES :

- hydronéphrose par anomalie de la jonction pyélo-urétérale qui se présente sous la forme d'une dilatation pyélocalicielle au-dessus d'un uretère normal, dont le mécanisme est discuté : anomalie de la distribution du collagène [15], des cellules musculaires lisses [16], perturbation des processus de canalisation du bourgeon urétéral, compression localisée par un vaisseau polaire anormal responsable d'un arrêt de sa muscularisation ou altération du péristaltisme urétéral du fait d'anomalies des cellules interstitielles myoblastiques (cellules de Cajal) [17–19] ;
- méga-uretère « obstructif » qui se présente sous la forme d'une dilatation de toute la VES au-dessus d'un segment fin d'uretère terminal plus ou moins long appelé « radicelle ». Le mécanisme est voisin de la malformation précédente : perte du péristaltisme de l'uretère terminal [20], augmentation de l'apoptose des myocytes de l'uretère terminal, peut-être en rapport avec un défaut de vascularisation ou d'innervation [21, 22] ;
- urétérocèles : dilatations kystiques de l'uretère terminal intravésical dans sa partie sous-muqueuse. Souvent associées à une duplication urétérale, elles intéressent alors l'uretère du pyélon supérieur.

Obstructions sous-vésicales :

- obstructions mécaniques urétrales. Elles sont surtout représentées par les valves de l'urètre postérieur qui sont une des principales causes malformatives d'insuffisance rénale terminale [23]. Les autres sont plus rares : sténose, hypoplasie et atrésie urétrale congénitale, valve de l'urètre antérieur, diverticule urétral, urétérocèle prolabée et anomalies du cloaque ;
- obstructions fonctionnelles. Elles sont représentées en grande partie par les neurovessies (myéloméningocèles, agénésie sacrée, lipomes du cône terminal, etc.). Le régime d'hyperpression vésicale créé par une dyssynergie vésicosphinctérienne ou un défaut de compliance vésicale s'oppose à l'expulsion de l'urine de l'uretère vers la vessie comme vu dans le chapitre de physiologie.

Les uropathies obstructives congénitales diffèrent des uropathies obstructives acquises car l'obstruction est survenue à un moment où ni le rein ni la VES n'ont atteint leur maturité. Il se peut d'ailleurs que l'obstruction ait disparu dans les phases de maturation ultérieures, la dilatation des cavités rénales n'étant alors que séquellaire. Les conséquences de l'obstruction congénitale ont été étudiées expérimentalement chez de nombreux



Figure 4. Hydronéphrose géante opacifiée par pyélographie directe. Ce rein avait une valeur fonctionnelle normale à la scintigraphie à l'acide dimercaptosuccinique (DMSA).

modèles animaux qui se sont affinés au cours des années pour étudier les effets d'une obstruction à un moment de maturation rénale précis [24], en introduisant des animaux transgéniques ayant une anomalie de développement du bourgeon urétéral, voire en utilisant des animaux marsupiaux afin de pouvoir intervenir pendant l'embryogenèse en extrayant le fœtus de la poche de sa mère [25].

Conséquences sur la morphologie et les propriétés hydrodynamiques de la voie excrétrice supérieure

Il n'y a pas forcément de corrélation entre l'importance de la dilatation de la VES et le retentissement sur la fonction rénale (Fig. 4). L'importance de la dilatation de la VES dépend des caractéristiques biomécaniques de la VES qui se modifient durant la croissance du fœtus, dans le sens d'une moins grande déformabilité, comme on a pu le montrer chez l'animal et chez l'homme. Jusqu'à la 11e semaine, la VES du fœtus est faite essentiellement d'un tissu conjonctif lâche. C'est à cette date que les calices s'individualisent du bassinet, et que débute un processus de muscularisation qui commence dans la vessie et se poursuit dans l'uretère puis dans le bassinet. Il progresse lentement, et ce n'est qu'à partir de la 24e semaine et surtout de la 30e semaine que les cellules musculaires s'organisent en faisceaux. Le développement des fibres élastiques et collagènes, qui vont former la charpente de la VES, est plus tardif (13e–15e semaine) et plus lent puisqu'il n'est pas totalement achevé à la naissance.

Dans l'hydronéphrose, la dilatation pyélique, constante par définition, est très variable et sans rapport avec le degré d'atteinte rénale. La réponse de l'uretère fœtal à l'obstruction est bien différente de celle de l'uretère mature. En général, le méga-uretère n'est pas seulement gros ; il est long et tortueux, peut-être en raison des différences dans le développement et l'orientation des fibres élastiques et collagènes pendant la maturation de l'uretère fœtal ; à l'ouverture, la lumière est formée d'une série de jabots séparés par des goulots d'étranglement pseudovalvulaires. La paroi peut être très épaisse ou pellucide, avec tous les intermédiaires entre ces extrêmes. L'épaississement porte sur les fibres musculaires (plus hyperplasiées qu'hypertrophiées), les fibres collagènes et élastiques, et la vascularisation. Des lésions de « dysplasie urétérale », souvent associées à des lésions de dysplasie rénale, ont été signalées par certains auteurs : les cellules musculaires lisses ne sont pas organisées en faisceaux, mais dispersées au sein d'un tissu conjonctif abondant.

Cette voie excrétrice dilatée peut perdre totalement son pouvoir de propulsion, du bassinet dilaté vers l'uretère avec difficultés à la formation des bolus pour l'hydronéphrose, de l'uretère vers la vessie pour le méga-uretère qui ne peut plus collaber ses parois ou, au contraire, conserver des contractions puissantes.

Particularités de la néphropathie obstructive congénitale

Des études expérimentales chez l'animal ont montré que l'obstruction pouvait entraîner un retard de maturation et du développement des glomérules d'autant plus important que l'obstruction est précoce et prolongée [26]. Cela correspond à l'hypoplasie rénale observée dans les uropathies malformatives. La dysplasie, correspondant à des anomalies du développement du néphron et du stroma, n'est présente que pour les formes sévères [27].

Les observations histologiques effectuées au cours de pyéloplasties pour hydronéphroses par anomalie de la jonction pyélo-urétérale et comparées à des reins normaux de même âge ont montré dans 73 % des cas des modifications glomérulaires de fibrose surtout et dilatation kystique [28], mais avec une fréquence très variable de 1,7 % à 91 % des glomérules observés. L'importance des altérations glomérulaires n'était pas corrélée au degré de l'hydronéphrose ni au retentissement fonctionnel évalué par scintigraphie rénale. S'y associaient également des anomalies de densité glomérulaire, notamment une augmentation de la densité glomérulaire pour les hydronéphroses sévères. Les lésions tubulo-interstitielles étaient observées dans 26 % des cas : atrophie tubulaire et fibrose tubulaire. La fibrose était présente surtout pour les enfants âgés de plus d'un an. On retrouve également des anomalies de densité et de taille tubulaire : une augmentation de la densité des tubes distaux, une diminution de la taille des tubes proximaux et une augmentation du rapport de masse tube proximal/tube distal.

Ces constatations corrèlent assez bien les observations expérimentales animales montrant que l'obstruction urétérale pendant la période d'embryogenèse entraîne les conséquences suivantes [29] :

- une altération importante de la croissance rénale avec une atrophie parenchymateuse et diminution importante du nombre de néphrons fonctionnels. On note une diminution du nombre de glomérules, non seulement du fait d'un ralentissement de la néphrogenèse, mais également par apoptose des glomérules déjà formés. La maturation glomérulaire est retardée avec une diminution de la surface d'échange capillaire. L'obstruction complète entraîne une augmentation des cellules sécrétant de la rénine ;
- des lésions tubulaires qui sont importantes et associent dilatation, atrophie, apoptose, épaississement de la membrane basale. L'apoptose tubulaire peut être responsable de néphrons non fonctionnels déconnectés de tout tubule ;
- l'espace interstitiel péritubulaire qui est également affecté avec inflammation et fibrose. Les lésions péritubulaires sont en général corrélées avec les lésions tubulaires.

La réponse du rein controlatéral à une obstruction urétérale unilatérale est celle d'une hypertrophie compensatrice bien connue qui dépend de la sévérité et de la durée de l'obstruction. Cependant, ni le nombre de glomérules, ni leur maturation ne sont modifiés. Cette hypertrophie se fait essentiellement par

modification de la taille des glomérules [30]. Celle-ci est plus lente pendant la période d'embryogenèse et s'observe essentiellement en fin de gestation [31]. La fonction tubulaire est inchangée.

Récupération rénale après suppression d'un obstacle congénital

La récupération de la fonction rénale après intervention de désobstruction reste un sujet controversé. Un article récent relate une amélioration de la fonction rénale à long terme après pyéloplastie pour syndrome de jonction pyélo-urétéral [32], mais l'interprétation en est difficile en l'absence de groupe contrôle. Une revue des évaluations fonctionnelles rénales scintigraphiques effectuées avant et après pyéloplastie montre des résultats disparates suggérant que les patients symptomatiques et ceux qui avaient une atteinte rénale modérée récupéraient mieux [33].

Les études expérimentales semblent montrer que la levée de l'obstruction permet de récupérer une partie de la fonction rénale un mois après désobstruction, avec une fonction glomérulaire qui revient à la normale par hyperfiltration des néphrons restants, mais celle-ci diminue de 80 % un an après avec un développement de la protéinurie. Non seulement le rein concerné présente des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire, mais le rein controlatéral est également intéressé par ces processus [12]. Cependant, l'extrapolation de ces résultats à l'homme reste à démontrer.

■ Explorations fonctionnelles de la voie excrétrice supérieure

> *Point fort*
>
> Il n'y a pas de parallélisme entre l'importance de la dilatation et l'importance voire la présence d'une obstruction, surtout pour les uropathies malformatives. Les explorations fonctionnelles de la VES doivent : rechercher un obstacle anatomique (par l'imagerie classique : échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique [IRM]), préciser les conditions de transport de l'urine du rein à la vessie (scintigraphies dynamiques, uro-IRM fonctionnelle, pyélomanométrie) et apprécier le retentissement fonctionnel sur le rein (scintigraphies statiques et dynamiques, uro-IRM fonctionnelle). Si on peut se fier aux résultats de ces examens lorsqu'ils montrent une bonne fonction de transport de l'urine et l'absence de retentissement sur la fonction du rein pour conclure en l'absence d'obstruction, ils peuvent être mis en défaut du fait d'une altération fonctionnelle rénale ou par une trop grande dilatation de la VES. L'uro-IRM pouvant dans le même examen analyser la morphologie de la VES, les conditions de transport et le retentissement rénal est appelée à se développer. L'analyse du profil protéique urinaire permettra peut-être dans l'avenir de disposer de marqueurs pour prédire le caractère évolutif ou non d'une dilatation malformative de la VES.

Les explorations fonctionnelles de la VES sont indiquées lorsqu'une dilatation des cavités rénales, du bassinet et/ou de l'uretère a été diagnostiquée. Deux questions se posent alors au clinicien :

- quelles sont les conditions de transport de l'urine du rein à la vessie ?
- quelles sont les conséquences sur la fonction du rein et quels sont les risques d'une progression d'une atteinte rénale ?

Exploration de la fonction de transport de la voie excrétrice supérieure

L'obstruction de la VES pourrait se définir comme une incapacité pour l'uretère de transporter l'urine à des débits physiologiques avec pour conséquence une altération de la fonction du rein.

Examens morphologiques

Les examens morphologiques permettent de dépister une dilatation du haut appareil urinaire.

L'échographie est l'examen le plus simple, permettant de bien visualiser les cavités rénales et le bassinet lorsqu'ils sont dilatés. L'uretère peut être vu dans sa portion lombaire haute lorsqu'il est dilaté. Le trajet lombaire bas et iliaque est plus difficile à identifier en raison de l'interposition digestive. La portion pelvienne peut être vue au travers d'une vessie pleine.

L'échographie permet de mesurer l'importance de la dilatation, mais celle-ci n'est pas corrélée au degré d'atteinte rénale. L'épaisseur du parenchyme rénal n'est pas un bon indice de l'atteinte rénale, car pour les reins très dilatés, la répartition de la masse néphronique fonctionnelle est très étalée : un amincissement cortical avec une importante dilatation est par conséquent compatible avec une fonction normale.

Les conséquences de la néphropathie obstructive peuvent être évaluées pour une échographie doppler. Comme vu dans le chapitre précédent, l'obstruction de la voie excrétrice entraîne une diminution du débit sanguin rénal par accroissement des résistances vasculaires. L'échographie doppler peut théoriquement mesurer cette résistance. Il est ainsi calculé un index (RI) qui la reflète : $RI = S - D/S$ où S est la vélocité systolique maximum et D la vélocité diastolique. Cependant, les études expérimentales chez le chien [34] ou le porc [35, 36] sont contradictoires, et la valeur de cet index se modifie avec l'âge [37]. Des études récentes semblent montrer que l'analyse de la résistance veineuse serait plus performante dans les obstructions aiguës [38], mais la sensibilité de la méthode reste médiocre pour les obstructions incomplètes [39, 40].

En cas de dégradation rénale du fait de l'obstruction, le rein sain controlatéral est le siège d'une hypertrophie compensatrice rapide [41]. Ainsi, Koff [42] propose un diagramme de surveillance où sont représentées l'évolution de la fonction du rein et la croissance du rein controlatéral par des mesures échographiques. Une diminution de la fonction rénale relative avec une accélération de la croissance du rein controlatéral signe l'obstruction. L'amélioration spontanée de la fonction du rein hydronéphrotique s'accompagne d'un ralentissement de la croissance du rein controlatéral. Cependant, cette méthode se heurte à l'imprécision de la mesure échographique de la taille des reins et la variabilité de la réponse du rein sain face à l'obstruction du rein controlatéral, expliquant peut-être le caractère non reproductible de la méthode [43].

L'urographie intraveineuse (UIV) est un examen de moins en moins utilisé et le plus souvent remplacé par un scanner avec injection de produit de contraste iodé qui permet une analyse plus fine de la morphologie des cavités rénales. Le scanner permet de plus un diagnostic plus précis d'un éventuel obstacle acquis (calcul, tumeur, compression). Cependant, en cas de retard important à l'élimination, des clichés tardifs seront nécessaires pour visualiser la VES dans son ensemble. Un des inconvénients du scanner est l'irradiation qu'il délivre, particulièrement chez l'enfant.

Quelques éléments peuvent évoquer une obstruction : retard de sécrétion, aspect « tendu » des calices dilatés en boules. Ces éléments sont à différencier d'un retard à l'élimination du produit de contraste, qui n'est que le reflet de l'augmentation de volume de la VES, une atonie avec des contours flasques des calices et de l'uretère dont la paroi vient épouser la forme des organes de voisinage. L'observation du péristaltisme urétéral sous amplificateur de brillance après une injection iodée est malheureusement moins utilisée, mais peut fournir des renseignements intéressants sur la qualité du péristaltisme urétéral [44]. Un péristaltisme rétrograde n'est que le reflet d'un potentiel d'action anormal mais n'est pas synonyme d'obstruction, alors que le reflux intra-urétéral est



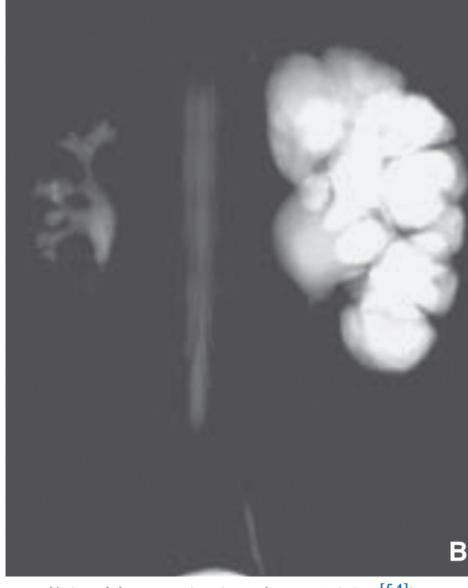




Figure 5. Image IRM en séquences T2 (reproduit avec l'aimable autorisation de P.H. Vivier [54]).
A. Hydronéphrose gauche par anomalie de la jonction pyélo-urétérale.
B. Mégacalicose gauche.
C. Méga-uretère gauche.

une régurgitation du bolus d'urines au-dessus d'un obstacle qui ne peut être franchi par l'onde péristaltique.

L'évolution morphologique avec l'accroissement de la dilatation à deux examens successifs est un signe évocateur d'une souffrance de la VES.

Malheureusement, les examens morphologiques n'apportent pas toujours la preuve de l'obstruction en cas de dilatation chronique : soit séquellaire d'une obstruction ancienne pour laquelle l'obstacle a été traité, soit d'origine malformative. Ces situations peuvent justifier la réalisation d'examens complémentaires permettant de faire le diagnostic d'obstruction.

L'IRM est un examen non irradiant, permettant de visualiser la VES en T2. Une injection de gadolinium permet d'accentuer les contrastes et d'analyser la fonction du rein par des études du temps de transit parenchymateux. Cet examen peut être couplé à une injection de Lasilix® pour étudier les capacités d'élimination de la VES (voir infra) [45]. Des études dynamiques en IRM ont permis également d'observer le péristaltisme urétéral [46] comme cela était fait auparavant avec l'UIV. Il pourrait donc s'agir dans l'avenir d'un examen intéressant qui permet d'obtenir à la fois des données morphologiques précises de la VES et des données fonctionnelles voisines de celles fournies par les scintigraphies dynamiques (Fig. 5).

Modifications cliniques et morphologiques en réponse à une hyperdiurèse

Lorsqu'est suspecté un syndrome de jonction pyélo-urétérale intermittent, alors qu'à l'état basal il n'existe pas de dilatation des cavités pyélocalicielles, soit on a la chance de pouvoir faire une analyse morphologique (échographie, scanner injecté, IRM) lors d'une crise douloureuse, permettant ainsi de visualiser la dilatation pyélocalicielle et confirmer le diagnostic, soit on tente de provoquer celle-ci par une hyperdiurèse par injection de furosémide après hydratation. Cela dérive de l'épreuve de Puigvert décrite en 1968 [47] qui définissait des critères d'obstruction lorsque la taille des cavités rénales augmentait de plus de 22 % 20 minutes après l'injection du diurétique. Le déclenchement des douleurs est également un élément clinique important en faveur de l'obstruction intermittente.

Scintigraphies dynamiques

Elles permettent d'analyser l'élimination d'un traceur radioactif, le test étant sensibilisé par l'injection d'un diurétique.

Le traceur utilisé doit être filtré par le glomérule rénal et/ou sécrété par les tubules et ne pas être réabsorbé. Une molécule radioactive attachée à ce traceur permet de suivre l'évolution de sa concentration au niveau du parenchyme rénal, des cavités du rein et de l'uretère.

Pour un enfant de 5 ans, la dose d'exposition à l'irradiation est assez faible et comprise entre 0,38 et 0,82 millisieverts (mSv) en fonction du traceur utilisé.

Quatre molécules sont employées [48, 49] :

- le mercaptacétyltriglycéride marqué au technétium 99 (MAG_3-Tc^{99}) dont la plus grande partie est sécrétée et une faible partie filtrée. Sa clairance est environ 60 % de celle de l'hippuran. C'est le traceur dynamique le plus utilisé actuellement ;
- l'hippuran-^{123}I (ortho-iodo-hippurate de sodium marqué à l'iode 123), entièrement sécrété, était la molécule de référence dans les années 1980. La captation par le rein est rapide et les images obtenues d'excellente qualité. La nécessité d'avoir un cyclotron pour la produire, sa demi-vie très courte et son coût élevé en limitent l'utilisation ;
- l'éthylènedicystéine marqué au technétium 99 (EC-Tc^{99}) dont la sécrétion est également tubulaire et donnerait des meilleures images avec moins de bruit de fond que l'acide diéthylène-triamino-pentacétique marqué au technétium 99 (DTPA-Tc^{99}) [50] ;
- le DTPA-Tc^{99} qui est filtré assez lentement par le glomérule, ce qui induit un bruit de fond supérieur surtout en cas d'insuffisance rénale. Il permet une mesure de la filtration glomérulaire, mais la réponse dynamique est plus difficile à interpréter.

Le patient doit être correctement hydraté avant l'examen, afin d'obtenir une réponse diurétique optimale. Habituellement, le furosémide est injecté 20 minutes après celui du traceur. Il faut que la clairance du rein étudié soit supérieure à 15 ml/min pour que la réponse au diurétique soit suffisante. La dose du furosémide est de 1 mg/kg chez le nourrisson et de 0,5 ml/kg chez l'enfant avec un maximum de 20 mg [49].

La gamma-caméra recueille des images incluant les reins, les uretères et la vessie. On choisit deux zones d'intérêt : l'une comprend le rein, ses calices et son bassinet ; l'autre se situe le plus près possible en amont de l'obstacle présumé, c'est-à-dire le bassinet en cas d'hydronéphrose et l'uretère distal en cas de méga-uretère, en évitant la superposition d'une vessie pleine.

Les résultats sont exprimés sous la forme d'une courbe qui traduit l'évolution de la concentration du traceur au niveau des différentes zones d'intérêt [51, 52]. Trois types de réponses sont

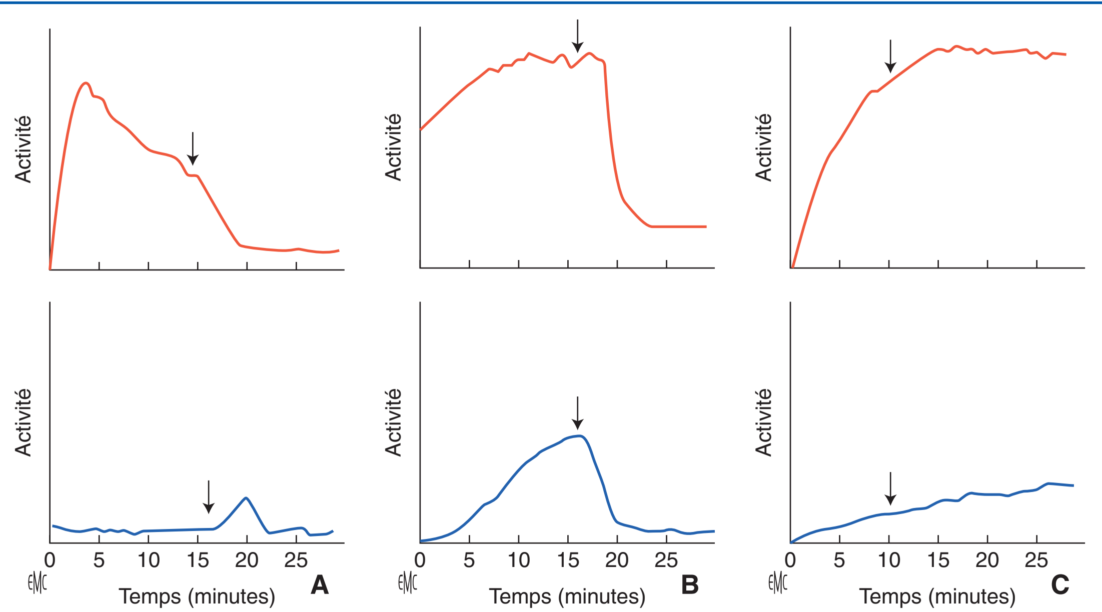


Figure 6. Résultats de la rénographie diurétique (d'après [51]). Les réponses intermédiaires entre dilatation sans obstruction (B) et obstruction (C), avec une décroissance lente et incomplète du traceur ne permettent pas de trancher entre absence ou présence d'une obstruction [53]. Flèche : injection du diurétique.
A. Réponse normale, sans obstruction : au niveau du rein, la décroissance de l'activité commence avant l'injection de furosémide, et est accélérée par elle. Au niveau de l'uretère, l'activité reste basse, avec une petite élévation transitoire suivant l'injection de furosémide.
B. Dilatation sans obstruction : la courbe d'excrétion est initialement croissante ou reste en plateau, mais l'injection de furosémide entraîne une décroissance rapide de l'activité rénale ou urétérale.
C. Réponse suggérant une obstruction : la radioactivité croît ou reste en plateau élevé, même après l'injection de furosémide. Lorsque l'on suspecte un obstacle urétérovésical, c'est la courbe de radioactivité urétérale qui augmente. Une dilatation importante ou une altération de la fonction du rein exploré peut donner des courbes de ce type, en l'absence d'obstruction.

décrits : réponse normale, dilatation sans obstruction, obstruction (Fig. 6). Entre les deux dernières, l'aspect de la courbe est de type intermédiaire et ne permet pas de trancher. Le calcul de l'index d'excrétion [52] du temps de demi-décroissance ou du quart de décroissance a été proposé, mais la variabilité de la réponse ne permet pas une interprétation plus fine que celle des courbes [53] et ne doit plus être utilisée [49].

Des modifications de protocole peuvent être utilisées pour tenter d'améliorer l'interprétation du résultat :

- injection du furosémide 15 minutes avant celle du traceur afin que la concentration du traceur au niveau du rein coïncide avec la diurèse maximale, ou injection du furosémide en même temps que celle du traceur qui permet de réduire le temps de l'examen et ne semble pas perturber la mesure de la fonction séparée de chaque rein. L'injection du furosémide faite 20 minutes après injection du traceur permet cependant de voir la pente initiale de l'élimination du traceur puis l'effet du diurétique. Cependant, aucune donnée ne permet de déterminer le meilleur moment pour l'injection du furosémide ;
- il est préférable que la vessie soit vide si on veut valablement étudier la cinétique du traceur au niveau du bas uretère. En cas de défaut de compliance vésicale, il est préférable de réaliser l'examen avec un drainage de la vessie pour éliminer ce facteur d'obstruction.

Globalement, l'examen permet d'apprécier la qualité de vidange de la voie excrétrice, mais se heurte à un problème de sensibilité en cas d'altération de la fonction du rein, qui peut cependant être évaluée dans le même temps, ou si la dilatation de la voie excrétrice est importante. Si la réponse est normale ou de type « dilatation sans obstruction », on peut considérer que les conditions de transport de l'urine par la VES ne sont pas dangereuses pour le rein. En cas de réponse équivoque ou de type obstructif, l'interprétation doit être plus nuancée et ne signifie pas obligatoirement l'existence d'une obstruction.

Uro-IRM fonctionnelle

L'uro-IRM fonctionnelle fournit des images morphologiques du rein et de la VES, mais également des données fonctionnelles sans expositions aux radiations ionisantes. Elle permet, comme les scintigraphies, d'évaluer la fonction rénale séparée et la qualité de la vidange rénale en réponse à une stimulation diurétique.

La préparation est assez similaire à la scintigraphie avec une hydratation correcte du patient. Le jeune enfant nécessite parfois une sédation pour éviter les artefacts liés aux mouvements pendant l'acquisition.

Le produit de contraste utilisé est le gadolinium utilisé à dose de 0,1 mmol/kg, dose qui peut être plus faible (jusqu'à 0,01 mmol/kg) chez les très jeunes enfants ou lorsque la fonction rénale est située entre 30 et 60 ml/min de clairance glomérulaire [45] afin de prévenir le risque de fibrose rénale [54]. L'injection de gadolinium est peu conseillée pour des clairances rénales situées au-dessous de 30 ml/min, ce d'autant que l'action du furosémide sera très limitée.

L'examen débute par des séquences coronales en T2 et axiales en T1 et T2 avec reconstructions 3D puis suivies par les études dynamiques. L'injection du furosémide (aux mêmes doses que pour les scintigraphies dynamiques) est effectuée 15 minutes avant ou juste avant l'injection de gadolinium.

Les séquences en T2 permettent une analyse morphologique du rein et de la VES (Fig. 7) qui peut intéresser la totalité de l'uretère, y compris sa partie terminale (pour diagnostic d'urétérocèle ou d'implantation ectopique de l'uretère).

L'analyse fonctionnelle utilise des séquences T1 avant et après injection de gadolinium. Des logiciels spécifiques permettent d'analyser les fonctions rénales séparées selon des méthodes similaires à celles utilisées pour les scintigraphies dynamiques. De même, l'analyse de la vidange rénale est comparable aux scintigraphies rénales dynamiques, avec obtention de courbes de vidange identiques. La corrélation entre les résultats sur l'analyse fonctionnelle rénale et l'évaluation de la vidange de la VES obtenus avec l'IRM et la scintigraphie est excellente [45, 55]. Cependant, les mêmes réserves peuvent être faites lorsque le résultat ne montre pas clairement l'absence d'obstruction.

L'uro-IRM fonctionnelle est destinée à remplacer les scintigraphies dynamiques dans l'avenir, cependant, elles nécessitent des compétences radiologiques particulières en raison de la complexité de l'analyse fonctionnelle.

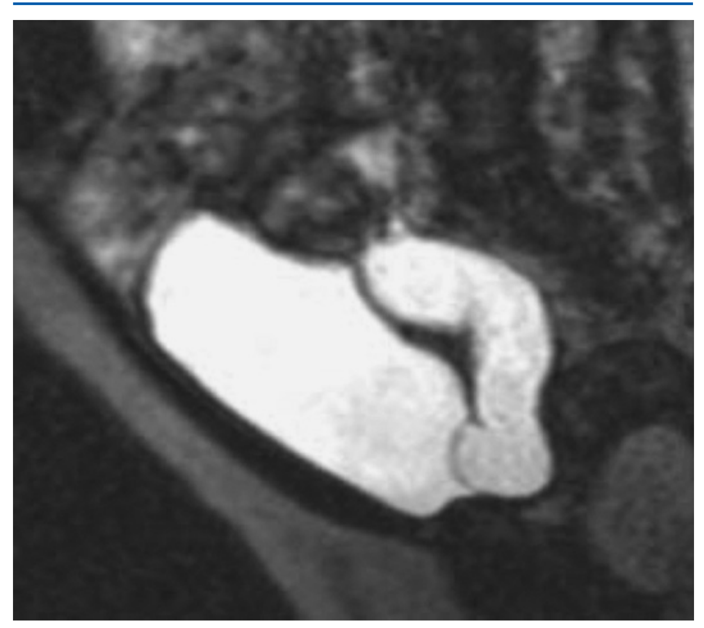


Figure 7. Uro-IRM en séquence T2 montrant une urétérocèle avec dilatation urétérale d'un pyélon supérieur chez une enfant de 6 mois (reproduit avec l'aimable autorisation de P.H. Vivier [54]).

Examens manométriques

La mesure de la pression basale, avec une simple colonne d'eau, ne permet pas de reconnaître l'obstruction. Sa valeur, dans les reins hydronéphrotiques, varie d'une série à l'autre, mais le plus souvent, elle n'est pas significativement plus élevée que dans les bassinets normaux. La pression basale dépend en effet de multiples facteurs comme la compliance de la voie excrétrice et l'état de la diurèse au moment de l'examen. Si un chiffre supérieur à 15 cm d'eau, chez un patient relaxé, dans des conditions d'hydratation normale, témoigne sans équivoque d'une obstruction, un chiffre inférieur à 10 cm d'eau n'exclut nullement l'existence d'une obstruction [47]. Pour reconnaître l'obstruction, il faut placer la voie excrétrice dans une situation d'hyperdiurèse. C'est ce type d'examen que Whitaker a décrit en 1973 [56].

La mise en situation d'hyperdiurèse pour la VES explorée est assurée par la mise en place d'une néphrostomie qui assure à la fois la perfusion et la mesure des pressions dans les cavités rénales. La perfusion se fait avec un produit de contraste afin de pouvoir obtenir une opacification sous amplificateur de brillance et s'assurer qu'une situation d'équilibre est obtenue avec le passage de produit de contraste au-delà de l'obstacle présumé et de l'absence d'extravasation.

Le débit de perfusion est réglé à 10 ml/min chez l'adulte, 5 ml/min chez l'enfant de moins de 1 an. On perfuse jusqu'à ce que la pression pyélique se stabilise en plateau ou qu'elle entraîne une douleur de distension lombaire.

La pression retenue dans l'évaluation de cette résistance est la différence entre la pression pyélique et la pression vésicale. On admet qu'il n'y a pas d'obstruction lorsqu'elle est inférieure à 15 cm d'eau, qu'il y a une obstruction au-dessus de 22 cm d'eau et qu'on ne peut conclure entre ces deux valeurs. En cas de réponse ambiguë, certains auteurs ont proposé de sensibiliser la méthode en augmentant progressivement le débit jusqu'à 20 ml/min [57]. Une variante est proposée par Vela-Navarette [58]. C'est la pression de perfusion qui est réglée pour obtenir un débit de la VES dans un premier temps physiologique (1 à 2 ml/min) afin d'examiner le péristaltisme. Puis la pression de perfusion est réglée pour obtenir un débit de 5 à 6 ml par minute. Les valeurs retenues sont les mêmes que précédemment : absence d'obstruction au-dessous de 15 cm d'eau, obstruction au-delà de 22 cm d'eau.

Les examens manométriques ont pour avantage de s'affranchir de la réponse à un diurétique en cas d'insuffisance de fonction du rein exploré. Cependant, les débits utilisés étant largement supérieurs aux débits physiologiques, on peut penser que la voie excrétrice pourrait assurer un transport de l'urine à des débits plus bas sous de basses pressions et donc sans dommage pour le rein. À l'inverse, malgré une pression de perfusion inférieure à 15 cm d'eau, un test de récupérabilité de la fonction d'un rein transplanté dilaté montrait une amélioration des valeurs de la fonction rénale, rendant le test de Whitaker peu spécifique dans cette indication [59]. L'inconvénient majeur du test est son caractère invasif, notamment chez l'enfant. La mesure des pressions peut être perturbée par un saignement qui vient obstruer la voie excrétrice ou l'obstruction de l'extrémité du cathéter par la paroi des cavités rénales. Les pyélomanométries ne sont plus indiquées aujourd'hui que dans des situations particulières où les autres examens ne peuvent être utilisés [60–62].

Évaluation de la fonction du rein

L'exploration fonctionnelle ne doit pas se résumer à étudier les conditions de transport de l'urine des cavités rénales à la vessie, mais doit aussi étudier le retentissement rénal causé par l'obstruction. Ainsi, pour une dilatation chronique de la VES, l'absence complète de retentissement sur la fonction du rein concerné signifie que les conditions de transport sont suffisantes pour préserver la fonction de ce rein.

L'évaluation biologique de la fonction rénale globale par mesure de la créatininémie ou de sa clairance a peu d'intérêt en cas d'anomalie unilatérale, mais elle prend toute sa valeur si le rein est fonctionnellement unique.

Hormis cette dernière situation, il convient de disposer d'examens permettant l'analyse fonctionnelle séparée de chaque rein.

Méthodes scintigraphiques

Deux types de scintigraphie permettent d'évaluer la fonction rénale séparée.

Scintigraphies dynamiques

Le premier temps des scintigraphies dynamiques utilisées pour explorer la fonction de la voie excrétrice consiste en une évaluation de la valeur fonctionnelle rénale. L'étude de la fonction des reins se fait au cours des trois premières minutes qui suivent l'injection du traceur (MAG_3-Tc^{99}, hippuran-^{123}I, DTPA-Tc^{99}, EC-Tc^{99}), au niveau du pic de concentration. Ce pic est donc un reflet des fonctions de filtration glomérulaire et d'excrétion tubulaire.

Scintigraphies statiques

On utilise essentiellement l'acide dimercaptosuccinique marqué au technétium 99 (DMSA-Tc^{99}) qui se fixe sur les cellules tubulaires rénales. La lecture se fait en général six heures après l'injection du traceur. La gamma-caméra recueille des images dans différents plans, permettant ainsi d'obtenir une cartographie fonctionnelle rénale. La scintigraphie au DMSA, donnant des résultats assez reproductibles de la valeur relative des reins, est un bon examen de surveillance mais ne permet aucune évaluation de la fonction de la VES. Elle permet de prédire la valeur fonctionnelle qu'aura le rein après désobstruction car elle ne semble pas affectée par l'obstruction elle-même, contrairement à l'évaluation faite par une scintigraphie dynamique [63, 64]. Cependant, les séries récentes comparant les résultats sur la valeur fonctionnelle rénale des scintigraphies au MAG_3-TC^{99} au DMSA-Tc^{99} donnent des résultats comparables [65, 66].

Uro-IRM fonctionnelle

Comme vu précédemment, l'uro-IRM fonctionnelle permet l'évaluation de la fonction rénale séparée selon des protocoles similaires à ceux utilisés par les scintigraphies dynamiques. Cependant, des précautions sont à prendre en cas d'insuffisance rénale du fait du risque de fibrose interstitielle liée à l'injection de gadolinium. Des développements sont en cours pour permettre une évaluation de la fonction rénale sans utilisation de produit de contraste [67–69].

Analyse du protéome urinaire

Elle est réalisée sur les urines fraîches du matin par électrophorèse capillaire couplée à une spectrométrie de masse. On

obtient ainsi un profil protéique urinaire dont certaines caractéristiques peuvent témoigner d'une souffrance rénale avant que n'apparaissent des altérations sur les examens décrits précédemment [70]. Cette analyse est particulièrement adaptée aux enfants dont les peptides urinaires sont plus homogènes que ceux des adultes, permettant ainsi une meilleure définition des peptides pathologiques [71]. Dans un suivi longitudinal sur cinq ans d'une cohorte de 42 enfants porteurs d'une hydronéphrose, il apparaît une différence significative des profils protéiques urinaires des enfants témoins ou ceux opérés précocement par rapport à ceux simplement surveillés [72]. Les auteurs soulignent alors la nécessité d'une surveillance attentive chez ces enfants, ces marqueurs protéiques pouvant être des prédicteurs de détérioration rénale future, ce qui est relayé par une étude récente montrant que même si la fonction relative rénale reste stable, les résultats de l'analyse du protéome urinaire peuvent être anormaux [73]. D'autres marqueurs protéiques urinaires sont également à l'étude tels que le KIM-1 (*kidney molecule injury* 1) qui est une glycoprotéine membranaire sécrétée par le tube proximal en réponse à une ischémie ou une atteinte néphrotoxique, le NGAL (*neurotrophil gelatinase associated lipocalin*) qui est sécrété au niveau de l'anse ascendante de Henlé lors de nombreuses affections rénales dont la néphropathie tubulo-interstitielle. Ces deux marqueurs sont plus élevés chez les enfants porteurs d'une hydronéphrose sévère que chez les enfants témoins et diminuent après pyéloplastie [74]. Leur intérêt pour constituer un marqueur prédictif d'une obstruction reste encore à démontrer.

En pratique, quelles explorations peut-on proposer ?

Le diagnostic d'obstruction est essentiel en pratique clinique car il impose un geste visant à améliorer le drainage de la VES pour préserver la fonction du rein. Ce diagnostic est simple pour les obstructions aiguës : les signes cliniques à type de colique néphrétique, la dilatation de la VES détectée par l'imagerie et la mise en évidence de l'obstacle (lithiase, tumeur, etc.) ne posent guère de difficulté. Le problème diagnostique se pose essentiellement pour les dilatations séquellaires d'une obstruction ancienne et surtout pour les uropathies malformatives : hydronéphrose par anomalie de la jonction pyélo-urétérale, méga-uretère, dont la découverte se fait essentiellement par les échographies anténatales.

L'évaluation morphologique est indispensable et sert de référence pour la surveillance, mais son interprétation est sujette à caution :

- il n'y a pas de corrélation entre l'importance de la dilatation et la présence d'une obstruction, car même pour une hydronéphrose sévère, la fonction rénale à long terme peut rester stable, voire même s'améliorer [75]. Cette absence de corrélation entre l'atteinte parenchymateuse et la dilatation de la VES a été également montrée expérimentalement [76] ;
- les uropathies malformatives détectées en anténatal doivent être vérifiées à la naissance, mais après un délai d'au moins une semaine, l'échographie postnatale pouvant sous-estimer l'importance de la dilatation [47].

L'évaluation fonctionnelle rénale par une méthode scintigraphique peut être effectuée dès le premier mois. L'absence d'atteinte de la fonction rénale peut signifier l'absence d'obstruction, mais l'anomalie peut évoluer, nécessitant une surveillance à long terme. Celle-ci doit être répétée dès qu'apparaissent des modifications morphologiques rénales ou de la VES.

L'évaluation fonctionnelle de la voie excrétrice doit être interprétée avec précaution :

- par les scintigraphies dynamiques :
  - une réponse de type I ou II signe l'absence d'obstruction. Il n'y a pas lieu de répéter l'examen en dehors de modification morphologique du rein ou de la VES,
  - une réponse de type intermédiaire ou obstructif doit être interprétée en fonction de la dilatation et de la fonction du rein car elle ne permet pas de prédire une dégradation ultérieure de la fonction rénale [77, 78]. Ces dilatations congénitales doivent être surveillées attentivement par échographie pour dépister une accentuation de la dilatation et par scintigraphie pour dépister une altération fonctionnelle rénale ;
- par les pyélomanométries, mais ont-elles encore une place ? Le caractère invasif de la méthode limite beaucoup leurs indications. En pratique, la pyélomanométrie peut être couplée à une évaluation de la récupérabilité de la fonction du rein et de la VES. La pose d'un drain de néphrostomie sous contrôle échographique permet d'évaluer les modifications de la fonction du rein dilaté sur une période de cinq jours, et la récupérabilité de la VES par la pyélographie antégrade couplée à la pyélomanométrie permet l'étude de la relation pression/débit.

Avenir des explorations du rein et de la voie excrétrice supérieure

L'uro-IRM est un examen prometteur non irradiant, permettant dans la même séance une analyse morphologique, fonctionnelle rénale et fonctionnelle de la VES.

L'évaluation de la néphropathie obstructive par l'utilisation de marqueurs protéiques urinaires permettra peut-être de différencier les dilatations séquellaires ou malformatives stables, de celles évolutives avec un risque de dégradation fonctionnelle rénale.

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Le Normand L, Buzelin JM, Bouchot O, Rigaud J, Karam G. Voie excrétrice supérieure : physiologie, physiopathologie des obstructions et explorations fonctionnelles. *Ann Urol* 2005;**39**:30–48.

[2] Metzger R, Schuster T, Till H, Stehr M, Franke FE, Dietz HG. Cajal-like cells in the human upper urinary tract. *J Urol* 2004;**172**:769–72.

[3] Pezzone MA, Watkins SC, Alber SM. Identification of c-kit-positive cells in the mouse ureter: the interstitial cells of cajal of the urinary tract. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;**284**:F925–9.

[4] Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA, Parkington HC, Suzuki H. Spontaneous electrical and ca2+ signals in typical and atypical smooth muscle cells and interstitial cell of cajal-like cells of mouse renal pelvis. *J Physiol* 2007;**583**:1049–68.

[5] Canda AE, Turna B, Cinar GM, Nazli O. Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments. *Urol Int* 2007;**78**:289–98.

[6] Page JB, Humphreys S, Davenport D, Crispen P, Venkatesh R. Second prize: in-vivo physiological impact of alpha blockade on the porcine ureter with distal ureteral obstruction. *J Endourol* 2011;**25**:391–6.

[7] Burnstock G. Targeting the visceral purinergic system for pain control. *Curr Opin Pharmacol* 2012;**12**:80–6.

[8] Koff SA. Pressure volume relationships in human hydronephrosis. *Urology* 1985;**25**:256–8.

[9] Christiansen P, Harving N, Taagehoj Jensen F, Djurhuus JC, Mortensen J. Pelviometry in the normal and the partially obstructed porcine kidney: recordings before and three weeks after application of ureteral obstruction. *J Urol* 1988;**140**:848–52.

[10] Wen JG. Partial unilateral ureteral obstruction in rats. *Neurourol Urodyn* 2002;**21**:231–50.

[11] Grande MT, Perez-Barriocanal F, Lopez-Novoa JM. Role of inflammation in tubulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy. *J Inflamm* 2010;**7**:19.

[12] Chevalier RL, Thornhill BA, Forbes MS, Kiley SC. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2010;**25**:687–97.

[13] Hamdi A, Hajage D, Van Glabeke E, Belenfant X, Vincent F, Gonzalez F, et al. Severe post-renal acute kidney injury, post-obstructive diuresis and renal recovery. *BJU Int* 2012;**110**(11PtC):E1027–34.

[14] Benfield MR, Mcdonald RA, Bartosh S, Ho PL, Harmon W. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 annual report of the North American pediatric renal transplant cooperative study. *Pediatr Transplant* 2003;**7**:321–35.

[15] Yoon JY, Kim JC, Hwang TK, Yoon MS, Park YH. Collagen studies for pediatric ureteropelvic junction obstruction. *Urology* 1998;**52**:494–7 [discussion 497].

[16] Hosgor M, Karaca I, Ulukus C. Structural changes of smooth muscle in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Pediatr Surg* 2005;**40**:1632–6.
[17] Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered expression of interstitial cells of cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2003;**170**:2420–2.
[18] Yang X, Zhang Y, Hu J. The expression of cajal cells at the obstruction site of congenital pelviureteric junction obstruction and quantitative image analysis. *J Pediatr Surg* 2009;**44**:2339–42.
[19] Koleda P, Apoznanski W, Wozniak Z, Rusiecki L, Szydelko T, Pilecki W, et al. Changes in interstitial cell of cajal-like cells density in congenital ureteropelvic junction obstruction. *Int Urol Nephrol* 2012;**44**: 7–12.
[20] Shokeir AA, Nijman RJ. Primary megaureter: current trends in diagnosis and treatment. *BJU Int* 2000;**86**:861–8.
[21] Kang HJ, Lee HY, Jin MH, Jeong HJ, Han SW. Decreased interstitial cells of cajal-like cells, possible cause of congenital refluxing megaureters: histopathologic differences in refluxing and obstructive megaureters. *Urology* 2009;**74**:318–23.
[22] Payabvash S, Kajbafzadeh AM, Tavangar SM, Monajemzadeh M, Sadeghi Z. Myocyte apoptosis in primary obstructive megaureters: the role of decreased vascular and neural supply. *J Urol* 2007;**178**:259–64 [discussion 264].
[23] Ingraham SE, Mchugh KM. Current perspectives on congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011;**26**:1453–61.
[24] Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009;**75**:1145–52.
[25] Steinhardt G, Salinas-Madrigal L, Farber R, Lynch R, Vogler G. Experimental ureteral obstruction in the fetal opossum. I. Renal functional assessment. *J Urol* 1990;**144**:564–6 [discussion 593].
[26] Mcvary KT, Maizels M. Urinary obstruction reduces glomerulogenesis in the developing kidney: a model in the rabbit. *J Urol* 1989;**142**:646–51 [discussion 667].
[27] Rosen S, Peters CA, Chevalier RL, Huang WY. The kidney in congenital ureteropelvic junction obstruction: a spectrum from normal to nephrectomy. *J Urol* 2008;**179**:1257–63.
[28] Huang WY, Peters CA, Zurakowski D. Renal biopsy in congenital ureteropelvic junction obstruction: evidence for parenchymal maldevelopment. *Kidney Int* 2006;**69**:137–43.
[29] Klein J, Gonzalez J, Miravete M. Congenital ureteropelvic junction obstruction: human disease and animal models. *Int J Exp Pathol* 2011;**92**:168–92.
[30] Yoo KH, Thornhill BA, Forbes MS, Chevalier RL. Compensatory renal growth due to neonatal ureteral obstruction: implications for clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2006;**21**:368–75.
[31] Mandell J, Peters CA, Estroff JA, Allred EN, Benacerraf BR. Human fetal compensatory renal growth. *J Urol* 1993;**150**:790–2.
[32] Chertin B, Pollack A, Koulikov D. Does renal function remain stable after puberty in children with prenatal hydronephrosis and improved renal function after pyeloplasty? *J Urol* 2009;**182**: 1845–8.
[33] Castagnetti M, Novara G, Beniamin F, Vezzu B, Rigamonti W, Artibani W. Scintigraphic renal function after unilateral pyeloplasty in children: a systematic review. *BJU Int* 2008;**102**:862–8.
[34] Ulrich JC, York JP, Koff SA. The renal vascular response to acutely elevated intrapelvic pressure: resistive index measurements in experimental urinary obstruction. *J Urol* 1995;**154**:1202–4.
[35] Pope JC, Hernanz-Schulman M, Showalter PR. The value of doppler resistive index and peak systolic velocity in the evaluation of porcine renal obstruction. *J Urol* 1996;**156**:730–3.
[36] Rawashdeh YF, Horlyck A, Mortensen J, Frokiaer J, Djurhuus JC. The role of renal resistive index measures in the diagnostic work up of congenital hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2006;**2**:316–22.
[37] Shokeir AA, Provoost AP, El-Azab M, Dawaba M, Nijman RJ. Renal doppler ultrasound in children with obstructive uropathy: effect of intravenous normal saline fluid load and furosemide. *J Urol* 1996;**156**:1455–8.
[38] Bateman GA, Cuganesan R. Renal vein doppler sonography of obstructive uropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2002;**178**:921–5.
[39] Sayani R, Ali M, Shazlee K, Hamid RS, Hamid K. Functional evaluation of the urinary tract by duplex doppler ultrasonography in patients with acute renal colic. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012;**5**: 15–21.
[40] Rud O, Moersler J, Peter J, Waliszewski P, Gilfrich C, Häuser H, et al. Prospective evaluation of interobserver variability of the hydronephrosis index and the renal resistive index as sonographic examination methods for the evaluation of acute hydronephrosis. *BJU Int* 2012;**110**(8PtB):E350–6.
[41] Koff SA, Peller PA, Young DC, Pollifrone DL. The assessment of obstruction in the newborn with unilateral hydronephrosis by measuring the size of the opposite kidney. *J Urol* 1994;**152**:596–9.
[42] Koff SA, Peller PA. Diagnostic criteria for assessing obstruction in the newborn with unilateral hydronephrosis using the renal growth-renal function chart. *J Urol* 1995;**154**:662–6.
[43] Brandell RA, Brock JW, Hamilton BD, Cartwright PC, Snow BW. Unilateral hydronephrosis in infants: are measurements of contralateral renal length useful? *J Urol* 1996;**156**:188–9.
[44] Coolsaet BL, Griffiths DJ, Van Mastrigt R, Duyl WA. Urodynamic investigation of the wide ureter. *J Urol* 1980;**124**:666–72.
[45] Hadjidekov G, Hadjidekova S, Tonchev Z, Bakalova R, Aoki I. Assessing renal function in children with hydronephrosis - additional feature of MR urography. *Radiol Oncol* 2011;**45**:248–58.
[46] Kim S, Jacob JS, Kim DC, Rivera R, Lim RP, Lee VS. Time-resolved dynamic contrast-enhanced MR urography for the evaluation of ureteral peristalsis: initial experience. *J Magn Reson Imaging* 2008;**28**:1293–8.
[47] Le Normand L, Buzelin J-M, Bouchot O, Rigaud J, Karam G. Upper urinary tract: physiology, pathophysiology of obstructions and clinical investigations. *Ann Urol* 2005;**39**:30–48.
[48] O'Reilly PH. Standardization of the renogram technique for investigating the dilated upper urinary tract and assessing the results of surgery. *BJU Int* 2003;**91**:239–43.
[49] Gordon I, Piepsz A, Sixt R. Guidelines for standard and diuretic renogram in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;**38**:1175–88.
[50] Shahrokh H, Movahhed M, Zargar Shoshtari MA, Orafa AM, Hekmat S. Ethylenedicysteine versus diethylenetriamine pentaacetic acid as the carrier of technetium tc 99m in diuretic renography for patients with upper urinary tract obstruction. *Urol J* 2006;**3**:97–103.
[51] Koff SA, Thrall JH, Keyes JW. Diuretic radionuclide methods for investigating hydroureteronephrosis. *Eur Urol* 1982;**8**:82–7.
[52] O'reilly PH, Testa HJ, Lawson RS, Farrar DJ, Edwards EC. Diuresis renography in equivocal urinary tract obstruction. *Br J Urol* 1978;**50**:76–80.
[53] Connolly LP, Zurakowski D, Peters CA. Variability of diuresis renography interpretation due to method of post-diuretic renal pelvic clearance half-time determination. *J Urol* 2000;**164**:467–71.
[54] Vivier PH, Blondiaux E, Dolores M. Uro-irm fonctionnelle chez l'enfant. *J Radiol* 2009;**90**:11–9.
[55] El-Diasty TA, El-Ghar ME, Shokeir AA. Magnetic resonance imaging as a sole method for the morphological and functional evaluation of live kidney donors. *BJU Int* 2005;**96**:111–6.
[56] Whitaker RH. Methods of assessing obstruction in dilated ureters. *Br J Urol* 1973;**45**:15–22.
[57] Lupton EW, Holden D, George NJ, Barnard RJ, Rickards D. Pressure changes in the dilated upper urinary tract on perfusion at varying flow rates. *Br J Urol* 1985;**57**:622–4.
[58] Vela Navarrete R. L'exploration urodynamique du haut appareil urinaire. II. Récupérabilité de la fonction du rein obstrué. *Ann Urol* 1984;**18**:152–6.
[59] Sperling H, Becker G, Heemann U, Lummen G, Philipp T, Rubben H. The Whitaker test, a useful tool in renal grafts? *Urology* 2000;**56**:49–52.
[60] Lupton EW, George NJ. The Whitaker test: 35 years on. *BJU Int* 2010;**105**:94–100.
[61] Riccabona M. Obstructive diseases of the urinary tract in children: lessons from the last 15 years. *Pediatr Radiol* 2010;**40**:947–55.
[62] Veenboer PW, De Jong TP. Antegrade pressure measurement as a diagnostic tool in modern pediatric urology. *World J Urol* 2011;**29**:737–41.
[63] Upsdell SM, Gupta S, Gough DC. The radionuclide assessment of pre-natally diagnosed hydronephrosis. *Br J Urol* 1994;**74**:31–4.
[64] Thompson A, Gough DC. The use of renal scintigraphy in assessing the potential for recovery in the obstructed renal tract in children. *BJU Int* 2001;**87**:853–6.
[65] Othman S, Al-Hawas A, Al-Maqtari R. Renal cortical imaging in children: 99mtc mag3 versus 99mtc dmsa. *Clin Nucl Med* 2012;**37**:351–5.
[66] Ritchie G, Wilkinson AG, Prescott RJ. Comparison of differential renal function using technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (mag3) and technetium-99m dimercaptosuccinic acid (dmsa) renography in a paediatric population. *Pediatr Radiol* 2008;**38**:857–62.
[67] Mannelli L, Maki JH, Osman SF. Noncontrast functional MRI of the kidneys. *Curr Urol Rep* 2012;**13**:99–107.
[68] Hidaka F, Amano Y, Takahama K. Assessment of renal impairment by non-contrast-enhanced conventional magnetic resonance imaging: comparison with (9)(9)mtc-dtpa renography. *Jpn J Radiol* 2011;**29**:378–85.

[69] Haneder S, Konstandin S, Morelli JN. Quantitative and qualitative (23)na MR imaging of the human kidneys at 3 t: before and after a water load. *Radiology* 2011;**260**:857–65.
[70] Decramer S, Bascands JL, Schanstra JP. Non-invasive markers of ureteropelvic junction obstruction. *World J Urol* 2007;**25**:457–65.
[71] Drube J, Zurbig P, Schiffer E. Urinary proteome analysis identifies infants but not older children requiring pyeloplasty. *Pediatr Nephrol* 2010;**25**:1673–8.
[72] Bandin F, Siwy J, Breuil B, Mischak H, Bascands JL, Decramer S, et al. Urinary proteome analysis at 5-year follow-up of patients with nonoperated ureteropelvic junction obstruction suggests ongoing kidney remodeling. *J Urol* 2012;**187**:1006–11.
[73] Mesrobian HG, Kryger JV, Groth TW, Fiscus GE, Mirza SP. Urinary proteome analysis in patients with stable sfu grade 4 ureteropelvic junction obstruction differs from normal. *Urology* 2013;**82**, 745.e1–745.10.
[74] Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. Kim-1 and ngal: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2011;**26**:579–86.
[75] Onen A, Jayanthi VR, Koff SA. Long-term follow-up of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. *J Urol* 2002;**168**:1118–20.
[76] Botto N, Azoulay R, Peuchmaur M, El Ghoneimi A. Renal parenchymal fibrosis and atrophy are not correlated with upper tract dilatation: long-term study of partial unilateral ureteral obstruction in neonatal mice. *J Pediatr Urol* 2011;**7**:310–6.
[77] Freedman ER, Rickwood AM. Prenatally diagnosed pelviureteric junction obstruction: a benign condition? *J Pediatr Surg* 1994;**29**:769–72.
[78] Koff SA, Campbell KD. The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis: natural history of poorly functioning kidneys. *J Urol* 1994;**152**:593–5.

L. Le Normand (llenormand@chu-nantes.fr).
Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Le Normand L. Voie excrétrice supérieure : physiologie, physiopathologie des obstructions et explorations fonctionnelles. EMC - Urologie 2015;8(2):1-15 [Article 18-068-C-10].



■ 18-068-D-10

Recommandations de bonnes pratiques en uroradiologie pédiatrique

P.-H. Vivier, M. Dolores, J. Le Cloirec, E. Blondiaux, M. Beurdeley, A. Liard, F. Elbaz, J.-N. Dacher

Bien que les infections urinaires et les uropathies obstructives soient très fréquentes chez les enfants, les examens d'imagerie et le moment où ils sont effectués sont souvent variables en fonction des habitudes locales. Il existe pourtant des recommandations internationales sur les principales pathologies rencontrées en uroradiologie pédiatrique. Ces recommandations sont parfois divergentes car la plupart correspondent à des consensus d'experts, sans que les conduites proposées reposent sur des preuves scientifiques fortes. Elles ont néanmoins l'avantage de tracer les grandes lignes des prises en charge et de permettre une harmonisation des pratiques. Les recommandations traitées dans cet article abordent les techniques d'imagerie, la prise en charge de l'hématurie, de l'hypertension artérielle, des hydronéphroses, des infections urinaires, des lithiases et des traumatismes rénaux. La fibrose néphrogénique systémique est également traitée.

Mots-clés : Recommandations en uroradiologie pédiatrique ; Infection urinaire ; Hydronéphrose ; Hypertension artérielle ; Hématurie

Plan

Techniques en uroradiologie pédiatrique

Les recommandations sont celles du groupe de travail d'uroradiologie de la Société européenne de radiopédiatrie (ESPR) de 2008 et 2010 [1–4] et du guide pratique d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologues diffusé disponible sur le site de la Société française de radiologie [5].

Échographie rénale

L'échographie est l'examen morphologique de première intention en uroradiologie pédiatrique. Aucun autre examen d'imagerie ne doit être fait et interprété sans échographie préalable. Sa réalisation peut néanmoins être complexe chez des enfants non coopérants. Une salle d'examen adaptée peut grandement faciliter l'examen. La présence de jeux, de dessins muraux ou d'une télévision permet souvent de focaliser l'attention du patient et de le maintenir calme. Un gel réchauffé est idéal. La sonde avec la plus haute fréquence doit être privilégiée. L'examen doit débuter par l'étude de la vessie chez les jeunes enfants : en cas de réplétion vésicale, la vessie et son environnement pourront être étudiés avant une potentielle miction. Si la vessie est peu remplie, une nouvelle étude en fin d'examen est susceptible de compléter les données manquantes. Les reins sont étudiés dans leur grand axe. La mesure de leur grand axe doit être systématique et comparée aux normales en fonction de l'âge [6]. Le guide pratique d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologues rappelle le caractère peu reproductible de la mesure des reins d'un examen à l'autre et d'un opérateur à l'autre ; la mesure la plus fiable semble être celle prise par voie postérieure, l'enfant étant allongé en procubitus [5]. Afin d'interpréter correctement la croissance rénale d'un examen à l'autre, il est nécessaire d'avoir connaissance des variabilités de cette mesure de longueur qui sont relativement élevées. L'intervalle de confiance à 95 % de la mesure est de l'ordre de plus ou moins 9 mm [7]. En conséquence, il n'est possible d'affirmer une évolution de cette taille que s'il existe une modification de plus de 18 mm. Cette incertitude est à comparer à la vitesse de croissance des reins dans l'enfance qui est de 1,5 mm par mois dans la première année de vie puis de 2,7 mm par an dans l'enfance [6].

En cas de dilatation (bassinet $\geq$ 10 mm), le bassinet doit être mesuré en intrasinusal. En cas de dilatation, l'aspect des calices doit également être noté. L'existence d'un uretère pelvien visible est anormale.

Volume 8 > n°4 > octobre 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)73042-6

Le Doppler du parenchyme rénal doit être adapté à l'indication. L'étude des vaisseaux intrarénaux nécessite l'utilisation de vitesses moyennes de l'ordre de 7 à 40 cm/s. Du fait de l'orientation radiaire des vaisseaux, l'étude des pôles est souvent difficile au Doppler couleur et le Doppler énergie permet de gagner en sensibilité avec une perte du codage de la direction du flux. Le Doppler des artères rénales impose d'étudier aussi le calibre de l'aorte. Les vitesses dans l'aorte et les artères rénales extrarénales dépassent fréquemment 100 cm/s.

Cystographie rétrograde

Elle est effectuée dans le cadre de malformations urogénitales, mais surtout au décours d'infections urinaires. Autrefois réalisée de façon systématique chez les enfants de moins de 5 ans après une première pyélonéphrite, ses indications se raréfient. Bien que de réalisation routinière, la cystographie est un examen relativement invasif du fait du sondage urétral et des risques d'infection urinaire de l'ordre de 1 %. Ce risque est d'autant plus important que l'enfant est jeune et qu'une uropathie sévère est présente. Cet examen n'a généralement aucun caractère d'urgence et ne doit pas être effectué en période fébrile. En l'absence de symptômes et de fièvre, aucun examen cytobactériologique des urines (ECBU) n'est nécessaire avant l'examen. L'enfant n'a pas besoin d'être à jeun. Une prémédication adaptée à l'âge est fondamentale. Un abdomen sans préparation (ASP) est nécessaire en début d'examen à la recherche de malformation vertébrale, sacrée ou pelvienne. Une lithiase est également recherchée de principe. Une toilette pelvienne et génito-urinaire doit être au centre des préoccupations. Le sondage est généralement effectué par voie rétrograde, y compris en cas de valves de l'urètre postérieur. La fluoroscopie pulsée est à privilégier par rapport à la graphie afin de limiter au maximum l'irradiation. Chez les enfants non continents, la cystographie cyclique (trois remplissages) améliore la sensibilité de la recherche de reflux. Les volumes de remplissage vésicaux doivent être notés. Une image en début de remplissage est indispensable afin de rechercher une anomalie pariétale qui peut passer inaperçue en réplétion du fait de l'abondance du produit de contraste qui peut saturer la région pathologique. Des images en remplissage et en réplétion doivent être acquises. Elles doivent inclure systématiquement les aires rénales. Deux à trois images permictionnelles doivent être obtenues. En cas de cystographie cyclique, la sonde doit être retirée au début de la dernière miction. En cas de cystographie simple, la sonde doit être retirée en réplétion. L'urètre doit être étudié sans sonde, de trois quarts chez les garçons (pour dérouler l'urètre), et de face ou de trois quarts chez les filles. En cas de reflux dans des cavités rénales dilatées, un cliché postmictionnel est nécessaire afin d'évaluer le drainage.

Urographie intraveineuse (UIV)

La place de l'UIV est désormais très limitée, voire nulle. L'association de l'échographie et du scanner ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) remplace avantageusement l'UIV. Néanmoins, la réalisation d'une UIV peut se justifier en cas d'accès impossible au scanner ou à l'IRM, ou en cas de contre-indication.

Uroscanner

Si l'uroscanner est utilisé de façon routinière chez les adultes, il doit rester exceptionnel chez l'enfant du fait du principe *as low as reasonnably achievable* (ALARA). Si une IRM peut être effectuée et répondre à la question posée au moins aussi bien qu'avec le scanner, l'IRM doit être l'option retenue. Les indications d'uroscanner chez les enfants incluent les traumatismes rénaux ou urétéraux sévères, un doute sur une lithiase ou une lithiase compliquée, une pyélonéphrite compliquée en l'absence d'accès à l'IRM, et enfin rarement la pathologie hypertensive rénovasculaire où une acquisition abdominale au temps artériel est suffisante. La technique doit être adaptée à chaque indication et le nombre d'hélices doit être réduit au maximum. D'après les recommandations de la Société française d'imagerie pédiatrique et prénatale (SFIPP) [8], le topogramme doit être fait à 80 kV et 10 mAs. L'apnée est demandée aux enfants en âge de coopérer. Chez les jeunes enfants non coopérants ou sédatés, les coupes sont réalisées sans apnée, en respiration calme et superficielle. La réduction du temps d'acquisition diminuant les artefacts respiratoires, il est nécessaire de travailler avec un temps de rotation minimal et un pitch aussi élevé que possible.

L'utilisation de temps mixtes doit être privilégiée, si plusieurs temps sont nécessaires.

Les recommandations de la SFIPP et de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) concernant la dosimétrie en scanner sur l'abdomen et le pelvis sont les suivantes pour une hélice avec un fantôme de 32 cm [9] :

- âge de 1 an (taille de 75 cm, et poids de 10 kg) : kilovoltage 80 à 100 kV pour un produit dose longueur (PDL) = 80 mGy/cm ;
- âge de 5 ans (taille de 110 cm, et poids de 19 kg) : kilovoltage 80 à 100 kV pour un PDL = 121 mGy/cm ;
- âge de 10 ans (taille de 140 cm, et poids de 32 kg) : kilovoltage 100 à 120 kV pour un PDL = 245 mGy/cm.

Uro-imagerie par résonance magnétique

L'uro-IRM s'est énormément développée depuis une quinzaine d'années. Les séquences morphologiques permettent une analyse fine du parenchyme rénal (épaisseur, différenciation corticomédullaire, kystes, cicatrices) mais également des voies urinaires. La préparation des jeunes enfants est particulièrement critique pour la réussite de l'examen. Avant l'âge de 6 mois, un biberon en salle de préparation est généralement suffisant. Au-delà, une privation de sommeil et un sédatif per os (hydroxyzine par exemple) sont souvent nécessaires jusqu'à l'âge de 6 ans. Les antennes de surfaces en réseau phasées permettent d'obtenir un rapport signal sur bruit satisfaisant. Les antennes « cardiaques » sont généralement les plus adaptées. Chez le grand enfant, si les reins et la vessie doivent être explorés, un champ d'acquisition plus large peut nécessiter l'utilisation d'antennes « abdominales » qui ont généralement un rapport signal sur bruit un peu moindre. Les séquences pondérées en T2 permettent une analyse complète. Les séquences en forte pondération T2 offrent une analyse de l'ensemble du tractus urinaire en quelques secondes avec les séquences 2D et quelques minutes avec les séquences 3D [10, 11]. Ces séquences permettent un gain de temps considérable par rapport à l'UIV où des cavités dilatées peuvent mettre des heures à être opacifiées. L'injection de gadolinium permet de rechercher des anomalies vasculaires telles que des artères polaires ou une sténose d'artère rénale. Cette recherche est néanmoins nettement plus facile en scanner chez les enfants n'étant pas capables d'effectuer une apnée. Elle permet également d'apprécier la sécrétion et l'excrétion du gadolinium sur des séquences en écho de gradient T1 rapides. Les chélates macrocycliques sont à privilégier en raison des risques théoriques de fibrose néphrogénique systémique (FNS). Les séquences d'angiographies avec gadolinium sont progressivement remplacées par des séquences sans injection, mais la nécessité fréquente de synchronisation cardiaque ne rend pas encore ces séquences d'usage quotidien.

■ Fibrose néphrogénique systémique

L'injection de chélates de gadolinium est potentiellement à risque de FNS. La FNS est exceptionnelle chez les enfants, bien que quelques cas aient été rapportés. Cette maladie liée à l'injection de gadolinium ne se produit qu'en cas d'insuffisance rénale sévère. Les nourrissons sont théoriquement plus à risque que les enfants du fait d'une insuffisance rénale relative physiologique, particulièrement dans les trois premiers mois de vie. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) chez un nouveau-né à terme est en moyenne seulement de 26 ml/min/1,73 m^2, et augmente rapidement dans les premières semaines de vie pour atteindre des valeurs normales entre 1 et 2 ans [12]. Les autres facteurs de risque incluent l'acidose

métabolique, l'inflammation et la période postopératoire, notamment au décours des greffes hépatiques.

Il est cependant intéressant de noter qu'aucun cas de FNS n'a été rapporté chez des enfants de moins de 6 ans. Une hypothèse serait que la réponse inflammatoire contre les molécules de gadolinium ne soit pas effective chez les jeunes enfants du fait d'une immaturité de leur système immunitaire [13].

Les recommandations de groupe de travail d'uroradiologie de l'ESPR publiées en 2009 [3] sont les suivantes :

- nombre de questions pédiatriques peuvent être résolues en échographie. Les demandes d'IRM avec injection doivent être revues par les radiologues avec attention ;
- l'injection de gadolinium ne doit pas être systématique, et la majorité des examens d'IRM peut être faite sans injection. Les séquences de diffusion, d'angiographie ou de perfusion sans injection sont souvent très informatives. Là encore, la nécessité d'injection doit être appréciée par le radiologue ;
- le remplacement d'une IRM avec injection par un scanner avec injection n'est pas anodin. Le scanner expose aux radiations ionisantes, et l'iode au risque de nécrose tubulaire aiguë. Là encore, le choix en fonction de l'âge du patient et de l'indication doit être raisonné ;
- si la situation apparaît potentiellement à risque, un dosage de la créatininémie doit être effectué pour calculer le DFG. La formule de Schwartz est classiquement utilisée chez les enfants [14]. Si le DFG est inférieur à 30 ml/min, l'injection doit être évitée si possible et si besoin discutée avec un néphrologue. Les parents et les enfants doivent être informés des risques ;
- en cas de DFG inférieur à 60 ml/min, seuls des chélates de gadolinium macrocycliques doivent être injectés en raison de leur meilleure stabilité par rapport aux chélates linéaires ;
- la dose de gadolinium injectée doit être la plus faible possible. Sachant que le risque augmente avec la dose totale injectée au patient, les contrôles avec injection doivent être les plus espacés possible. Les noms des produits de contraste et les quantités injectées doivent être consignés dans les comptes-rendus ;
- si possible, la correction des facteurs de risque doit être effectuée préalablement à l'IRM. La dialyse avant et après l'examen n'a pas prouvé son efficacité.

Le risque de FNS chez l'enfant reste exceptionnel, d'autant plus depuis que les complexes macrocycliques sont utilisés dans les cas à risque. La non-réalisation d'une IRM peut être plus dangereuse que sa réalisation, et la balance risque–bénéfice doit être évaluée de façon pluridisciplinaire sans phobie irrationnelle de la FNS.

■ Hydronéphrose

Définition

L'hydronéphrose est définie comme une dilatation pyélique avec ou sans dilatation calicielle associée. La mesure est faite en intrasinusal, entre les deux lèvres du rein en coupe axiale oblique, de façon perpendiculaire au grand axe des reins. Il n'y a pas de valeur limite permettant de définir une dilatation pathologique. Un bassinet inférieur à 7 mm est en revanche toujours normal. Une dilatation sévère peut régresser sans aucune séquelle, alors qu'une dilatation modérée peut évoluer et être à l'origine de complications rénales. Les hydronéphroses ont été répertoriées par la Society of Foetal Urology (SFU) en cinq grades. Le degré et la sévérité de la dilatation sont variables en fonction de l'état d'hydratation de la mère, du degré de réplétion vésicale du fœtus et de son âge [15–17]. L'importance de l'aspect des calices et du parenchyme est fondamentale et doit apparaître dans les comptes-rendus :

- grade 0 : pyélon non visible, considéré comme normal ;
- grade I : pyélon visible inférieur à 7 mm, considéré comme normal ;
- grade II : pyélon entre 7 et 10 mm, avec des calices visibles avec des fonds restant concaves vers le dehors ;
- grade III : dilatation pyélique supérieure à 10 mm avec des calices nettement dilatés sans amincissement parenchymateux ;
- grade IV : dilatation marquée des cavités avec amincissement du parenchyme rénal (IVa : amincissement focal ; IVb : amincissement global) [18] ;
- grade V : hydronéphrose majeure avec atrophie parenchymateuse majeure (aspect fantomatique du parenchyme).

Il n'y a pas, à ce jour, de valeur seuil permettant de déterminer s'il existe une obstruction chronique. Coplen a suggéré qu'un diamètre de 15 mm était la meilleure valeur seuil avec une sensibilité de 73 % et une spécificité de 82 % [19]. De façon générale, plus le diamètre est élevé, plus l'obstruction est fréquente. Ceci est vrai pour toutes les uropathies, mais pas pour le reflux et le méga-uretère primitif [20]. L'incidence du reflux est globalement identique, que la dilatation soit minime, modérée ou sévère. D'où le faible intérêt de l'échographie comme outil de dépistage du reflux. Cependant, plus le reflux est de grade élevé, plus l'échographie est susceptible de mettre en évidence une dilatation des cavités supérieures. Cependant, un reflux de haut grade peut parfois n'être accompagné d'aucune dilatation à l'échographie.

Prise en charge postnatale des hydronéphroses

À ce jour, aucune conférence de consensus basée sur des arguments scientifiques n'existe. Deux recommandations ont été publiées : celles de la SFU publiées en 2010 [21] et celles du groupe de travail d'uroradiologie de l'ESPR publiées en 2009 [3]. Ces dernières sont les plus simples à suivre et sont présentées ci-dessous.

En cas d'hydronéphrose minime ou modérée, l'échographie n'est pas urgente et doit être faite idéalement au moins après 7 jours de vie, l'enfant étant déshydraté de façon physiologique dans les premiers jours de vie. Une hydronéphrose anténatale est susceptible d'être sous-estimée dans la période néonatale précoce, et aucun geste urgent n'est à effectuer si l'hydronéphrose est minime ou modérée. En revanche, les situations à haut risque infectieux ou fonctionnel doivent être prises en charge dans les tout premiers jours de vie avec une échographie et une cystographie avant la sortie de la maternité. Ces situations incluent l'hydronéphrose sévère (d'autant plus sur rein unique ou avec des signes de dysplasie), et la suspicion de valves de l'urètre postérieur. En cas d'hydronéphrose sans dilatation urétérale ni anomalie vésicale, le diagnostic de syndrome de jonction pyélo-urétérale est très probable, bien que non certain à 100 %, et la réalisation de la cystographie est moins urgente, voire discutable.

L'échographie a donc un rôle central dans la prise en charge radiologique des uropathies néonatales (Fig. 1).

■ Infection urinaire

Les infections urinaires sont très fréquentes chez les enfants. À l'âge de 7 ans, 6,6 à 8,4 % des filles et 1,7 % des garçons auront eu une infection urinaire [22, 23]. Leur prise en charge reste peu consensuelle, et la plupart des centres appliquent des protocoles locaux, mais non validés scientifiquement. Les différentes recommandations existantes ne vont pas dans le même sens. Bien que des recommandations françaises sur la prise en charge des infections urinaires du nourrisson et de l'enfant aient été publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et produits de santé (Afssaps) en 2007, l'imagerie n'est pas abordée.

Autrefois, toute infection urinaire fébrile de l'enfant était explorée à la phase aiguë par une échographie à la recherche d'un abcès ou d'une uropathie sous-jacente. Chez l'enfant, la distinction entre une infection urinaire basse et une pyélonéphrite est difficile et les critères tels que la fièvre et la présence d'un syndrome inflammatoire sont relativement peu discriminants. En pratique, les infections urinaires fébriles sont souvent considérées comme des pyélonéphrites.

Le principal sujet de controverse est de savoir quels sont les patients qui doivent bénéficier d'une cystographie rétrograde. Cet examen recherche, entre autres, un reflux vésico-urétéral. Il s'agit

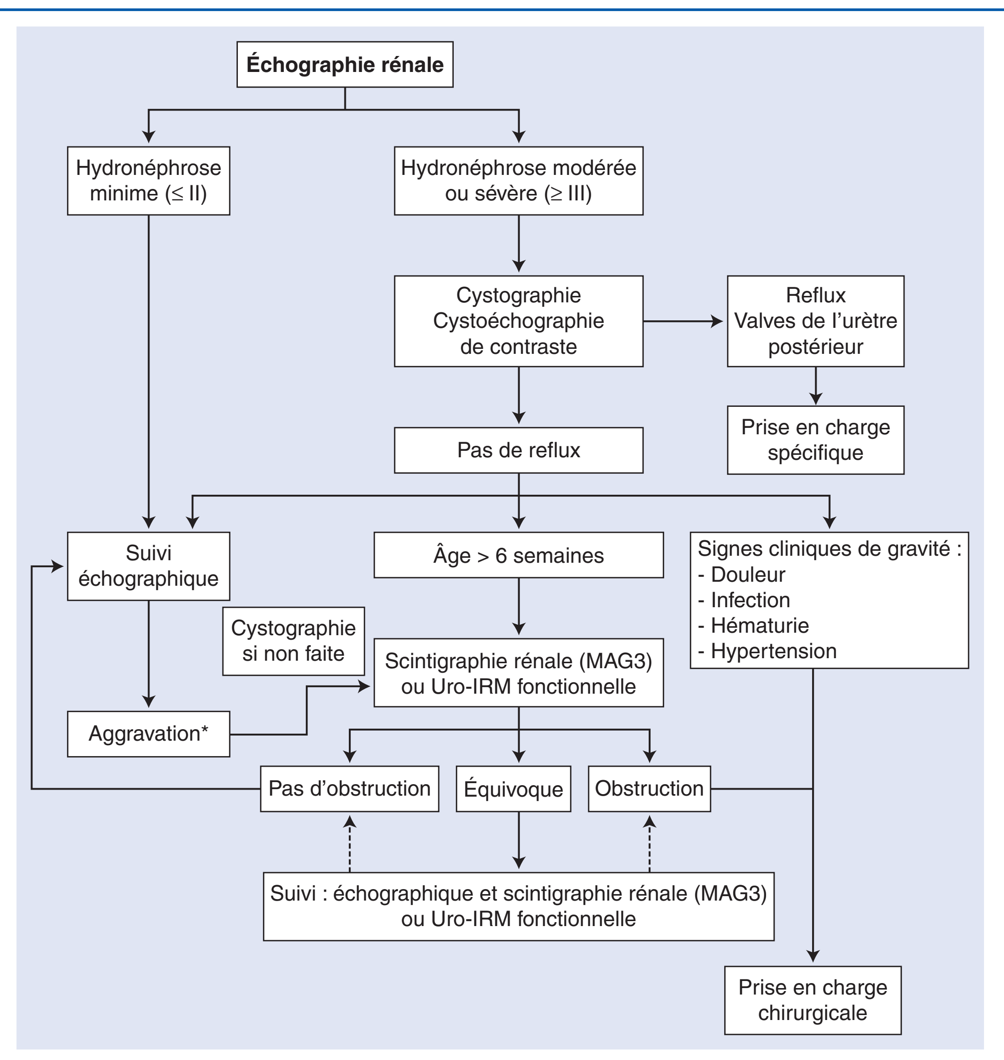


Figure 1. Arbre décisionnel. Prise en charge des nourrissons et enfants suspects d'uropathie obstructive, d'après les recommandations du groupe de travail d'uroradiologie de la Société européenne de radiopédiatrie (ESPR) de 2009. MAG3 : *mercaptoacetyltriglycine* ; astérisque : critères d'aggravation. Échographie : majoration de la dilatation, amincissement du parenchyme rénal, dédifférenciation, apparition d'une hypertrophie rénale controlatérale, diminution de la vascularisation au Doppler, augmentation des indices de résistance dans le rein dilaté, diminution du péristaltisme en cas de méga-uretère, jet urétéral réduit. Scintigraphie : diminution de la fonction rénale différentielle du côté dilaté.

d'un facteur de risque d'infection urinaire retrouvé chez 30 % de cette population. Bien qu'effectuée en pratique courante, la cystographie rétrograde reste un examen invasif du fait du sondage urétral et de l'irradiation (utilisation de rayons X).

Classiquement, la cystographie rétrograde était systématique dans les 4 à 6 semaines suivant l'épisode aigu. En cas de reflux de haut grade, une scintigraphie rénale au ^{99m}Tc-DMSA était effectuée pour rechercher une néphropathie de reflux avec des cicatrices corticales. Cela permettait de poser l'indication chirurgicale. Cette stratégie basée sur la recherche de reflux (*bottom*) et secondairement sur l'atteinte potentielle du parenchyme rénal (*up*) est connue sous le terme de *bottom-up approach* par les Anglo-Saxons. Depuis le milieu des années 2000, une approche inverse, la *top-down approach*, a été recommandée par certains [24, 25]. Dans ce cas, l'atteinte du parenchyme rénal (*top*) à la phase aiguë de la pyélonéphrite est l'élément clé. Elle est recherchée par échographie. Si cette dernière est négative, ce qui est souvent le cas du fait de sa faible sensibilité de l'ordre de 50 % [26], une scintigraphie rénale au ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc-DMSA) est alors effectuée. Au final, 35 % des patients ayant tous les critères cliniques et biologiques de pyélonéphrite n'ont pas de pyélonéphrite en scintigraphie [27, 28]. Ces patients sont alors exemptés de cystographie rétrograde, contrairement à ceux ayant une atteinte parenchymateuse prouvée. L'intérêt de cette méthode est de limiter les cystographies rétrogrades, avec leur agressivité (sondage, sédation) et leur risque d'infection nosocomiale. Elle permettrait aussi des économies, puisque les patients n'ayant pas d'atteinte parenchymateuse à la scintigraphie n'effectuent pas de cystographie, et n'auront pas de consultation avec un urologue ni de suivi échographique. Cette stratégie ne s'est pas développée en France du fait de la lourdeur de la réalisation d'une scintigraphie au ^{99m}Tc-DMSA à la phase aiguë des pyélonéphrites. D'autre part, elle n'a pas montré sa supériorité par rapport à la prise en charge classique.

Les recommandations de l'Académie américaine de pédiatrie (AAP) de 1999 [29] ont été actualisées en 2011 [30] et sont basées sur une analyse de la littérature. Elles ont l'avantage d'être simples à retenir et à appliquer. Elles ont été reprises par le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale [31].

L'échographie-Doppler est l'examen d'imagerie de première intention. Néanmoins, ces recommandations soulignent le faible apport de cet examen systématique dans une population d'enfants ayant bénéficié d'échographies anténatales. Il est exceptionnel (mais néanmoins possible) de découvrir une uropathie méconnue. Chez la majorité des enfants, l'échographie ne doit pas être faite en urgence. Une échographie précoce peut faire suspecter à tort une uropathie. *Escherichia coli* peut produire une endotoxine responsable d'une dilatation du tractus urinaire [32]. D'autre part, l'infection peut modifier la taille des reins, leur forme, et leur échogénicité. L'échographie rénale est pour toutes ces raisons non recommandée à la phase aiguë de la pyélonéphrite chez la majorité des enfants. En revanche, l'échographie doit être effectuée dans les 48 heures suivant la mise en route de l'antibiothérapie si l'état clinique de l'enfant est préoccupant ou si l'évolution n'est pas favorable. Il apparaît néanmoins prudent de faire systématiquement une échographie dans les 48 heures chez les nourrissons, chez qui la tolérance clinique est parfois difficile à apprécier.

La scintigraphie rénale au ^{99m}Tc-DMSA à la phase aiguë n'est pas recommandée en routine, mais seulement dans les études scientifiques. En pratique, elle change rarement la prise en charge des patients, et son irradiation se cumule à celle d'une potentielle cystographie rétrograde.

La cystographie rétrograde, dont le but principal est de rechercher un reflux vésico-urétéral, ne doit pas être systématique en cas de pyélonéphrite (même si l'atteinte parenchymateuse est prouvée). En effet, plusieurs études ont démontré la faible efficacité de l'antibioprophylaxie dans les reflux [33–36]. De ce fait, la recherche de reflux est moins pertinente. La cystographie rétrograde doit être effectuée uniquement si l'échographie retrouve une hydronéphrose, une cicatrice, ou tout autre anomalie compatible avec un reflux de haut grade. Cependant, peu de signes sont clairement prédictifs d'un reflux de haut grade. Ne pas diagnostiquer un reflux de haut grade lors d'une première pyélonéphrite avec une échographie normale n'est pas une perte de chance. En revanche, la cystographie doit être effectuée en cas de récidive d'infection urinaire fébrile.

Hématurie

Ces recommandations sont celles du groupe de travail d'uroradiologie de l'ESPR publiées en 2009 [3]. Chez les adultes, une hématurie microscopique est non exceptionnellement liée à une tumeur du tractus urinaire. Le bilan fait en imagerie est alors souvent conséquent, avec une échographie, un uroscanner, voire une IRM. Au contraire, chez les enfants, l'hématurie est exceptionnellement liée à une tumeur. Elle peut parfois être retrouvée en cas de tumeur rénale (principalement le néphroblastome), ou vésicale (surtout le rhabdomyosarcome), qui ne posent aucun problème diagnostique à l'échographie, qui est donc le premier examen d'imagerie à effectuer, et souvent le seul. Une échographie normale suffit généralement à clore les explorations radiologiques. Les causes les plus fréquentes d'hématurie chez les enfants comportent l'hématurie orthostatique ou familiale, les néphropathies, les infections urinaires, les uropathies obstructives, les lithiases et le reflux vésico-urétéral.

Lithiases urinaires

Ces recommandations sont celles du groupe de travail d'uroradiologie de l'ESPR publiées en 2009 [3]. Les lithiases chez l'enfant sont moins fréquentes que chez l'adulte. Les recommandations chez les adultes ne sont pas applicables car il convient de limiter au maximum l'usage des rayons X chez les enfants, chez qui l'échographie a une excellente sensibilité. Par ailleurs, chez les enfants, les lithiases sont souvent petites et peu calcifiées, et la graisse est souvent peu abondante, d'où une mauvaise visibilité d'une infiltration péri-urétérale au scanner. La symptomatologie des lithiases est chez les enfants souvent peu spécifique avec notamment des infections urinaires, des douleurs abdominales, des vomissements, ou une hématurie micro- ou macroscopique.

Les localisations préférentielles des lithiases en cas de colique néphrétique sont les jonctions pyélo-urétérales et urétérovésicales. L'échographie peut retrouver les lithiases sous la forme de zones hyperéchogènes avec cônes d'ombres postérieurs, une dilatation en amont d'une lithiase obstructive (inconstante dans les premières heures d'une colique néphrétique), une hyperéchogénicité du parenchyme rénal, voire une néphromégalie. Le Doppler couleur peut mettre en évidence un artefact de scintillement en arrière d'une lithiase de façon inconstante. Une augmentation unilatérale des indices de résistance peut également être notée lors d'une colique néphrétique.

L'ASP ne doit pas être fait de façon systématique. Cette recommandation est en accord avec celles de la Haute Autorité de santé concernant les ASP chez les enfants, qui ne préconise sa réalisation que si l'échographie est « non contributive ». L'ASP doit être effectué en vue d'une lithotripsie extracorporelle pour obtenir une cartographie des lithiases, ou rarement pour le suivi de lithiases connues.

L'utilisation de scanner faible dose à la recherche de lithiase n'est pas clairement validée, et les données de la littérature concernant les adultes ne sont pas transposables chez les enfants car les lithiases sont souvent plus petites et moins denses. Compte tenu du manque d'études, l'utilisation systématique du scanner sans injection à faible dose ne peut être actuellement recommandée. Cependant, son indication doit être évaluée au coup par coup, notamment lorsque l'échographie est non contributive ou en contradiction avec la clinique.

Traumatisme rénal

Ces recommandations sont celles du groupe de travail d'uroradiologie de l'ESPR publiées en 2011 [1]. Les enfants sont plus à risque de traumatisme rénal que les adultes. Cela s'explique par une organomégalie relative physiologique, une mobilité plus importante des reins, une moindre protection par la graisse périrénale qui est souvent peu abondante, et une cage thoracique peu ossifiée.

Une hématurie micro- ou macroscopique est souvent présente, mais l'hématurie macroscopique n'est pas associée à des lésions plus sévères. En cas d'hématurie, quel que soit son type, un bilan d'imagerie doit être effectué. En cas de traumatisme abdominal sévère, le scanner est l'examen de choix si le patient est hémodynamiquement stable. La sensibilité du scanner est meilleure que celle de l'échographie dans la recherche de petites lésions traumatiques. Le scanner est également l'examen le plus fiable et est faisable quasiment dans tous les centres en urgence. Il a néanmoins l'inconvénient d'exposer les patients aux radiations ionisantes, de nécessiter un transport, et une injection de produit de contraste.

Cependant, l'échographie-Doppler fait par un opérateur entraîné permet de détecter les lésions sévères qui peuvent nécessiter un scanner en vue d'un éventuel traitement. L'échographie peut manquer une petite contusion qui n'a pas de conséquence thérapeutique. C'est pourquoi l'échographie est l'examen à privilégier en cas de traumatisme minime à modéré. Si l'examen n'est pas contributif, discordant avec la clinique, ou en cas d'aggravation clinique, un scanner doit être effectué en complément.

Pour le suivi des traumatismes rénaux, l'échographie est l'examen de choix, même si l'imagerie initiale était un scanner. Si l'échographie n'est pas contributive, l'IRM est une alternative en l'absence d'urgence vitale.

Hypertension artérielle

La tension artérielle normale augmente progressivement chez les enfants et est différente en fonction du sexe et de la taille. Des valeurs normales avec les 95e et 99e percentiles ont été publiées [37]. L'hypertension de stade I correspond à une hypertension modérée, ne nécessitant pas une prise en charge urgente et des examens complémentaires poussés. Elle est définie par une pression supérieure au 95e percentile qui n'excède pas 5 mmHg de plus que le 99e percentile. Le stade II correspond à une hypertension sévère qui requiert une prise en charge rapide et des investigations poussées. Le stade II est défini par une pression supérieure à celle du 99e percentile plus 5 mmHg. Les demandes d'imagerie pour hypertension artérielle doivent mentionner les chiffres tensionnels diastoliques et systoliques du patient avec une comparaison aux 95e et 99e percentiles. Toutes les recommandations considèrent qu'une échographie rénale doit être faite de façon systématique, mais pas forcément l'échographie-Doppler.

Recommandations du groupe de travail d'uroradiologie de la Société européenne de radiopédiatrie

Ces recommandations ont été publiées en 2011 [1]. Elles soulignent le manque de preuves scientifiques qui justifient la

conduite à tenir recommandée. L'échographie-Doppler, du fait de son innocuité et de sa disponibilité, est l'examen de première intention. Néanmoins, les critères de positivité utilisés en pratique sont ceux de l'adulte et n'ont pas été validés chez l'enfant : accélération dans l'artère rénale avec un pic systolique supérieur à 180–200 cm/s, temps d'accélération supérieur à 80 ms (ces deux paramètres variant avec l'âge chez les enfants), différence des indices de résistance de plus de 0,05 entre les deux côtés, ratio des pics systoliques entre l'artère rénale et l'aorte supérieur à 3 ou 3,5. Seulement le tardus parvus (aplatissement marqué du spectre) en distalité ou la visibilité directe de la sténose au Doppler couleur sous la forme d'un *aliasing* témoignant d'un flux anormalement rapide et turbulent sont spécifiques. En cas de sténose évidente à l'échographie, la réalisation d'un scanner ou d'une IRM n'apparaît pas indispensable et est à l'origine d'un surcoût et d'une irradiation. Une angiographie artérioveineuse devrait être envisagée d'emblée après concertation multidisciplinaire, avec des prélèvements sanguins hormonaux dans les veines rénales. Un traitement endovasculaire dans le même temps est envisageable.

Si l'échographie est non contributive et que la suspicion de pathologie rénovasculaire est faible (hypertension de stade I, bien contrôlée avec un seul antihypertenseur, après l'âge de 3 ans), une surveillance clinique est suffisante. Si, en revanche, la suspicion de sténose d'artère rénale est forte (hypertension de stade II, ou hypertension nécessitant au moins deux antihypertenseurs, âge supérieur à 3 ans), une investigation plus lourde peut être envisagée : angiographie artérioveineuse qui est la méthode de référence, ou possiblement un angioscanner, une angio-IRM ou une scintigraphie au captopril.

Recommandations de la Société européenne sur l'hypertension

Ces recommandations ont été publiées en 2009 [38]. L'échographie-Doppler ne doit pas être systématique. Le bilan d'imagerie comporte dans tous les cas une radiographie de thorax à la recherche d'une cardiomégalie. Nous soulignons néanmoins que la recherche d'une cardiopathie hypertensive chez l'enfant est plus du domaine de l'échographie cardiaque que de la radiographie. Le bilan comporte également systématiquement une échographie rénale, à la recherche d'une dysplasie rénale, de cicatrices corticales, de polykystose rénale autosomique ou récessive, une uropathie obstructive ou encore une tumeur rénale ou surrénalienne (telle qu'un néphroblastome, phéochromocytome, neuroblastome, adénome surrénalien). Il est recommandé dans le bilan biologique de doser, entre autres, l'activité rénine plasmatique. Seulement en cas d'anomalie de cette dernière, une hypertension rénovasculaire peut être recherchée par échographie-Doppler, scintigraphie au captopril, angioscanner, angio-IRM ou encore directement par une artériographie.

■ Conclusion

L'ensemble de ces recommandations permet d'homogénéiser les pratiques. Cependant, aucune des recommandations citées ne correspond à des conférences de consensus reposant sur une méthodologie scientifique indiscutable. Cela est lié à la difficulté de réalisation des études prospectives à grande échelle en pédiatrie. Il est probable que les études scientifiques en cours et à venir permettent à ces recommandations d'évoluer et de converger.

> *Points essentiels*
>
> • L'échographie rénale est toujours le premier examen d'imagerie à effectuer en urologie pédiatrique, en dehors du patient polytraumatisé.
> • Les indications de cystographie rétrograde sont de moins en moins nombreuses.
> • La cystographie rétrograde ne doit pas être systématique en cas de première pyélonéphrite avec une échographie normale.

Déclaration d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Riccabona M, Lobo ML, Papadopoulou F, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, et al. ESPR uroradiology task force and ESUR paediatric working group: imaging recommendations in paediatric uroradiology, part IV: minutes of the ESPR uroradiology task force mini-symposium on imaging in childhood renal hypertension and imaging of renal trauma in children. *Pediatr Radiol* 2011;**41**:939–44.

[2] Riccabona M, Avni FE, Dacher JN, Damasio MB, Darge K, Lobo ML, et al. ESPR uroradiology task force and ESUR paediatric working group: imaging and procedural recommendations in paediatric uroradiology, part III. Minutes of the ESPR uroradiology task force minisymposium on intravenous urography, uro-CT and MR-urography in childhood. *Pediatr Radiol* 2010;**40**:1315–20.

[3] Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Darge K, Lobo ML, et al. Imaging recommendations in paediatric uroradiology. Minutes of the ESPR uroradiology task force session on childhood obstructive uropathy, high-grade fetal hydronephrosis, childhood haematuria, and urolithiasis in childhood. ESPR Annual Congress, Edinburgh, UK, June 2008. *Pediatr Radiol* 2009;**39**:891–8.

[4] Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Darge K, Lobo ML, et al. Imaging recommendations in paediatric uroradiology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. *Pediatr Radiol* 2008;**38**:138–45.

[5] Guide pratique d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologues. www.sfrnet.org/sfr/professionnels/5-referentiels-bonnes-pratiques/guides/guide-pratique-d-imagerie-diagnostique-a-lusage-des-medecins-radiologues/index.phtml.

[6] Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol* 1985;**145**:611–6.

[7] Larson DB, Meyers ML, O'Hara SM. Reliability of renal length measurements made with ultrasound compared with measurements from helical CT multiplanar reformat images. *AJR Am J Roentgenol* 2011;**196**:W592–7.

[8] Brisse H. Guide des procédures radiologiques SFR/INRS Scanographie pédiatrique. www.sfip-radiopediatrie.org/images/stories/docs_telechargement/guideprocedurestdmpedi06.pdf.

[9] Recommandations dosimétriques. www.sfip-radiopediatrie.org/index.php/-références-radioprotection/262-recommandations-dosimetriques-tdm-sfippirsn-2008.

[10] Vivier PH, Blondiaux E, Dolores M, Marouteau-Pasquier N, Brasseur M, Petitjean C, et al. Uro-IRM fonctionnelle chez l'enfant. *J Radiol* 2009;**90**(1Pt1):11–9.

[11] Vivier PH, Dolores M, Taylor M, Elbaz F, Liard A, Dacher JN. MR urography in children. Part 1: how we do the F0 technique. *Pediatr Radiol* 2010;**40**:732–8.

[12] Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr* 2002;**14**:175–82.

[13] Zou Z, Ma L. Nephrogenic systemic fibrosis: review of 408 biopsy-confirmed cases. *Indian J Dermatol* 2011;**56**:65–73.

[14] Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:629–37.

[15] Anderson N, Clautice-Engle T, Allan R, Abbott G, Wells JE. Detection of obstructive uropathy in the fetus: predictive value of sonographic measurements of renal pelvic diameter at various gestational ages. *AJR Am J Roentgenol* 1995;**164**:719–23.

[16] Babcook CJ, Silvera M, Drake C, Levine D. Effect of maternal hydration on mild fetal pyelectasis. *J Ultrasound Med* 1998;**17**:539–44 [quiz 45–6].

[17] Bobrowski RA, Levin RB, Lauria MR, Treadwell MC, Gonik B, Bottoms SF. In utero progression of isolated renal pelvis dilation. *Am J Perinatol* 1997;**14**:423–6.

[18] Sibai H, Salle JL, Houle AM, Lambert R. Hydronephrosis with diffuse or segmental cortical thinning: impact on renal function. *J Urol* 2001;**165**(6Pt2):2293–5.

[19] Coplen DE, Austin PF, Yan Y, Blanco VM, Dicke JM. The magnitude of fetal renal pelvic dilatation can identify obstructive postnatal hydronephrosis, and direct postnatal evaluation and management. *J Urol* 2006;**176**:724–7 [discussion 7].
[20] Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006;**118**:586–93.
[21] Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010;**6**:212–31.
[22] Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991;**66**:232–4.
[23] Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998;**87**:549–52.
[24] Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O, Sixt R, Stokland E, Wennerstrom M, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004;**172**:1071–3 [discussion 3–4].
[25] Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007;**151**:581–4 [4 e1].
[26] Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Value of ultrasound in evaluation of infants with first urinary tract infection. *J Urol* 2010;**183**:1984–8.
[27] Benador D, Neuhaus TJ, Papazyan JP, Willi UV, Engel-Bicik I, Nadal D, et al. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring. *Arch Dis Child* 2001;**84**:241–6.
[28] Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;**104**(1Pt1):79–86.
[29] Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics* 1999;**103**(4Pt1):843–52.
[30] Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;**128**:595–610.
[31] Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. http://gbu.radiologie.fr/.
[32] Roberts JA. Experimental pyelonephritis in the monkey. III. Pathophysiology of ureteral malfunction induced by bacteria. *Invest Urol* 1975;**13**:117–20.
[33] Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;**361**:1748–59.
[34] Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;**122**:1064–71.
[35] Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;**121**:e1489–94.
[36] Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;**179**:674–9 [discussion 9].
[37] The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;**114**(Suppl. 2):555–76.
[38] Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009;**27**:1719–42.

P.-H. Vivier (pierre-hugues.vivier@chu-rouen.fr).
Service de radiologie, CHU Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France.
X-Ray expert, Maison médicale, Hôpital privé de l'Estuaire, 505, rue Irène-Joliot-Curie, 76620 Le Havre, France.

M. Dolores.
Service de radiologie, CHU Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France.

J. Le Cloirec.
Service de médecine nucléaire, centre H.-Becquerel, rue d'Amiens, 76038 Rouen cedex 1, France.

E. Blondiaux.
Service de radiologie, Hôpital Trousseau–Hôpitaux universitaires de l'Est Parisien (AP–HP), Université Pierre-et-Marie-Curie, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France.

M. Beurdeley.
A. Liard.
F. Elbaz.
Service de chirurgie pédiatrique, CHU Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France.

J.-N. Dacher.
Service de radiologie, CHU Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France.
Inserm U1096, Faculté de médecine-pharmacie de Rouen, 22, boulevard Gambetta, 76183 Rouen, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Vivier PH, Dolores M, Le Cloirec J, Blondiaux E, Beurdeley M, Liard A, et al. Recommandations de bonnes pratiques en uroradiologie pédiatrique. EMC - Urologie 2015;8(4):1-7 [Article 18-068-D-10].



Anurie par obstacle de la voie excrétrice

F. Sallusto, C. Deruelle, V. Joulin, G. Fournier, A. Valeri

L'anurie par obstacle de la voie excrétrice se définit comme l'arrêt total ou presque de la diurèse, la vessie étant vide, dû à une obstruction située à un niveau quelconque de la voie excrétrice supérieure, incluant les méats urétéraux. Pour entraîner une anurie, l'obstacle doit être bilatéral ou survenir sur un rein anatomiquement ou fonctionnellement unique. Il s'agit d'une urgence urologique : l'anurie obstructive entraîne une insuffisance rénale aiguë, mettant en jeu le pronostic vital du patient. Devant toute anurie, il faut éliminer en premier lieu une origine obstructive. Dans la majorité des cas, l'échographie de l'appareil urinaire permet de diagnostiquer l'obstruction. Les causes les plus fréquentes comprennent les obstructions lithiasiques, néoplasiques et la fibrose rétropéritonéale. Le traitement des anuries obstructives comporte trois étapes selon le degré d'urgence : le traitement des troubles métaboliques provoqués par l'insuffisance rénale aiguë, le drainage de la voie excrétrice obstruée, le traitement de la cause de l'obstacle.

Mots clés : Anurie obstructive ; Obstruction haut appareil urinaire ; Anurie postrénale

Plan

Introduction

L'anurie est définie par un arrêt total de la diurèse ou encore par un volume inférieur à 200, voire 400 ml/24 heures selon les auteurs. Elle est rapidement à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), mettant en jeu le pronostic vital à court terme, nécessitant, quelle que soit son origine, une prise en charge en urgence en milieu spécialisé.

Physiopathologie

L'anurie *obstructive ou postrénale,* (10 % des anuries), est en rapport avec un obstacle sur le haut appareil urinaire. L'obstacle, intrinsèque ou extrinsèque, peut être double et siéger sur la voie excrétrice des deux reins ou unique et siéger sur celle d'un rein unique anatomique ou fonctionnel.

Les autres causes d'anurie, donc non obstructives, comprennent [1, 2] :

- l'*anurie fonctionnelle ou prérénale,* (25 % des cas), d'origine vasculaire, en rapport avec un désordre circulatoire aigu à l'origine d'une hypoperfusion rénale, soit par déshydratation extracellulaire, soit par état de choc (hémorragique, cardiogénique, infectieux) ;
- l'*anurie organique ou parenchymateuse,* (65 % des cas), provoquée par une néphropathie aiguë : nécrose tubulaire aiguë ischémique ou toxique (80 %), néphropathies interstitielles, néphropathies glomérulaires ou vasculaires aiguës (5-10 %).

Plusieurs mécanismes peuvent être associés, par exemple anurie obstructive compliquée de choc septique avec nécrose tubulaire aiguë.

Un obstacle sur la voie excrétrice supérieure, aigu ou chronique, entraîne un arrêt de la diurèse puis une augmentation de la pression d'amont dans les tubules rénaux et un blocage de la filtration glomérulaire. Dans les obstructions aiguës complètes, la diurèse s'effondre en quelques heures si l'obstacle est unilatéral, plus lentement s'il est bilatéral.

L'atteinte sur le parenchyme rénal est consécutive à une hyperpression dans le tube contourné proximal, à une infiltration cellulaire interstitielle, à une modification des mécanismes de concentration-dilution. La réduction du débit sanguin rénal détermine une diminution de la diurèse, ce qui limite l'hyperpression, mais entraîne une redistribution du débit sanguin rénal et une ischémie médullaire [3]. La conséquence immédiate est l'apparition d'une rétention hydrosodée, azotée et potassique ainsi que phosphorée et urique, qui peut engager le pronostic vital à court terme.

Une dilatation du haut appareil urinaire peut être absente en cas de déshydratation extracellulaire importante [2].

En cas d'obstruction urétérale unilatérale, chez un patient ayant deux reins fonctionnels, la fonction rénale est souvent

normale ou légèrement perturbée. Exceptionnellement ont été rapportés des cas d'anurie obstructive secondaire à une obstruction urétérale unilatérale [4, 5]. Ce phénomène, appelé « anurie réflexe », pourrait être le résultat de spasmes urétéraux et vasculaires en rapport avec une hyperexcitabilité anormale du système nerveux autonome [4, 5].

La rupture de la voie excrétrice, suite à l'hyperpression intrapyélique (valeur maximale 50-100 cm d'eau), peut compliquer ultérieurement le tableau clinique en raison de l'extravasation d'urine avec formation d'un urinome périrénal potentiellement infecté.

En l'absence de levée rapide de l'obstacle, des lésions irréversibles du parenchyme rénal peuvent apparaître. La possibilité de récupération de la fonction rénale est généralement inversement liée à la durée de l'obstruction. En cas de pyélonéphrite aiguë sur obstacle, l'absence de traitement en urgence peut évoluer vers la pyonéphrose ou même vers la mort par choc septique.

■ Diagnostic

Circonstances de découverte

Le diagnostic est parfois facile chez un patient n'ayant pas eu de miction depuis plusieurs heures, avec une vessie vide au sondage et en échographie vésicale, associée à une dilatation des cavités pyélocalicielles au niveau rénal.

Ailleurs, c'est la symptomatologie d'insuffisance rénale aiguë qui amène le patient à consulter : nausées-vomissements, céphalées, diarrhées, et le bilan morphologique établit l'origine obstructive.

Enfin dans certains cas, ce sont les symptômes liés à la cause de l'obstruction : lombalgies, colique néphrétique uni- ou bilatérale, qui amènent à découvrir l'insuffisance rénale et son caractère obstructif sur les bilans biologique et échographique.

Examens clinique et biologique

Interrogatoire

L'interrogatoire permet d'apprécier l'absence de mictions depuis plusieurs heures, le mode d'installation de l'anurie. Il recherche également des antécédents lithiasiques, de tumeurs de l'appareil génito-urinaire ou digestif, de chirurgie abdominopelvienne, ou de rein unique chirurgical ou congénital [6] (Fig. 1).

Il recherche également des douleurs lombaires ou abdominales, précédant l'anurie, qui évoquent une cause obstructive.

Examen clinique

L'examen clinique ne retrouve aucun globe vésical, la vessie est vide ou ne contient que quelques millilitres d'urines au sondage ou à l'échographie vésicale.

Il faut rechercher la présence de cicatrices lombaires ou abdominopelviennes, et l'existence de douleurs à la palpation des fosses lombaires. Les touchers pelviens peuvent orienter le diagnostic étiologique en présence d'une tumeur palpable, voire d'un « blindage » pelvien en rapport avec un cancer prostatique, vésical, rectal, utérin ou ovarien [7].

Enfin, l'examen clinique apprécie également l'existence de signes de gravité de l'insuffisance rénale : hyperhydratation, signes d'œdème pulmonaire, œdème des membres inférieurs, troubles du rythme cardiaque (hyperkaliémie : ECG).

Bilan biologique

Le bilan biologique comporte en particulier un ionogramme sanguin permettant d'apprécier le degré d'insuffisance rénale et de poser, lorsque c'est nécessaire, l'indication d'épuration extrarénale en urgence. Il met en évidence une augmentation de la créatininémie, de l'urée et, selon les cas, une hyperkaliémie et une acidose métabolique.

Le bilan biologique est complété sur le plan bactériologique, par l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) lorsqu'on

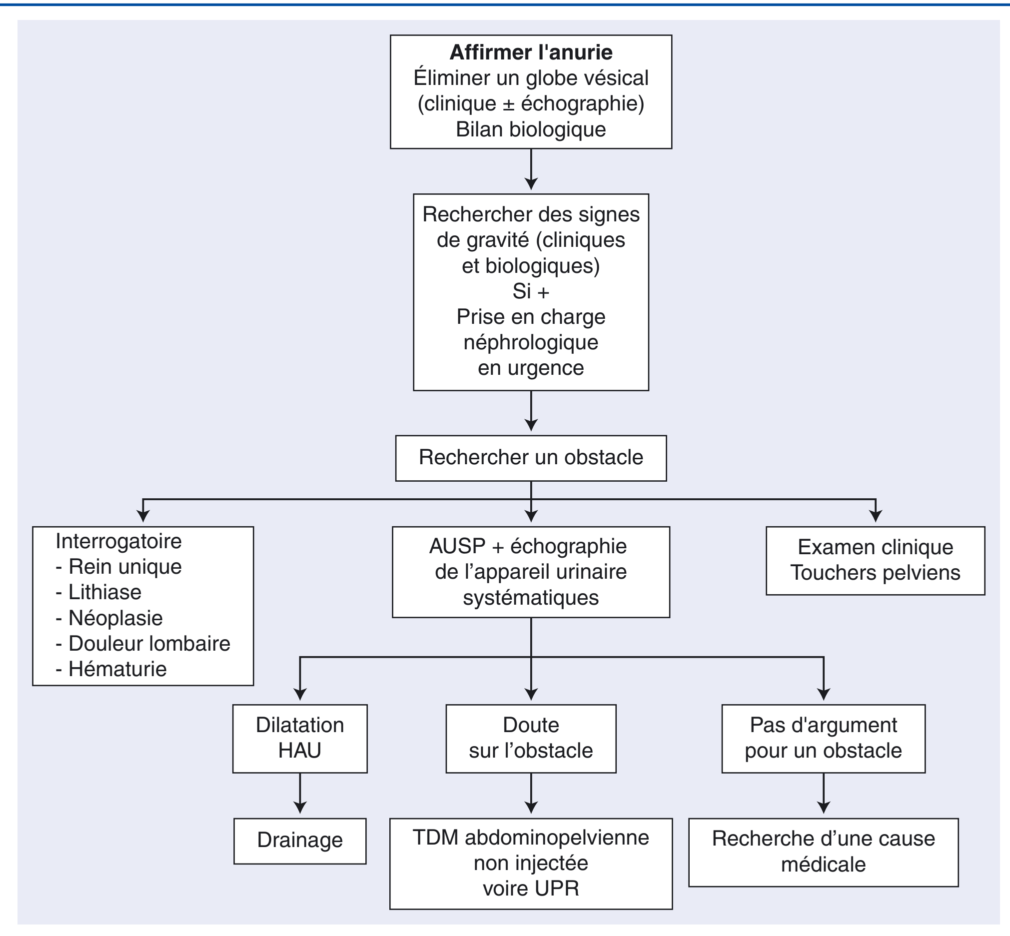


Figure 1. Arbre décisionnel. Recherche d'une cause obstructive à une anurie. AUSP : arbre urinaire sans préparation ; TDM : tomodensitométrie ; HAU : haut appareil urinaire ; UPR : urétéropyélographie rétrograde.



Figure 2. Reconstruction à la tomodensitométrie (TDM) non injectée chez un patient en anurie obstructive par cancer de la prostate.

peut obtenir un peu d'urines et, si nécessaire, par des hémocultures. Un bilan préopératoire est prélevé également.

Diagnostic radiologique

Le bilan radiologique, en urgence, a pour but de rechercher une cause obstructive à l'anurie (Fig. 1). L'étiologie de l'obstacle n'est parfois déterminée que secondairement. Les examens de base toujours réalisables en urgence sont l'arbre urinaire sans préparation et l'échographie rénale, cette dernière étant de plus en plus souvent remplacée actuellement par le scanner abdominopelvien non injecté.

Radiographie sans préparation

La radiographie d'arbre urinaire sans préparation de face et parfois de profil, voire de trois quarts permet d'analyser le squelette, la taille et la forme du ou des reins et la présence de calcul(s) radio-opaque(s).

Échographie rénale

L'*échographie rénale* analysant également l'uretère sous-pyélique, l'échographie de la vessie et du contenu abdominal est capitale et réalisée en urgence. La dilatation bilatérale ou unilatérale sur rein unique des cavités pyélocalicielles, associée à une vessie vide, ou peu remplie, est quasi pathognomonique d'obstruction du haut appareil urinaire. Il existe cependant 5-10 % de faux négatifs lorsque les cavités pyélocalicielles ne sont pas dilatées [8, 9]. La seule présence de cavités pyélocalicielles visibles à l'échographie est synonyme de dilatation en cas d'anurie, témoignant d'une excrétion d'urine en amont d'un obstacle.

Il existe également 5 % à 20 % de faux positifs correspondant à une image liquidienne intrasinusale en rapport soit avec un kyste parapyélique, soit avec une polykystose [7].

L'échographie rénale permet également d'analyser la taille du rein, l'épaisseur du parenchyme, recherche des signes évocateurs de calcul(s) (image hyperéchogène, cônes d'ombre). Elle est complétée par une échographie pelvienne, recherchant une tumeur vésicale (mais vessie peu remplie ou vide), génitale chez la femme et prostatique chez l'homme.

Le plus souvent (90-95 %), l'échographie permet d'affirmer l'obstruction et fait la part entre insuffisants rénaux à cavités dilatées sur obstacle et insuffisants rénaux à cavités fines en rapport avec une néphropathie. Dans certains cas, malgré l'absence de dilatation des cavités, il existe un vrai doute sur une cause obstructive de l'anurie du fait des antécédents (lithiase, néoplasie). Dans ces conditions, le scanner spiralé abdominopelvien sans injection trouve toute sa justification en urgence.

Scanner spiralé abdominopelvien sans injection (Fig. 2)

Il est effectué en urgence quand l'association arbre urinaire sans préparation (AUSP)-échographie n'est pas suffisante. Il permet de mettre en évidence une dilatation des voies excrétrices, mais précise également la nature de l'obstacle (calcul, caillot, aspect tissulaire) ainsi que le siège de l'obstruction. En cas de calcul, l'hyperdensité lithiasique est observée que le calcul soit de type radio-opaque ou de type radiotrasparent. En revanche, le scanner est mis en défaut pour une nouvelle variété de calculs, développés chez les patients traités par indinavir dans le cadre du syndrome d'immunodéficience humaine (sida). Ces calculs, quand ils sont composés d'indinavir sulfate pure, ne sont visibles ni à l'abdomen sans préparation (ASP) ni au scanner [10] ; ils nécessitent une opacification de la voie excrétrice pour être mis en évidence.



Figure 3. Pyélographie antégrade par sonde de néphrostomie.

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM et l'uro-IRM sont réalisables quelle que soit la fonction rénale. Elle donne le même type de renseignements que le scanner. Elle peut être pratiquée sans injection : hydro-IRM avec acquisition en écho de spin rapide *(fast spin echo – FSE)* et pondération T2 très élevée faisant apparaître en hypersignal (blanc) les liquides stationnaires dont l'urine [11, 12]. Cela permet une excellente analyse morphologique « ultrarapide » avec exploration de l'ensemble des voies excrétrices sur une coupe. Elle a, en revanche, des limites : des kystes sinusaux peuvent être difficilement différenciés de dilatation des cavités pyélocalicielles. La visualisation serait dégradée si les urines étaient infectées ou hématuriques [11]. Enfin, elle peut également être réalisée avec injection de gadolinium : uro-IRM injectée (séquence T1), reproduisant une urographie intraveineuse (UIV) avec l'avantage d'être utilisable chez l'insuffisant rénal [11].

Autres explorations radiologiques obtenues habituellement au bloc opératoire lors du drainage chirurgical

Urétéro-pyélographie rétrograde (UPR)

C'est l'opacification de la voie excrétrice par voie rétrograde obtenue après mise en place par endoscopie vésicale d'une sonde dans l'orifice urétéral. L'UPR est réalisée, le plus souvent, sous anesthésie et elle est suivie par le drainage du haut appareil urinaire par montée d'une sonde urétérale.

Pyélographie antégrade

C'est l'opacification de la voie excrétrice par voie descendante (Fig. 3), après ponction percutanée d'un calice ou du bassinet, ce qui permet également de réaliser un drainage par la mise en place d'une sonde de néphrostomie percutanée. Elle présente

l'avantage de pouvoir être réalisée sous anesthésie locale. Cette technique est utilisée lorsque l'UPR n'est pas possible techniquement ou lorsque l'obstacle est complet, rendant impossible une montée de sonde urétérale, ou enfin de principe dans certains centres en raison de ses avantages (anesthésie locale possible, pas de nécessité de franchir l'obstacle limitant le risque de fausse route).

■ Étiologie

L'étiologie est parfois suspectée dès l'examen clinique ou lors des explorations radiologiques effectuées au cours du drainage chirurgical. Le diagnostic étiologique n'est parfois définitif qu'après avoir complété la pyélographie peropératoire par un scanner ou une IRM, une fois la fonction rénale normalisée ou stabilisée.

Trois étiologies sont les plus fréquentes et sont à rechercher en premier lieu.

Anurie d'origine néoplasique (50 %)

Deux mécanismes peuvent être impliqués :

- soit la tumeur primitive (uretère, vessie, prostate, utérus, côlon, rectum ou maladie systémique comme un lymphome) réalise un envahissement direct par contiguïté de l'uretère ou des méats urétéraux soit il s'agit d'une compression extrinsèque ;
- soit une métastase (ganglionnaire ou par envahissement rétropéritonéal) d'une tumeur primitive située à distance (sein, estomac, poumon) comprime ou envahit les uretères.

Indépendamment du mécanisme de l'obstruction et de la nature de la tumeur primitive, un envahissement urétéral tumoral est un facteur de mauvais pronostic. Le diagnostic étiologique est le plus souvent aisé au vu des antécédents du patient. Le scanner abdominopelvien est l'examen clé permettant de confirmer le diagnostic.

Anurie par obstruction lithiasique (40 %)

L'anurie par obstruction lithiasique résulte le plus souvent de la migration d'un calcul sur un rein fonctionnellement unique (antécédent de néphrectomie controlatérale pour calcul ou non, ou rein controlatéral détruit). Les obstacles lithiasiques bilatéraux sont plus rares et sont surtout d'origine métabolique, secondaires à une hyperuricémie (calculs uriques radiotransparents) ou à une hyperparathyroïdie (calculs calciques bilatéraux et multiples). Après l'échographie et la radiographie de l'abdomen sans préparation réalisées de première intention, le scanner spiralé sans injection est l'examen de choix du fait de sa sensibilité et de sa spécificité proches de 100 %. Les obstructions bilatérales peuvent également résulter de précipitations médicamenteuses (indinavir, métabolites du méthotrexate après chimiothérapie sans traitement alcalinisant préventif).

Fibrose rétropéritonéale bénigne idiopathique ou iatrogène

C'est une cause beaucoup plus rare. Elle résulte d'une sclérofibrose du tissu adipeux rétropéritonéal siégeant surtout au niveau du promontoire, à l'origine d'une compression extrinsèque sans envahissement direct [7].

Certaines fibroses peuvent être iatrogènes d'origine médicamenteuse (méthysergide, réserpine, halopéridol, méthyldopa, bêtabloquant, dérivés de l'ergotamine, phénacétine, amphétamines). D'autres ont été associées à certaines maladies inflammatoires systémiques ou encore à l'existence d'un anévrisme de l'aorte abdominale.

L'échographie montre la dilatation qui signe l'obstacle, l'urétéropyélographie rétrograde révèle l'aspect classique de l'attraction des deux uretères vers la ligne médiane. Le diagnostic est porté par le scanner ou l'IRM abdominopelvienne qui mettent en évidence la plaque de fibrose qui engaine les uretères, la veine cave inférieure et l'aorte prédominant au niveau du promontoire [7, 13].

La distinction entre fibrose bénigne ou maligne est souvent difficile, justifiant le plus souvent l'intérêt d'une biopsie soit percutanée sous scanner, soit chirurgicale le plus souvent alors par laparoscopie.

Autres causes plus rares

Sclérose urétérale ou périurétérale postradiques

Il s'agit d'une cause plus rare.

Lésions urétérales iatrogènes peropératoires

Ces lésions constituent des étiologies à ne pas négliger. Plaie, ligature d'uretère sur rein unique ou ligature bilatérale après chirurgie du rectum, côlon, utérus, aorte ou traitement de l'incontinence urinaire [14].

Causes exceptionnelles [15]

Il s'agit de : la tuberculose sur rein unique, les tumeurs rétropéritonéales, les tumeurs primitives ou secondaires de l'uretère, les urétérites et les périurétérites de la malakoplakie, de la bilharziose, de l'aspergillose, de l'endométriose, de la périartérite noueuse et de la tuberculeuse.

Un prolapsus utérin complètement extériorisé peut déterminer une anurie obstructive par compression bilatérale des uretères. Dans ce cas, la simple mise en place d'un pessaire peut être suffisant pour résoudre l'obstruction en attendant de réaliser une cure chirurgicale de prolapsus [16].

Citons, chez la femme enceinte, dans le polyhydramnios aigu, la compression directe des uretères pelviens par l'utérus gravide [17].

Causes exceptionnelles d'anurie obstructive au décours de la chirurgie urologique

Une anurie obstructive au décours de la chirurgie urologique peut être due :

- aux points d'hémostase après adénomectomie prostatique [6, 18] ;
- à l'électrocoagulation d'un méat urétéral, au cours d'une résection transurétrale de tumeur de vessie intéressant le trigone, en cas de rein anatomiquement ou fonctionnellement unique. L'obstruction peut être prévenue par la visualisation du méat urétéral lors de l'électrocoagulation (issue de bleu après injection intraveineuse d'indigo carmin) ou, si besoin, la mise en place préventive d'une sonde double J après la résection ;
- à l'œdème bilatéral des méats urétéraux après adénomectomie ou prostatectomie radicale. Dans ces cas particuliers, l'œdème des méats et l'anurie peuvent se résoudre spontanément dans les 48 heures [18] ou après corticothérapie intraveineuse courte.

Anurie obstructive après transplantation rénale

Les risques d'anurie obstructive rapportés après transplantation rénale sont en moyenne de 2 % [19]. Les étiologies les plus communes sont un calcul, soit préexistant soit acquis, l'hématurie avec caillots, la sténose de l'anastomose urétérovésicale [20].

Anurie obstructive chez l'enfant

Chez l'enfant, l'anurie peut être révélatrice d'une anomalie congénitale, d'une tumeur déterminant une compression extrinsèque bilatérale ou sur rein unique ainsi que en cas de lithiase urétérale bilatérale ou sur rein unique.

Formes cliniques particulières

Insuffisance rénale aiguë obstructive à diurèse conservée

Lorsque l'obstacle est incomplet, la diurèse peut être en volume normal, voire augmenté. En revanche, l'urine est de qualité anormale ayant une excrétion faible des métabolites, secondaire à l'insuffisance de concentration des urines par les

glomérules et tubules rénaux. L'existence d'une diurèse conservée ne modifie ni la conduite diagnostique et ni la conduite thérapeutique [7].

Association d'une insuffisance rénale aiguë obstructive à une pyélonéphrite aiguë

Cette situation est fréquente et deux mécanismes peuvent être impliqués :

- une tubulopathie aiguë avec néphropathie interstitielle infectieuse secondaire à une infection des urines en amont d'un obstacle unilatéral (rein controlatéral non obstrué) ;
- une authentique anurie obstructive compliquée secondairement d'une pyélonéphrite en amont, avec ou sans tubulopathie aiguë associée.

Sur le plan thérapeutique, une antibiothérapie doit être débutée au plus vite après les prélèvements bactériologiques usuels. Le drainage des urines, toujours nécessaire, n'est pas toujours suffisant en cas de tubulopathie associée, et le recours à une épuration extrarénale peut être nécessaire le temps que régresse la tubulopathie.

■ Traitement

Principes du traitement d'urgence

Les principes du traitement d'urgence sont similaires pour toutes les anuries obstructives. Ils comportent trois phases successives.

Correction des troubles métaboliques

Il faut tout d'abord corriger les troubles métaboliques, en urgence, avant tout geste chirurgical, s'ils engagent le pronostic vital. Ils comprennent essentiellement l'hyperkaliémie supérieure ou égale à 6,5 mEq/ml (risque de troubles du rythme cardiaque mortels), mais parfois également l'hyperhydratation avec surcharge hydrosodée à l'origine d'un œdème pulmonaire, ou une acidose majeure (réserve alcaline inférieure à 10 mmol/l). L'épuration extrarénale peut être effectuée soit par hémodialyse, soit, plus rarement, par dialyse péritonéale.

Drainage en urgence du haut appareil urinaire

Cette phase thérapeutique est réalisée d'emblée ou après épuration extrarénale en cas de troubles métaboliques mettant en jeu le pronostic vital. Le drainage est effectué soit par voie rétrograde (sonde urétérale simple ou une sonde double J), soit par néphrostomie percutanée. Les avantages et les inconvénients de ces différents types de drainage, guidant le choix, figurent dans le Tableau 1. En résumé, la néphrostomie percutanée peut être réalisée soit en cas d'échec de drainage rétrograde soit, de principe, dans certains centres en raison de ses avantages (anesthésie locale possible, pas de nécessité de franchir l'obstacle limitant le risque de fausse route).

Mise en place, par voie rétrograde endoscopique, d'une sonde urétérale simple ou d'une sonde autostatique interne en double J

Elle peut être réalisée dans les anuries des compressions rétropéritonéales par fibrose, idiopathique ou périanévrismale, ou par masse ganglionnaire. Ce sera une bonne solution d'attente dans certains types de calculs : le cathéter urétéral permet de dériver les urines avant une intervention, ce qui laisse quelquefois le temps aux réanimateurs de corriger les troubles métaboliques et de traiter une éventuelle infection. Le choix entre sonde double J et sonde urétérale simple dépend de l'aspect des urines (troubles) ou d'une pyélonéphrite associée. En effet, dans ce cas, il est plus prudent de mettre en place une sonde urétérale qui, du fait de son drainage externe, permet une meilleure surveillance et ainsi d'éviter une obstruction prolongée de la sonde passant inaperçue en cas de sonde double J. Le drainage rétrograde n'est pas toujours possible et, parfois, la sonde urétérale ne peut franchir l'obstacle. Dans ces cas, le drainage peut être réalisé directement au niveau des voies excrétrices intrarénales par néphrostomie percutanée.

Néphrostomie percutanée

Le repérage idéal se fait par échographie, la ponction du rein, puis la dilatation du trajet, permettant de mettre en place une dérivation transcutanée par sonde type mono J (« pigtail »). Il est préférable d'obtenir un trajet transparenchymateux plutôt que transpyélique, car il y a moins de risque de déplacement secondaire. La ponction peut être effectuée plus rarement sous scanner lorsque les mauvaises conditions de repérage du rein rendent impossible la ponction sous échographie.

Drainage par chirurgie conventionnelle

Le drainage par chirurgie conventionnelle est une autre possibilité, mais d'indication exceptionnelle : néphrostomie chirurgicale, voire urétérostomie cutanée uni- ou bilatérale en cas de cancer pelvien et d'impossibilité de drainage endoscopique ou percutané.

Surveillance de la diurèse

Elle est capitale après le drainage afin de dépister un syndrome de « levée d'obstacle » provoqué par une hyperdiurèse secondaire à la perte de concentrations des urines du (des) rein(s) en amont de l'obstacle. Cette hyperdiurèse, impose une compensation adaptée des pertes hydroélectrolytiques, faute de quoi peut apparaître une déshydratation majeure.

Le traitement étiologique de l'obstacle est envisagé secondairement, une fois la fonction rénale corrigée.

Tableau 1.
Caractéristiques des différents types de drainage.

Type de drainage	Sonde double J	Sonde urétérale	Sonde de néphrostomie
Avantages	Pas de drainage externe, meilleure tolérance Drainage prolongé possible	Surveillance externe, diminue le risque d'obstruction prolongée (intérêt en particulier en cas d'infection associée)	Pose le plus souvent sous anesthésie locale Surveillance externe, diminue le risque d'obstruction prolongée (intérêt en particulier en cas d'infection associée) Taux de succès : 90 %
Inconvénients	Surveillance de l'efficacité du drainage à la phase aiguë plus difficile	Drainage temporaire Poche de drainage externe Inconfortable	Drainage le plus souvent temporaire Poche de drainage externe Contre-indiquée si troubles de la coagulation
Principales complications	Obstruction Incrustations Rares hématuries peu sévères	Déplacement secondaire	Risque hémorragique Déplacement secondaire
Indications	Première intention dans certains centres si pas d'infection associée	Première intention dans certains centres en particulier si infection associée	Échec de drainage rétrograde ou première intention dans certains centres

Traitement étiologique

L'urgence étant passée, certains problèmes vont se poser en fonction des étiologies.

Anurie obstructive et cancers pelviens

Les cancers pelviens représentent une des principales causes d'anurie obstructive. Peu d'études sont disponibles concernant la répartition des organes impliqués. Au début des années 1990, Colombeau et al. [21] relevaient les étiologies suivantes : cancers génitaux (35 %), cancers de la prostate (25 %), cancers de la vessie (23 %), cancers digestifs (15 %).

Anurie et cancer génital

Tous les cancers gynécologiques pelviens peuvent être à l'origine d'une anurie obstructive dans leurs stades avancés :
- le cancer du col utérin à partir du stade IIIB (cancer du col et rein muet) jusqu'au stade IV (extension au-delà du petit bassin ou envahissement de la vessie et/ou du rectum) (selon la classification de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique [FIGO]) ;
- le cancer de l'endomètre stade III (cancer étendu au-delà de l'utérus) ou stade IV (envahissement vésical ou digestif) (FIGO 1989). Tout comme les sarcomes utérins à partir du stade III ;
- les cancers ovariens dès le stade II (tumeur limitée au pelvis) et au-delà les stades III et IV (tumeur limitée à l'abdomen ou métastatique).

Le bilan de tous ces cancers ainsi que leur prise en charge gynécologique répondent aux recommandations de la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) [22] et comprennent un examen clinique sous anesthésie générale, le dosage de marqueurs (SCC, CA125, CA19-9, antigène carcinoembryonnaire [ACE]), un bilan d'imagerie (IRM abdominopelvienne, radiopulmonaire, *positon emission tomography*-scan [PET-scan]).

La prise en charge gynécologique de ces cancers avancés consiste le plus souvent en une association thérapeutique comprenant de la radiothérapie externe, de la curiethérapie utérovaginale, de la chimiothérapie et de la chirurgie généralement secondaire sauf pour les cancers ovariens.

La dérivation urinaire par sonde double J ou néphrostomie, en dehors de tout contexte d'urgence, peut être effectuée lors de l'examen sous anesthésie générale (AG) et comprend une cystoscopie avec éventuelles biopsies vésicales. Un capital néphronique maximal est conseillé en cas de chimiothérapie par sels de platine. Le mode de dérivation urinaire est à revoir secondairement en fonction des résultats carcinologiques et de l'attitude chirurgicale gynécologique allant parfois jusqu'à la réalisation d'une dérivation supravésicale type Bricker lors d'une éventuelle exentération pelvienne.

Anurie et cancer de la prostate

L'anurie constitue un accident évolutif souvent terminal du cancer de la prostate. L'anurie révélatrice des formes localement avancées et révélatrice du cancer trois fois sur dix il y a une quinzaine d'années [6] est devenue exceptionnelle dans les pays pratiquant le dépistage. La surveillance échographique des patients en échappement hormonal permet maintenant bien souvent de dériver le haut appareil par sonde double J dès le début de retentissement sur la voie excrétrice supérieure, avant l'apparition de l'anurie. Dans les formes révélatrices, l'urgence uronéphrologique est le plus souvent traitée par la mise en place d'une néphrostomie percutanée. La poursuite du traitement passe par une corticothérapie associée à un blocage androgénique et un drainage par sonde double J après résection endoscopique du trigone, le plus souvent envahi. L'obstacle urétéral peut également être en rapport avec une extension extraprostatique au niveau de l'aileron séminal ou encore avec une masse ganglionnaire. Lorsque le drainage par sonde double J est impossible, une néphrostomie est laissée en place le temps que l'hormonothérapie lève l'obstacle en général en 6 à 8 semaines, ce qui est attesté par une pyélographie descendante et par l'absence d'altération de la fonction rénale lors du clampage de la néphrostomie.

Anurie et cancer de la vessie

Il s'agit d'un envahissement du trigone en général soit bilatéral, soit unilatéral sur rein unique. Lorsqu'une tumeur vésicale est suspectée être la cause d'une anurie obstructive à l'échographie (ou par le tableau clinique : hématurie récidivantes sans contexte lithiasique radiologique), le drainage du haut appareil urinaire est le plus souvent effectué en urgence par sonde de néphrostomie [23]. En effet, la reperméabilisation des méats urétéraux lors de la résection endoscopique peut être difficile. Elle est plus aisée secondairement avec une néphrostomie en place, sous contrôle radiologique avec pyélographie descendante et instillation de bleu par la néphrostomie. Une fois le bilan d'extension réalisé, si une cystectomie est indiquée, le remplacement vésical nécessite une récupération totale de la fonction rénale, sinon, une dérivation supravésicale type Bricker reste l'option de choix. Chez les patients pour lesquels une cystectomie n'est pas envisageable pour une tumeur massivement localement avancée, une dérivation supravésicale palliative peut également être envisagée.

Anurie et cancer du rectum

L'anurie n'est pas une complication fréquente de l'évolution des cancers rectosigmoïdiens : 5 % seulement des cancers se compliquent d'anurie [6]. L'attitude vis-à-vis des dérivations urinaires est la même qui est adoptée pour les cancers génitaux.

Anurie obstructive et calculs

Anurie obstructive et calculs uriques

La lithiase urique évolue souvent sur un terrain fragile, chez un patient âgé, obèse, porteur de comorbidités. Il s'agit de calculs volontiers multiples, et donc parfois bilatéraux qu'on peut espérer dissoudre. Les urines ayant été dérivées, on entreprend une alcalinisation, soit in situ par une néphrostomie, soit par voie générale chez un patient porteur de sonde double J. La dissolution des calculs est, en règle, obtenue dans un délai de 5 jours en fonction du volume des calculs, lors d'une alcalinisation in situ contre 3 semaines en cas d'alcalinisation par voie générale. En cas d'échec, l'urétéroscopie avec lithotripsie in situ reste l'option de choix.

Anurie obstructive et calculs calciques

Le traitement des calculs urétéraux sur rein anatomiquement ou fonctionnellement unique ou des calculs bilatéraux obstructifs est le plus souvent différé et envisagé lorsque le haut appareil a été drainé par sonde de néphrostomie ou sonde urétérale. La lithotripsie extracorporelle ou l'urétéroscopie, avec lithotripsie in situ, permettent de traiter successivement les calculs « à froid » dans des conditions idéales (ECBU stérile, intervention programmée).

Anurie obstructive et calcul compliqué de pyélonéphrite

Les complications infectieuses de l'obstacle lithiasique du haut appareil urinaire donnent une gravité particulière à ce tableau clinique, qui représente l'une des principales causes de décès par choc septique [24].

La lithiase urique est le plus souvent en cause, la prise en charge de ces malades fragiles nécessite de drainer en urgence une pyonéphrose sur obstacle par néphrostomie percutanée ou par sonde urétérale [6].

La néphrostomie percutanée est préférable, car elle permet un drainage de meilleure qualité (calibre de la sonde) et prolongé, le temps nécessaire au traitement de la pyélonéphrite avant de pouvoir envisager le traitement du(des) calcul(s) [6].

Anurie obstructive et fibrose rétropéritonéale

L'anurie est un mode de découverte relativement fréquent de la fibrose rétropéritonéale. Une caractéristique particulière toutefois de cette étiologie reste la possibilité pratiquement constante de pouvoir monter des sondes par voie endoscopique. Lorsque les sondes en double J ont pu être mises en place, la plupart des auteurs conseillent la mise en route d'un traitement médical par corticothérapie à doses filées sur plusieurs mois. En

cas de récidive, l'intrapéritonisation des uretères reste une excellente option thérapeutique, éventuellement par cœlioscopie.

Conclusion

L'anurie par obstacle est une urgence néphro-urologique dont les causes les plus fréquentes sont le calcul, ou la compression urétérale extrinsèque le plus souvent d'origine néoplasique.

Il faut dépister des troubles métaboliques nécessitant une correction immédiate ou une épuration extrarénale en urgence.

L'échographie rénale permet de confirmer le diagnostic dans la plupart des cas.

Le traitement des anuries obstructives comporte trois étapes selon le degré d'urgence : le traitement des troubles métaboliques provoqués par l'insuffisance rénale aiguë, le drainage de la voie excrétrice obstruée, le traitement de la cause de l'obstacle.

> *Point important*
>
> **Critères de corrections des troubles métaboliques en urgence avant drainage**
> - Hyperkaliémie ≥ 6.5 mmol/l ou retentissement ECG
> - Surcharge hydrosodée
> - Acidose sévère (pH < 7 ou réserve alcaline < 10 mmol/l)



Références

[1] Costa de Beauregard MA, Rondeau E. Insuffisance rénale aiguë. Anurie. *Rev Prat* 2004;**54**:81-8.

[2] Kim YO, Han CH, Ku YM, Kim KJ, Kim MK, Yoon SA, et al. Minimally dilated obstructive nephropathy initially suspected as prerenal azotemia in a kidney donor with volume depletion. *Korean J Intern Med* 2003;**18**:241-3.

[3] Moody TE, Vaughan ED, Gillenwater JY. Comparison of the renal hemodynamic response to unilateral and bilateral ureteral occlusion. *Invest Urol* 1977;**14**:455-9.

[4] Catalano C, Comuzzi E, Davi L, Fabbian F. Reflex anuria from unilateral ureteral obstruction. *Nephron* 2002;**90**:349-51.

[5] Maletz R, Berman D, Peelle K, Bernard D. Reflex anuria and uremia from unilateral ureteral obstruction. *Am J Kidney Dis* 1993;**22**:870-3.

[6] Colombeau P. Anurie par obstacle de la voie excrétrice. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Reins – Organes génito-urinaires, 18-069-E-20, 1990 : 4p.

[7] Gattegno B. Insuffisances rénales aigues. Anuries par obstacle. Enseignement, Pédagogie : Cours 2e Cycle 2002;252:1-12 (www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/CD/2002/CD-2002-02520001/TEXF-CD-2002-02520001.pdf).

[8] Maillet PJ, Laville M, Pelle-Francoz D, Traeger J, Pinet A. Obstructive anuria with non-dilated cavities. *Presse Med* 1985;**14**:1733-7.

[9] Maillet PJ, Pelle-Francoz D, Laville M, Gay F, Pinet A. Nondilated obstructive acute renal failure: diagnostic procedures and therapeutic management. *Radiology* 1986;**160**:659-62.

[10] Witte M, Tobon A, Gruenenfelder J, Goldfarb R, Coburn M. Anuria and acute renal failure from indinavir sulfate induced nephrolithiasis. *J Urol* 1998;**159**:498-9.

[11] Hubert J, Descotes JL, Lefevre F, Roy C. IRM des voies urinaires. *Prog Urol* 2003;**13**:795-806.

[12] Saint F, Saint ML, Legeais D, Lemaitre L, Bailleul JP, Biserte J. Méthodes diagnostiques de l'obstruction de la voie excrétrice supérieure (VES) : quels sont les examens disponibles en 2001. *Prog Urol* 2001; **11**:602-9.

[13] Estrade V, Traxer O, Sibony M, Haab F. Fibrose rétropéritonéale. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-090-A-10, 2004.

[14] Bercault N, Peneau M, Martin P, Agnard P, Gueveler C. Nondilated obstructive anuria complicating urethrocystopexy. *J Urol* 1990;**96**: 437-9.

[15] Dumas JP. Les étiologies rares des anuries obstructives. *J Urol* 1989; **95**:57-8.

[16] Rodriquez Alonso A, Gonzalez Blanco A, Cachay Ayala ME, Bonelli Martin C, Porta Vila A, Lorenzo Franco J, et al. Obstructive anuria secondary to uterine prolapse. *Actas Urol Esp* 2002;**26**:703-7.

[17] Brandes JC, Fritsce C. Obstructive acute renal failure by a gravid uterus: a case report and review. *Am J Kidney Dis* 1991;**18**:398-401.

[18] D'Amico A, Novella G, Monaco C, Motta L, Malossini G, Comunale L. Transitory postoperative anuria after transvesical prostatic adenomectomy: review of the literature, description of new clinical cases and physiopathological considerations. *Chir Ital* 1992;**44**:41-56.

[19] Lancina Martin JA, Garcia Buitron JM, Diaz Bermudez J, Alvarez Castelo L, Duarte Novo J, Sanchez Merino JM, et al. Urinary lithiasis in transplanted kidney. *Arch Esp Urol* 1997;**50**:141-50.

[20] Faenza A, Nardo B, Catena F, Scolari MP, D'Arcangelo GL, Buscaroli A, et al. Ureteral stenosis after kidney transplantation. A study on 869 consecutive transplants. *Transpl Int* 1999;**12**:334-40.

[21] Colombeau P, Thenot P, Suberville M. Anurie et cancer pelvien. *J Urol* 1989;**95**:54-6.

[22] Querleu D, Bonnier P, Morice P, Narducci F, Lhomme C, Haie-Meder C, et al. Société Française d'Oncologie Gynécologique. Initial management of gynecologic cancers: reference guides of the Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG). *Gynecol Obstet Fertil* 2008;**36**:338-52.

[23] El-Tabey N, Osman Y, Mosbah A. MOhsen T, Abol-Enein H. Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitve surgical management. *Urology* 2005;**66**:531-5.

[24] Ballanger P. Anuries obstructives et lithiases. *J Urol* 1989;**95**:56-7.

F. Sallusto, Praticien hospitalier.
Service d'urologie, transplantation rénale, andrologie, CHU Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse, France.

C. Deruelle, Praticien hospitalier.
V. Joulin, Praticien hospitalier.
G. Fournier, Professeur des Universités, chef de service.
A. Valeri, Professeur des Universités, chirurgien des Hôpitaux (Antoine.Valeri@univ-brest.fr).
Service d'urologie, CHRU de Brest, Hôpital de la Cavale blanche, boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Sallusto F., Deruelle C., Joulin V., Fournier G., Valeri A. Anurie par obstacle de la voie excrétrice. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-069-E-20, 2011.



Pyélonéphrites non compliquées et compliquées de l'adulte : diagnostic et traitement

J.-D. Doublet

La pyélonéphrite aiguë est une infection du parenchyme rénal et des urines du haut appareil, principalement par des entérobactéries. Elle touche surtout les femmes. Selon le tableau clinique et le terrain, on distingue les pyélonéphrites aiguës simples, les pyélonéphrites aiguës à risque de complication et les pyélonéphrites aiguës graves, dont les pyélonéphrites aiguës obstructives, qui sont une urgence urologique. L'écologie bactérienne est marquée par l'émergence de bactéries multirésistantes, notamment les entérobactéries sécrétrices de bêtalactamase à spectre étendu. Le diagnostic repose sur l'association variable d'une fièvre, de frissons, d'une lombalgie unilatérale, éventuellement majorée par la palpation et de signes urinaires : brûlures mictionnelles, pollakiurie. Le prélèvement d'urines pour un examen cytobactériologique des urines (ECBU) avec culture et antibiogramme avant tout traitement est fondamental. C'est le seul examen recommandé devant une pyélonéphrite aiguë simple. Une imagerie en coupe peut être indiquée en cas de forme hyperalgique ou de doute diagnostique. Le traitement est le plus souvent ambulatoire et repose en traitement probabiliste sur les quinolones à pénétration tissulaire per os ou les céphalosporines de troisième génération (C3G). Une réévaluation est indispensable dès l'obtention des résultats de l'antibiogramme pour adapter le traitement. La durée du traitement est de sept jours si l'on utilise les quinolones ou les C3G seules ou en combinaison, dix à 14 jours en cas de relais par une autre famille d'antibiotique. Il n'y a pas d'indication à un ECBU de contrôle. Les pyélonéphrites aiguës associées à un ou des facteurs de risque suivants sont susceptibles d'être plus graves : anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, patient de sexe masculin, grossesse, sujet âgé, immunodépression grave, insuffisance rénale chronique. Le bilan biologique et radiologique est plus complet afin d'anticiper la survenue de complication. Le traitement est semblable à celui des formes simples. Les pyélonéphrites aiguës graves sont associées à un sepsis grave, un choc septique ou encore une obstruction des voies excrétrices nécessitant un drainage chirurgical ou interventionnel en urgence. Elles nécessitent souvent une prise en charge multidisciplinaire. La pyélonéphrite emphysémateuse est une forme rare de pyélonéphrite aiguë grave. La pyélonéphrite xanthogranulomateuse et la pyélonéphrite chronique sont d'évolution lente et souvent atypique, et évoluent vers la destruction du rein.

Mots-clés : Pyélonéphrite ; Infection urinaire ; Colibacille ; Fluoroquinolones ; Obstruction

Plan

Volume 9 > n°4 > octobre 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)68257-2

Introduction

Les pyélonéphrites de l'adulte sont avant tout des pyélonéphrites aiguës, consécutives à une infection bactérienne du parenchyme rénal et des voies excrétrices supérieures. Parmi ces pyélonéphrites aiguës, on distingue les pyélonéphrites aiguës simples, les pyélonéphrites aiguës à risque de complication (essentiellement du fait du terrain) et les pyélonéphrites aiguës compliquées (dont les pyélonéphrites obstructives). Certaines formes de pyélonéphrites sont plus rares : pyélonéphrite emphysémateuse, pyélonéphrite xanthogranulomateuse. Les pyélonéphrites aiguës touchent principalement la femme. Ce sont des infections fréquentes. Les germes en cause sont dans la majorité des cas d'origine digestive, essentiellement des entérobactéries.

Épidémiologie

On sait que les infections urinaires sont très fréquentes et on en estime le nombre à environ deux millions par an en France. Cependant, il est difficile de trouver des données épidémiologiques précises concernant les pyélonéphrites aiguës. Leur nombre a été estimé à environ 50 000 cas par an [1]. Dans une étude prospective portant sur une population de militaires américains pendant une durée de 14 ans, le Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC) a montré que 1,7 % de l'effectif féminin et 0,07 % de l'effectif masculin avaient présenté au moins un épisode de pyélonéphrite aiguë pendant la période d'étude. Le taux global d'incidence de pyélonéphrite aiguë était de 4,2 pour 1000 patientes-année et de 0,1 pour 1000 patients-année [2]. Pendant la même période, 30,4 % des femmes et 3,5 % des hommes avaient présenté une infection urinaire quel qu'en soit le type, pour un taux global d'incidence d'infections urinaires de 70,4 pour 1000 patientes-année et de 7,2 pour 1000 patients-année.

Physiopathologie

Les urines contenues dans les voies excrétrices supérieures, dans la vessie et dans l'urètre initial sont normalement stériles. Cependant, on sait que, dans certaines situations cliniques particulières, les urines sont colonisées par des germes sans manifestation clinique. On parle alors de bactériurie asymptomatique ou de colonisation bactérienne. Il n'y a pas de seuil de bactériurie sauf chez la femme enceinte (10^5 unités formant colonie [UFC]/ml) et la leucocyturie n'intervient pas dans la définition [3]. La présence de germes dans les urines ne suffit donc pas à entraîner une infection urinaire, que ce soit une cystite ou une pyélonéphrite aiguë. Dans le cas de la pyélonéphrite aiguë, il faut que les germes atteignent le parenchyme rénal. Deux théories ont été proposées : la théorie ascendante et la translocation bactérienne. La notion d'une cystite préalable à la pyélonéphrite aiguë est aujourd'hui débattue. Les auteurs des recommandations conjointes de la Société de pathologie infectieuse de langue française et de l'Association française d'urologie considèrent que la cystite aiguë n'est pas un facteur de risque de pyélonéphrite [3]. Une étude hollandaise portant sur le traitement retardé de la cystite aiguë n'a retrouvé aucun cas de survenue de pyélonéphrite aiguë en l'absence de traitement antibiotique de la cystite [4]. Par ailleurs, les données épidémiologiques montrent bien l'extrême discordance entre l'incidence des cystites et celle des pyélonéphrites aiguës [2]. Selon la théorie « ascendante », les germes se trouvant à l'état normal sur la peau et les muqueuses périnéales remonteraient à contre-courant dans l'urètre, la vessie puis l'uretère, pour entraîner une pyélonéphrite. On a montré que certains germes comme *Escherichia coli* étaient mobiles, grâce à la présence de flagelle. Leur vitesse de déplacement a été estimée entre 15 et 60 μm/s in vitro [5, 6], et Kaya a montré une capacité à nager à contre-courant en conditions expérimentales [7]. Par ailleurs, ces germes sont munis de systèmes d'adhésion à la muqueuse urothéliale, les fimbriae. Les adhésines sont des protéines bactériennes qui favorisent la fixation des colibacilles sur les cellules urothéliales et leur invasion. Ces adhésines sont plus fréquemment retrouvées sur les *E. coli* uropathogènes que sur les *E. coli* de la flore commensale [8]. Les colibacilles auraient ainsi la capacité de se déplacer et de se fixer pour résister au flux urinaire. Cette théorie expliquerait la très nette prédominance féminine des infections urinaires en général par la brièveté de l'urètre féminin. Cependant, cette migration ascendante à une vitesse de 15 à 60 μm/s (soit entre 5,4 et 21,6 cm/h) doit s'opposer au flux urinaire descendant. Ce flux est intermittent dans l'urètre mais à haut débit chez la femme. Il est quasi permanent dans l'uretère et peut être mesuré lors des éjaculations urétérales. Dans un uretère libre d'obstacle, les bolus urinaires se produisent en moyenne trois fois par minute, durent environ cinq secondes et atteignent lors du passage dans la vessie une vitesse maximale d'environ 30 cm/s [9]. Les patients porteurs d'un reflux vésico-urétéral chronique sont exposés à la survenue de pyélonéphrites aiguës [10], mais le rôle d'un éventuel reflux intermittent favorisant l'ascension d'urines vésicales infectées n'est pas démontré. Une revue de la littérature concernant l'influence d'un antécédent de reflux vésico-urétéral sur l'évolution de la grossesse a montré que le risque de pyélonéphrite aiguë pendant la grossesse était plus lié à la présence de cicatrices rénales qu'à celle d'un reflux actif, la correction chirurgicale de celui-ci ne diminuant pas le risque [11]. Après recherche systématique d'un reflux vésico-urétéral par urétrocystographie ascendante et mictionnelle trois jours ou sept jours après le diagnostic de pyélonéphrite aiguë, Choi et al. n'ont mis en évidence que deux cas de reflux sur 86 patientes et ont conclu que le reflux ne jouait pas de rôle étiologique dans la survenue d'une pyélonéphrite aiguë [12]. Dans une étude multicentrique cas-contrôle, Van Nieuwkoop et al. ont montré que le dysfonctionnement du plancher pelvien n'apparaissait pas comme un facteur de risque de survenue d'une infection urinaire fébrile [13]. N'est retrouvée dans la littérature aucune étude in vivo chez l'animal ou l'être humain qui démontre cette théorie ascendante. Par ailleurs, il a été montré dans différentes situations que les bactéries intestinales pouvaient gagner le flux sanguin par translocation. Les facteurs favorisants seraient une « surpopulation » bactérienne intestinale, une baisse des défenses immunitaires ou une perméabilité accrue de l'intestin [14]. Cette translocation a été démontrée également chez des patients atteints de leucémie [15]. Il n'y a cependant pas d'étude démontrant que cette translocation jouait un rôle dans la survenue des pyélonéphrites aiguës. Les germes les plus fréquemment en cause dans les pyélonéphrites aiguës sont *E. coli* (plus de 85 % des cas). Les mécanismes pathologiques ont donc été particulièrement étudiés sur ce bacille qui se prête facilement à la culture. Une des caractéristiques principales de ce micro-organisme est sa capacité d'adhésion à l'urothélium, par des pili de différents types et des protéines de membrane (adhésines). Les cellules urothéliales possèdent des récepteurs pour ces protéines qui vont déclencher une éventuelle réponse immunitaire. Les colibacilles responsables d'infections urinaires sont différents des colibacilles isolés dans la flore commensale, tant sur le plan phylogénétique [16] que sur celui de l'expression des protéines de surface. Certaines parties du génome de *E. coli* rassemblent les gènes d'un complexe de virulence, codant les adhésines, les toxines, et les systèmes de captation du fer, qui jouent un rôle important dans la virulence. La membrane de *E. coli* porte des fimbriae, organelles capables d'adhésion aux cellules urothéliales, des adhésines situées soit sur les fimbriae, soit sur la membrane, des protéines de transport et des sidérophores [17–19]. Parmi les toxines sécrétées, l'alphahémolysine a été particulièrement étudiée et est plus fréquemment sécrétée par les *E. coli* uropathogènes (42 %) que par les *E. coli* de la flore commensale (6 %) [16]. Les toxines permettent la perforation de la membrane des cellules urothéliales et l'internalisation du colibacille [8, 17]. Par ailleurs, *E. coli* peut entraîner la formation d'un biofilm bactérien à la surface des cellules urothéliales. Qin et al. ont montré que les colibacilles responsables de pyélonéphrites aiguës n'exprimaient pas l'adhésine *afa* contrairement aux colibacilles responsables de cystites à répétition, mais qu'ils exprimaient plus fréquemment l'adhésine *papG* (71 % versus 14 %) [8]. Cette différence d'équipement protéique entre les *E. coli* de la flore commensale et les *E. coli* uropathogènes, d'une part, et entre les *E. coli* responsables de différents tableaux cliniques, d'autre part, a été retrouvée également par Spurbeck et al. [20]. Les cellules urothéliales de l'hôte jouent également un

rôle dans l'évolution de l'infection urinaire. À l'état normal, les cellules urothéliales représentent une barrière très efficace contre les invasions, grâce, entre autres, à la présence de plaques urothéliales situées à l'apex des cellules. Ces plaques de moins de 1 µm de diamètre, visibles au microscope électronique, occupent environ 90 % de la surface apicale, sont articulées par des charnières et sont constituées de protéines, les uroplaquines [21]. Ces protéines pourraient jouer un rôle important dans l'adhésion des colibacilles à la cellule urothéliale. Melican et al. ont montré que la pénétration du colibacille dans les néphrons entraînait une ischémie locale avec coagulation dans les microvaisseaux, isolant ainsi le germe. Dans un modèle animal, l'administration d'héparine aggravait la pyélonéphrite [22]. Différents travaux ont montré chez l'animal que certaines protéines exprimées par l'hôte jouaient un rôle dans le développement et la gravité des infections urinaires : le *Toll-like-receptor 5* (TLR5), présent sur l'épithélium vésical et dans les canaux collecteurs [23], le récepteur à l'*urokinase plasminogen activator* (uPAR) présent sur les polynucléaires neutrophiles [24], ou encore le TLR4 ou IRF3 (*interferon regulating factor 3*) [25]. Il est possible que des modifications d'expression de ces protéines jouent un rôle dans la prédisposition de certaines patientes à la pyélonéphrite aiguë.

■ Facteurs de risque de survenue d'une pyélonéphrite aiguë

La pyélonéphrite aiguë bactérienne touche très majoritairement la femme. Les pyélonéphrites aiguës chez l'homme sont très rares et principalement des pyélonéphrites aiguës obstructives [2, 3]. L'âge n'est pas un facteur de risque, les pyélonéphrites aiguës simples touchant volontiers la femme jeune. L'âge médian des patientes dans les séries publiées dépend du contexte : 48 ans (13–97) dans une série de 410 patientes traitées en médecine de ville en France [26], 66 ans (18–94) dans une série de 156 patientes hospitalisées dans un service de médecine infectieuse [27], respectivement 37 ans et 32 ans (15–72) dans deux séries de 202 et 119 femmes hospitalisées en néphrologie en Italie [28, 29]. Le diabète sucré n'est pas un facteur de risque démontré de survenue de la pyélonéphrite aiguë. Au cours de la grossesse, la multiparité semble augmenter le risque de survenue d'une pyélonéphrite aiguë (0,5 %) en comparaison avec la primiparité (0,2 %) [30]. Plus généralement, un antécédent d'infection urinaire augmenterait le risque de pyélonéphrite aiguë, dans la mesure où parmi les patientes ayant présenté une pyélonéphrite aiguë dans la série prospective de l'AFHSC, 13 % avaient un antécédent d'infection urinaire dans le mois précédent et 23 % plus d'un mois auparavant. Cependant, 54 % des patients n'avaient pas d'antécédent d'infection urinaire préalable avant la pyélonéphrite [2].

■ Bactériologie

Les germes impliqués dans les pyélonéphrites aiguës sont avant tout les entérobactéries, au premier rang desquelles *E. coli*. Dans une série publiée en 2013 concernant 386 patientes vues en médecine de ville en France, *E. coli* était responsable de 89,8 % des infections urinaires fébriles de la femme, suivi de *Klebsiella* spp. (2,5 %) et de *Proteus mirabilis* (1,6 %). Les germes cocci à Gram positif étaient beaucoup plus rares : *Staphylococcus aureus* (1 %), *Staphylococcus saprophyticus* (1 %), *Enterococcus* (1 %) [26]. La distribution des germes était semblable dans la série de 156 pyélonéphrites aiguës hospitalisées dans un hôpital français et publiée par Etienne et al., avec en outre 3 % d'infections à *Proteus mirabilis*, et également dans la série américaine de 689 cas publiée par Talan et al. [31].

Résistance bactérienne et facteurs de risque

On constate actuellement une augmentation des résistances microbiennes aux antibiotiques. Le Tableau 1 résume les résistances d'*E. coli* observées dans plusieurs séries récentes. Le principal facteur de risque d'apparition d'une résistance est l'exposition préalable à l'antibiotique. Bedoin et al. ont montré dans une série de 344 femmes hospitalisées pour pyélonéphrite aiguë à *E. coli* que la prise de fluoroquinolone dans les trois mois, une hospitalisation dans les six mois et la vie en institution gériatrique étaient trois facteurs de risque de résistance aux fluoroquinolones (30,6 % en présence d'au moins un facteur de risque, 9 % en l'absence de facteur de risque) [33]. Etienne et al. ont montré que l'existence d'une uropathie sous-jacente était associée à un risque plus élevé de résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones (26 % versus 10 %) et que la vie en institution gériatrique était associée à un risque plus élevé de résistance à la ceftriaxone (20 % versus 4 %) [27]. Parmi les bactéries résistantes, on voit augmenter la fréquence des entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE). Ces enzymes sont capables d'hydrolyser l'ensemble des bêtalactamines à l'exception des céphamycines (céfoxitine, céfotéran), du moxalactam et des carbapénèmes. Elles sont portées par des plasmides et sont souvent associées à des résistances aux aminosides ou au cotrimoxazole. Plusieurs facteurs de risque d'infection urinaire aux EBLSE ont été identifiés : prise récente de pénicilline et d'inhibiteur, de céphalosporines ou de fluoroquinolone, voyage récent en pays d'endémie d'EBLSE, hospitalisation dans les trois mois, vie en institution de long séjour, présence d'une sonde urinaire à demeure [3].

■ Différents tableaux cliniques

On distingue actuellement les pyélonéphrites aiguës simples, les pyélonéphrites aiguës à risque de complication et les pyélonéphrites aiguës graves. Les pyélonéphrites aiguës survenant chez des patients ayant un ou des facteurs de risque suivants sont susceptibles d'être plus graves et de nécessiter un traitement plus complexe [3] : anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (lithiase, tumeur, reflux vésico-urétéral, résidu vésical chronique, chirurgie urologique récente), patient de sexe masculin, grossesse, sujet âgé, immunodépression grave, insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min).

Les pyélonéphrites aiguës graves sont caractérisées par leur association avec un sepsis grave, un choc septique ou encore une obstruction des voies excrétrices nécessitant un drainage chirurgical ou interventionnel.

■ Pyélonéphrites aiguës sans risque de complication, non graves

Signes cliniques

Les signes cliniques évocateurs associent une fièvre avec éventuellement des frissons, des douleurs typiquement unilatérales d'une fosse lombaire, irradiant éventuellement vers le bas, et des signes fonctionnels urinaires : pollakiurie, brûlures mictionnelles, urines troubles. Les signes vésicaux peuvent précéder les signes généraux, ou manquer. L'examen clinique peut révéler ou majorer les douleurs à la palpation ou à l'ébranlement de la fosse lombaire. Une douleur à la palpation de l'angle costovertébral est classique. L'empâtement de la fosse lombaire est plus rare. Des symptômes digestifs peuvent être associés : météorisme, vomissements, diarrhée. Les séries cliniques publiées montrent une grande variabilité de l'association des signes et symptômes, et il n'y a pas de définition consensuelle de la pyélonéphrite aiguë. Dans une étude randomisée prospective récente, les critères indispensables étaient une température supérieure ou égale à 38 °C associée à au moins un des signes ou symptômes suivants : douleur du flanc, douleur à la palpation de l'angle costovertébral, dysurie, impériosité mictionnelle ou pollakiurie [34]. Parmi les 248 patientes initialement incluses dans l'étude, le diagnostic s'est avéré erroné chez 17 patientes (7 %). Soixante-quinze autres patientes ont été exclues pour d'autres motifs. Pour les 156 patientes finalement retenues dans l'étude, la température moyenne était de 39,1 °C, la douleur du flanc ou la tension de l'angle costovertébral étaient

Tableau 1.
Taux de résistance d'*Escherichia coli* aux antibiotiques (en %).

Auteur	[26]	[27]	[33]	[31]	[32]
Pays	France	France	France	États-Unis	Corée
Amoxicilline	47,3	47	50	47	–
Amoxicilline + acide clavulanique	31	32	38,1	–	–
Céfalotine	27,2	–	–	–	–
Cotrimoxazole	20,1	21	24,4	27	27,7
Pipéracilline, tazobactam	–	12	–	–	–
Acide nalidixique	12,1	–	23	–	–
Norfloxacine	5,3	–	–	–	–
Ofloxacine	4,5	15	17,4	–	–
Ciprofloxacine	4,2	–	11,9	–	22,5
Furanes	2,5	–	–	–	–
Céfixime	2,5	–	–	–	–
Céfoxitine	–	4	–	–	–
Céfotaxime	2	6	5,5	2	13,3
Fosfomycine	1	–	–	–	–
Gentamicine	0,6	6	6,4	1	20,3
Amikacine	–	4	–	–	–
Imipénème	–	0	–	–	–

présentes dans 95 % des cas. Toutes les patientes avaient un examen cytobactériologique des urines (ECBU) positif.

Il est recommandé de réaliser un test à la bandelette urinaire réactive devant toute suspicion clinique de pyélonéphrite aiguë (recherche de leucocytes et de nitrites) en raison de la bonne valeur prédictive négative de ce test. La présence de leucocytes témoigne de la réaction inflammatoire de l'hôte et celle de nitrites est consécutive à la présence de nitrate réductase dans les entérobactéries. Les germes cocci à Gram positif et certains bacilles à Gram négatif, comme *Pseudomonas aeruginosa*, en sont dépourvus. Une bandelette négative pour les leucocytes et les nitrites doit conduire à rechercher un autre diagnostic [3].

Examens biologiques

Un ECBU avec antibiogramme doit être systématiquement réalisé pour confirmer le diagnostic et avant d'entreprendre le traitement antibiotique. Il doit être réalisé après une toilette locale soigneuse et les urines de milieu de jet sont recueillies. Le prélèvement doit être acheminé rapidement au laboratoire ou, à défaut, être conservé à 4 °C pendant quelques heures. Le traitement est commencé avant d'avoir les résultats, mais il est essentiel de pouvoir secondairement adapter le traitement. Une simple dose d'antibiotique non adapté peut suffire à négativer l'uroculture, même en cas de souche intermédiaire ou résistante [3]. Plusieurs séries publiées font état d'un taux anormalement élevé d'ECBU négatifs, attribué à un traitement antibiotique délivré avant réalisation de l'ECBU [28, 29]. Chez la femme, le diagnostic de pyélonéphrite aiguë est retenu en cas de leucocyturie supérieure ou égale à 10^4/ml, avec une bactériurie supérieure à 10^3 UFC/ml pour *E. coli* et supérieure ou égale à 10^4 UFC pour les autres germes. L'ECBU est le seul examen biologique recommandé devant un tableau de pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité. Dans la littérature, une bactériémie à entérobactérie a été constatée chez 10 à 20 % des femmes hospitalisées pour pyélonéphrite aiguë simple, sans incidence sur le traitement ni sur le pronostic. Dans l'étude randomisée prospective comparant l'efficacité d'un traitement par ciprofloxacine pendant sept ou 14 jours, 27 % des patientes avaient au moins une hémoculture positive (toutes à *E. coli*) et aucune différence de taux de guérison n'a été constatée par rapport aux patientes à hémocultures négatives, que ce soit après sept ou 14 jours de traitement [34]. Il n'y a donc pas d'indication à la pratique d'hémoculture devant un tableau de pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité. De même, l'évaluation de la polynucléose ou l'élévation de la concentration de protéine C réactive n'ont pas de valeur diagnostique supplémentaire ni de valeur pronostique dans ce contexte [3].



Figure 1. Pyélonéphrite aiguë droite non compliquée.

Imagerie

Lors d'un premier épisode de pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité, aucun examen d'imagerie n'est recommandé de première intention [3]. En effet, chez une femme jeune sans antécédent uronéphrologique, le risque d'anomalie urologique est très faible [35]. En cas de pyélonéphrite anormalement douloureuse, une échographie est recommandée en urgence à la recherche d'une obstruction des voies excrétrices. L'uroscanner n'est pas recommandé en première intention et est indiqué en cas de doute diagnostique, d'évolution défavorable à 72 heures ou pour préciser une éventuelle anomalie vue à l'échographie si celle-ci a été pratiquée. Dans le cas d'une pyélonéphrite aiguë simple, des images typiques sont visibles au temps néphrographique après injection de produit de contraste : images de striation parallèles à l'axe des tubules, image hypodense triangulaire à base périphérique et à sommet papillaire (Fig. 1), associées ou non à la visibilité anormale de la paroi du bassinet traduisant la pyélite. Ces signes sont cependant inconstants. Les autres examens d'imagerie n'ont pas de place dans le cadre des pyélonéphrites aiguës simples.

Traitement

Le traitement de la pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité est ambulatoire et repose sur l'antibiothérapie d'abord probabiliste, puis adaptée en fonction des données de l'antibiogramme. Une hospitalisation n'est proposée qu'en cas de doute diagnostique, de conditions socioéconomiques

Tableau 2.
Traitements probabilistes de la pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité.

Molécule	Posologie	Remarques
Ciprofloxacine	500 mg × 2 p.o.	
Lévofloxacine	500 mg × 1 p.o.	
Ofloxacine	200 mg × 2 p.o.	Jusqu'à 800 mg/j en fonction du poids
Céfotaxime	1 gr × 3 i.v., i.m.	
Ceftriaxone	1 gr × 1 i.v., i.m. SC	

p.o. : per os ; i.v. : intraveineux ; i.m.: intramusculaire.

défavorables ou de doute quant à l'observance du traitement, de vomissements rendant impossible le traitement par voie orale, ou de pyélonéphrite hyperalgique faisant craindre une obstruction [3].

Antibiothérapie probabiliste

Une antibiothérapie probabiliste est commencée dès que l'ECBU a été prélevé. Un traitement précoce est en effet recommandé afin de réduire le risque de souffrance parenchymateuse et la survenue de cicatrice rénale. Il y a peu de données à ce sujet chez l'adulte. Les antibiotiques utilisés doivent atteindre une haute concentration tissulaire rénale et doivent être bactéricides sur les bactéries présumées responsables de la pyélonéphrite. Le taux de résistance doit être inférieur à 10 %. Ces conditions réunies conduisent à écarter l'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique, le cotrimoxazole (taux de résistance trop élevé) et la nitrofurantoïne et la fosfomycine-trométamol (concentrations sériques et tissulaires trop faibles). Le traitement repose donc sur deux familles d'antibiotiques : les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération [3]. L'efficacité des fluoroquinolones dans le traitement des pyélonéphrites aiguës a été largement démontrée [34, 36, 37]. Leur très bonne biodisponibilité permet un traitement par voie orale, même précoce [38]. Trois fluoroquinolones ont les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques nécessaires pour le traitement des pyélonéphrites aiguës : la ciprofloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine. La prise récente d'un antibiotique de cette classe expose à un risque accru de résistance. Parmi les céphalosporines de troisième génération, le céfotaxime ou la céftriaxone peuvent être utilisés [3, 39]. Le céfixime, seule céphalosporine de troisième génération par voie orale ayant l'autorisation de mise sur le marché dans les infections urinaires n'est pas recommandé pour le traitement initial probabiliste des pyélonéphrites aiguës en raison des faibles pics sériques obtenus et du manque de données convaincantes chez l'adulte [3]. Les posologies sont résumées dans le Tableau 2. En cas d'allergie aux bêtalactamines et si les fluoroquinolones ne peuvent pas être utilisées, un aminoside en injection quotidienne peut être proposé (amikacine, gentamycine ou tobramycine).

Traitement de relais d'une pyélonéphrite aiguë simple à germe non sécréteur d'EBLSE

L'adaptation de l'antibiothérapie aux données de l'antibiogramme doit être systématique dès les résultats obtenus. Les critères de choix font intervenir la sensibilité du germe mais aussi la durée de traitement. Les antibiotiques utilisables sont, par ordre alphabétique : l'amoxicilline, l'amoxicilline + l'acide clavulanique, le céfixime, les fluoroquinolones et le cotrimoxazole. Le traitement de référence des pyélonéphrites aiguës à entérocoques est l'amoxicilline, qui est également à privilégier pour les autres germes quand ils y sont sensibles. La durée du traitement en fonction des antibiotiques utilisés est résumée dans le Tableau 3 [36]. En cas d'évolution clinique favorable (disparition de la fièvre et des symptômes en moins de 72 h), il est recommandé de ne pas faire d'ECBU de contrôle. En effet, même en cas de bactériurie post-traitement, le risque de récidive de la pyélonéphrite est très faible [34].

Tableau 3.
Traitement antibiotique de relais (hors EBLSE)

Traitement probabiliste	Traitement de relais	Durée totale recommandée
Fluoroquinolone	Fluoroquinolone	7 j
Céphalosporine 3G	Fluoroquinolone	7 j
Céphalosporine 3G	Céphalosporine 3G	7 j
Fluoroquinolone ou céphalosporine 3G	Amoxicilline Amoxicilline + acide clavulanique Céfixime Cotrimoxazole	10 à 14 j
Aminoside	Aminoside	5 à 7 j

EBLSE : entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu.



Pyélonéphrite aiguë simple de la femme jeune sans antécédent

- Bandelette urinaire et ECBU avant traitement.
- Pas d'imagerie sauf forme hyperalgique ou doute diagnostique.
- Traitement probabiliste par fluoroquinolone per os ou C3G parentérale.
- Réévaluation systématique avec les résultats de l'antibiogramme.
- Privilégier le traitement per os, de courte durée, en ambulatoire.
- Pas d'ECBU de contrôle sauf évolution clinique défavorable.

Traitement de relais d'une pyélonéphrite aiguë simple à EBLSE

Il est recommandé de ne pas prendre en compte d'éventuels facteurs de risque d'infection urinaire à EBLSE dans le cadre clinique d'une pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité [3]. Si l'ECBU révèle une EBLSE, il est proposé une stratégie d'épargne des carbapénèmes, compte tenu de la sensibilité de beaucoup d'*E. coli* producteurs d'EBLSE à des antibiotiques usuels. En fonction des données de l'antibiogramme, le premier choix se porte sur les fluoroquinolones, le cotrimoxazole, l'amoxicilline + l'acide clavulanique ou la pipéracilline tazobactam, sous réserve d'une concentration minimale inhibitrice (CMI) inférieure ou égale à 8 mg/l, ou une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfipime) sous réserve d'une CMI inférieure ou égale à 1 mg/l. En deuxième choix, si aucun des antibiotiques ci-dessus n'est efficace, on peut utiliser la céfoxitine ou les aminosides et on n'utilisera les carbapénèmes qu'en l'absence d'alternative. La durée de traitement est identique à celle d'une pyélonéphrite à germe non sécrétant de bêtalactamase à spectre étendu en fonction de la molécule utilisée [3] (Tableau 4).



■ Pyélonéphrites aiguës à risque de complication, non graves

La présentation clinique est généralement identique à celle d'une pyélonéphrite aiguë sans risque de complication, mais certains cas particuliers doivent être soulignés en fonction du terrain. En plus de l'ECBU avec antibiogramme, seul examen recommandé dans la pyélonéphrite aiguë sans facteur de risque, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale par le dosage de la créatininémie et de doser la protéine C réactive (CRP) [3]. La réa-

Tableau 4.
Traitement antibiotique de relais en cas d'infection à EBLSE.

Stratégie	Traitement	Remarques
Premier choix	Fluoroquinolone si sensible (40 %)	
	Cotrimoxazole (35–40 %)	Si R aux quinolones et S au cotrimoxazole
	Amoxicilline + acide clavulanique (40 %)	Si CMI ≤ 8 mg/l
	Pipéracilline + tazobactam	Si CMI ≤ 8 mg/l
	Céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidine ou céfépime	Si CMI ≤ 1 mg/l
Deuxième choix	Céfoxitine Aminoside	*E. coli* sensible
En l'absence d'alternative seulement	Ertapénème Imipénème, méropénème	Traitement de relais (traitement d'attaque)

EBLSE : entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; R : résistant ; S : sensible.



Point fort

Entérobactéries sécrétrices de bêtalactamase à spectre étendu (EBLSE)

- Facteurs de risque :
  - antécédent d'infection urinaire ou de colonisation à EBLSE dans les six mois ;
  - antibiothérapie par pénicilline + inhibiteur, céphalosporine de deuxième ou troisième génération ou fluoroquinolone dans les six mois ;
  - voyage récent en pays d'endémie d'EBLSE ;
  - hospitalisation dans les trois mois ;
  - vie en établissement de long séjour.
- Traitement :
  - adaptation selon l'antibiogramme en épargnant les carbapénèmes ;
  - même durée de traitement que pour les autres germes ;
  - pas d'ECBU de contrôle.

lisation de principe d'hémocultures n'est pas recommandée, les résultats bactériologiques en cas de positivité étant comparables à ceux de l'ECBU. De plus, il n'a pas été montré que la bactériémie constituait un paramètre d'adaptation du traitement ni un élément pronostique dans les pyélonéphrites aiguës en général. Étant donné le risque de pyélonéphrite aiguë compliquée, il est recommandé de réaliser un examen d'imagerie en urgence ou, au plus tard, dans les 24 heures. L'uroscanner est l'examen de référence, en particulier en cas de suspicion d'obstruction de la voie excrétrice supérieure (pyélonéphrite hyperalgique, antécédents lithiasiques ou malformatifs de l'arbre urinaire). Chez le sujet âgé sans autre facteur de risque, chez la femme enceinte ou en cas d'insuffisance rénale sévère, on préfère l'échographie rénale [3]. L'hospitalisation ne doit pas être systématique en cas de pyélonéphrite aiguë à risque de complication en l'absence de signes de gravité. Les éléments conduisant à une hospitalisation sont les mêmes que pour une pyélonéphrite aiguë simple. Le traitement est le même que pour la pyélonéphrite aiguë simple, tant pour le traitement probabiliste que pour le traitement de relais en fonction des résultats de l'antibiogramme. La durée de traitement est également similaire [3]. Comme dans les pyélonéphrites aiguës simples, une réévaluation est indispensable à 72 heures. Il n'est pas recommandé de réaliser un ECBU de contrôle [3].

Point important

Facteurs de risque de complication d'une pyélonéphrite aiguë

- Anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (lithiase, tumeur, reflux vésico-urétéral, résidu vésical chronique, chirurgie urologique récente).
- Sexe masculin : les pyélonéphrites chez l'homme sont généralement liées à l'existence d'un des facteurs de risque ci-dessus.
- Grossesse.
- Sujet âgé.
- Immunodépression grave.
- Insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min.

Pyélonéphrite aiguë de l'homme

Chez l'homme, la pyélonéphrite aiguë reste un diagnostic d'élimination compte tenu de la grande fréquence des prostatites aiguës bactériennes, qui peuvent entraîner un tableau identique, les lombalgies étant inconstantes au cours des pyélonéphrites aiguës. La notion d'anomalie anatomique rénale, de lithiase du haut appareil ou d'antécédent chirurgical à ce niveau est importante pour le diagnostic. Ces antécédents font craindre une éventuelle pyélonéphrite aiguë obstructive, qui sera abordée ultérieurement dans le cadre des pyélonéphrites aiguës graves.

Pyélonéphrite aiguë du sujet âgé

Le diagnostic d'une pyélonéphrite aiguë peut être difficile chez le sujet âgé. On retient l'âge supérieur à 75 ans ou, dans le cas de sujets fragiles, l'âge supérieur à 65 ans et la présence de trois critères de Fried ou plus (perte de poids involontaire, lenteur à la marche, faible endurance, fatigue, réduction de l'activité physique). La colonisation bactérienne urinaire est fréquente dans cette population : 10 % des femmes de 70 à 80 ans autonomes à domicile, 50 % des femmes de plus de 80 ans et 25 % des hommes de plus de 80 ans [3]. Cette forte prévalence de la colonisation explique qu'une fièvre avec ECBU positif ne serait due à une infection urinaire que dans environ 10 % des cas [40]. Des signes atypiques tels que confusion, anorexie, vomissement, chutes à répétition peuvent compliquer le diagnostic. La présence d'une douleur lombaire ou à la palpation de l'angle costovertébral restent les signes les plus évocateurs mais peuvent manquer dans 60 % des cas [41]. Une fonction rénale altérée est fréquemment associée et fait préférer une échographie en urgence à un uroscanner. De même, la posologie des traitements doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

Pyélonéphrite aiguë de la femme enceinte

La pyélonéphrite aiguë survenant au cours de la grossesse expose à un risque de complications maternelles et infantiles et à un accouchement avant terme [42–44]. C'est la principale cause non obstétricale d'hospitalisation avant terme aux États-Unis. La survenue d'une pyélonéphrite à terme expose à un risque accru de complications graves, notamment septiques et respiratoires [44]. Les pyélonéphrites aiguës survenant peu de temps après l'accouchement semblent également à risque de complication [45]. L'existence d'une bactériurie asymptomatique au cours de la grossesse est classiquement un facteur de risque de pyélonéphrite aiguë. Cette association a été confirmée dans une étude de cohorte portant sur 5621 femmes, mais le risque absolu de pyélonéphrite au cours de la grossesse reste faible, même en cas de bactériurie asymptomatique (2,4 % contre 0,6 % en l'absence de bactériurie asymptomatique). Dans cette étude, une bactériurie

Tableau 5.
Antibiotiques utilisables pendant la grossesse.

Antibiotique	Utilisation	Remarques
Ofloxacine	Seulement si incontournable	La grossesse constitue une contre-indication dans le RCP
Lévofloxacine	Seulement si incontournable	
Ciprofloxacine	Possible	Déconseillé dans le RCP
Céphalosporine 3G	Possible	
Amoxicilline + acide clavulanique	Possible	
Bêtalactamines	Possible	
Cotrimoxazole	Possible après 10 semaines d'aménorrhée	
Aminosides	Possible	Prévoir un bilan auditif chez l'enfant

RCP : résumé des caractéristiques du produit.

asymptomatique était retrouvée chez 5,7 % des femmes enceintes et ne constituait pas un facteur de risque d'accouchement prématuré [46]. Chez la femme enceinte présentant un tableau de pyélonéphrite aiguë, l'intérêt des hémocultures systématiques n'a pas été démontré [47]. Les antibiotiques utilisables sont résumés dans le Tableau 5. Les céphalosporines de troisième génération représentent le traitement probabiliste de premier choix. Le diagnostic de pyélonéphrite obstructive est particulièrement délicat, dans la mesure où 90 % des femmes enceintes présentent une dilatation des voies excrétrices au cours du troisième trimestre de la grossesse, principalement à droite [48]. L'intensité et les caractéristiques de la douleur lombaire, des antécédents lithiasiques, l'existence d'une hématurie macroscopique peuvent orienter le diagnostic, qui peut être étayé par une imagerie par résonance magnétique sans injection.

Pyélonéphrite aiguë chez le transplanté rénal

Le risque de survenue d'une pyélonéphrite aiguë chez le transplanté rénal a été évalué à environ 10 à 16 % lors des deux premières années post-transplantation [49–51]. La définition généralement retenue par les auteurs est la survenue d'une fièvre d'au moins 38,5 °C et d'un ECBU positif avec au moins 10^5 CFU/ml. Les signes urinaires sont inconstants, de même que la douleur du greffon [50]. Plusieurs facteurs de risques ont été démontrés : épisodes multiples de bactériurie asymptomatique, infection à cytomégalovirus, sténose ou reflux de l'anastomose urétérovésicale [50–53]. Cependant, il semble qu'une bactériurie asymptomatique survenant plus d'un mois après la transplantation n'entraîne pas un risque accru de pyélonéphrite aiguë, et certains auteurs recommandent l'abstention thérapeutique car, dans 60 % environ des cas, les urines se stérilisent sans traitement. Plusieurs études ont montré que les épisodes de pyélonéphrite aiguë n'altéraient pas la fonction rénale ultérieure [49, 51, 54] ni la survie du greffon [52, 53]. Si nécessaire, la posologie des antibiotiques est adaptée à la fonction rénale.

Pyélonéphrites aiguës graves

Les critères de gravité sont un sepsis grave, un choc septique ou l'indication d'un drainage des voies excrétrices.

Signes cliniques

Dans certains cas, le tableau septique est au premier plan et révélateur de la pyélonéphrite, et le diagnostic est parfois difficile. La douleur à la palpation de la fosse lombaire ou de l'angle costovertébral peut orienter le diagnostic devant un sepsis inexpliqué. Dans les formes obstructives, notamment lithiasiques, la douleur lombaire peut au contraire être au premier plan sous la forme d'une colique néphrétique, et le tableau septique peut être discret. Il faut rechercher systématiquement une infection devant toute colique néphrétique. Dans une série chinoise rétrospective sur cinq ans, les pyélonéphrites graves représentaient 16 % des pyélonéphrites aiguës, et 75 % de ces pyélonéphrites graves étaient obstructives. Un choc septique était associé dans près d'un cas sur deux [55]. Dans une série rétrospective de 69 cas de pyélonéphrite aiguë obstructive sur calcul, Tambo et al. ont montré qu'une thrombopénie ou une hypoalbuminémie étaient des facteurs de risque de choc infectieux [56]. Dans une série rétrospective de 98 patients, l'âge et un antécédent d'accident vasculaire cérébral étaient des facteurs de risque de choc septique [57].

Point important

Gravité d'une pyélonéphrite aiguë

- Sepsis grave : sepsis et au moins un des éléments suivants :
  - hypotension artérielle : pression systolique < 90 mmHg ou –40 mmHg par rapport à la valeur de base, ou moyenne < 65 mmHg, ou diastolique < 40 mmHg ;
  - dysfonction respiratoire : $PaO_2 < 60$ mmHg ou $SpO_2 < 90$ % ou $PaO_2/FiO_2 < 300$;
  - dysfonction rénale : oligurie < 0,5 ml/kg/h pendant au moins trois heures malgré remplissage, ou créatininémie > 177 μmol/l, ou +50 % par rapport à la valeur de base ;
  - trouble de la coagulation : thrombopénie < 100 000/mm^3, ou TP < 50 % ou chute des plaquettes ou du TP de plus de 30 % sur deux prélèvements successifs ;
  - dysfonction hépatique : bilirubinémie > 34 μmol/l ;
  - trouble des fonctions supérieures : score de Glasgow < 14, encéphalopathie, syndrome confusionnel ;
  - lactates > 2 mmol/l ou > 1,5 N.
- Choc septique : persistance de l'hypotension ou de signes d'hypoperfusion malgré le remplissage vasculaire.
- Pyélonéphrite obstructive : la nécessité de drainer les voies excrétrices risque d'aggraver l'infection (hyperpression, microtraumatismes).

Examens biologiques

En plus de l'ECBU, du dosage de la créatininémie, on réalise une numération formule sanguine et un dosage de CRP ainsi que des hémocultures systématiques. Selon le tableau, on complète par des gaz du sang artériel, un bilan hépatique, un dosage de lactates. Dans une analyse multivariée rétrospective sur 48 patients, Kamei et al. ont identifié la thrombopénie et la positivité des hémocultures comme des facteurs de risque de choc [58]. Les patients ayant une bactériémie semblent plus exposés à la survenue d'un sepsis sévère ou d'un choc septique [59]. La valeur de la procalcitonine sérique serait un facteur prédictif de bactériémie [60, 61]. Lors du traitement des pyélonéphrites aiguës obstructives, il faut recueillir un échantillon d'urines pyéliques pour réalisation d'un ECBU.

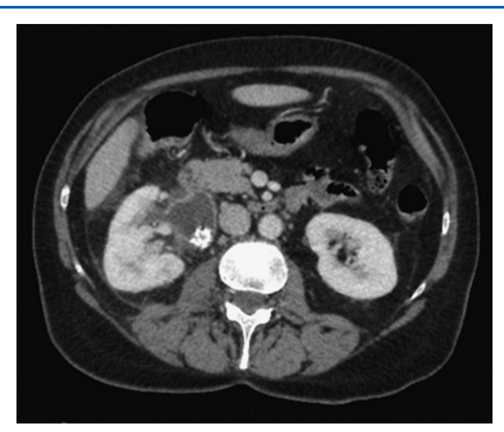


Figure 2. Pyélite au cours d'une pyélonéphrite aiguë droite obstructive lithiasique.

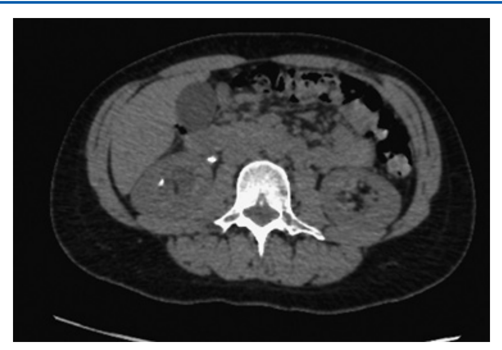


Figure 3. Pyélonéphrite obstructive lithiasique droite avec faible dilatation des cavités excrétrices.

Marien et al. ont en effet montré que le résultat des cultures et des antibiogrammes des urines vésicales et des urines pyéliques pouvait différer dans un quart des cas [62].

Imagerie

L'uroscanner est l'examen de première intention à réaliser en urgence chaque fois que possible. Si l'injection de produit de contraste iodé est impossible, un scanner sans injection permet le diagnostic d'obstruction lithiasique, la dilatation pouvant également être mise en évidence par une échographie. Dans une étude publiée en 2007 portant sur 100 patients, l'échographie avec produit de contraste avait des performances comparables à celles du scanner pour le diagnostic de pyélonéphrite aiguë [63] mais cette technique ne s'est pas imposée depuis. L'intérêt principal de l'imagerie en urgence est le diagnostic d'une obstruction des voies excrétrices (Fig. 2, 3), qui nécessite un drainage en urgence. L'intérêt pronostique des constatations tomodensitométriques est plus discuté. Paick et al. ont évalué la sévérité radiologique en quatre catégories en fonction du pourcentage de parenchyme rénal concerné par les modifications évocatrices de pyélonéphrite (aucune lésion, moins de 25 %, entre 25 et 50 %, plus de 50 %). Cet index de sévérité était corrélé avec l'hyperthermie, la valeur de la CRP et l'hyperleucocytose, mais pas avec le pronostic [64]. Dans une série de 125 patientes, une infiltration de la graisse périrénale était constatée chez 55 % des patientes et était associée à l'élévation de la CRP et à la durée de la fièvre sous traitement, mais pas au pronostic [65].

Pronostic

La mortalité rapportée dans les pyélonéphrites aiguës graves est généralement de 2 à 7 % [55, 57] mais atteint 18 % dans la série de Park et al. [60]. Dans l'étude de Chung et al., le sexe masculin et la présence d'une coagulation intravasculaire disséminée étaient des facteurs de risque de mortalité en analyse multivariée [55]. Dans l'étude de Park et al., la valeur de la procalcitonine sérique était un facteur prédictif de mortalité, à un seuil de 0,46 ng/ml, avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 50 % [60]. La valeur de la CRP n'est pas un facteur pronostique de gravité ou de survie [60] mais apparaît comme un facteur de récidive si elle reste élevée à la sortie du patient [66].

Traitement

Traitement médical

L'hospitalisation est systématique. Le traitement repose sur une antibiothérapie initialement probabiliste puis adaptée, et un drainage des voies excrétrices en cas de pyélonéphrite aiguë obstructive. Étant donné les variations importantes du taux de résistance aux quinolones, ces molécules ne sont plus utilisées pour le traitement probabiliste et une association céphalosporine de troisième génération et amikacine est recommandée en première intention [3]. Cette association est synergique et permet d'élargir le spectre à une partie des EBLSE. En effet, 90 % des EBLSE sont sensibles à l'amikacine (et 60 % seulement à la gentamicine). On n'utilise les carbapénèmes (imipénème ou méropénème) que dans deux cas : lors d'un sepsis grave ou d'un drainage des voies excrétrices chez un patient ayant un antécédent de colonisation ou d'infection urinaire à EBLSE dans les six mois précédents, d'une part, et lors d'un choc septique avec au moins un facteur de risque d'infection à EBLSE, d'autre part (colonisation ou infection à EBLSE dans les six mois précédents, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation dans les trois mois précédents, ou vie en établissement de long séjour). La réévaluation à 72 heures est nécessaire pour l'adaptation du traitement, suivant les mêmes critères que pour une pyélonéphrite non compliquée. La durée de traitement est de dix à 14 jours, même avec les quinolones [3].

Traitement chirurgical

En cas d'obstruction des voies excrétrices, une intervention de drainage est indiquée en urgence, après que les antibiotiques ont été administrés. Les manœuvres endoscopiques peuvent entraîner une effraction des voies excrétrices ou une augmentation de pression dans celles-ci, qui sont susceptibles de favoriser la dissémination bactérienne. Les modalités de drainage sont la pose d'une endoprothèse urétérale, d'une sonde urétérale ou d'une néphrostomie percutanée. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'argument pour privilégier l'une ou l'autre modalité. La gravité de l'infection conduit exceptionnellement à une néphrectomie « de sauvetage ». Berger et al. ont rapporté 65 cas entre 1994 et 2007 dans trois centres de référence de Vienne. La mortalité postopératoire était de 20 % [67]. Un cas de néphrectomie bilatérale pour pyélonéphrite bilatérale non obstructive a été rapporté [68].

> *Point fort*
>
> La pyélonéphrite obstructive est une urgence vitale médicochirurgicale. Le traitement antibiotique repose sur l'association d'une céphalosporine de troisième génération et de l'amikacine. Un drainage des urines par sonde ou endoprothèse urétérale ou néphrostomie percutanée doit être réalisé en urgence.

■ Abcès rénal

Les abcès rénaux sont rares. Ils sont généralement une complication d'une pyélonéphrite aiguë à germes à Gram négatif [69, 70] et peuvent être révélateurs de celle-ci, en étant découverts lors du scanner initial. Ils sont souvent associés à des anomalies urologiques sous-jacentes : calculs, obstruction, anomalies anatomiques [71]. Le diabète est fréquemment retrouvé chez les patients

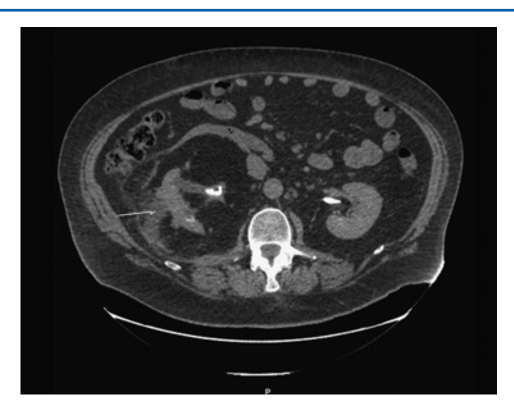


Figure 4. Abcès au bord externe du rein droit.

porteurs d'abcès rénal (28 à 62 % selon les séries), de même qu'une lithiase associée (5 à 36 %) [69–72]. Les germes en cause sont essentiellement *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, mais également *S. aureus* ou *S. epidermidis* [69, 71, 72]. Le tableau clinique associe, à des degrés divers, la fièvre, les frissons, une douleur lombaire, et l'évolution est souvent plus longue que lors des pyélonéphrites aiguës typiques. Les signes mictionnels sont volontiers absents. Une altération de l'état général isolée peut être révélatrice [70–72]. L'hyperleucocytose à polynucléaires est quasi constante. Les germes sont retrouvés à l'ECBU dans 27 à 43 % des cas, dans les hémocultures dans 10 à 40 % des cas et dans les prélèvements directs dans 50 à 86 % des cas [69, 70, 72]. Le diagnostic de certitude repose sur l'imagerie en coupe. L'échographie permet le diagnostic si l'abcès est hypoéchogène, mais cette caractéristique est inconstante, surtout en cas d'abcès débutant, et l'uroscanner reste la technique de référence. L'abcès apparaît comme une masse hypodense sans injection, entourée d'une « capsule » épaissie prenant le contraste au temps injecté et restant plus longtemps opacifiée que le parenchyme sain [49]. Le scanner permet de mesurer la taille de l'abcès et d'évaluer son éventuelle extension dans l'espace périrénal (Fig. 4). Au moment du diagnostic, les abcès ont diffusé dans l'espace périrénal dans environ 40 % des cas [70, 71]. La taille de l'abcès est un paramètre important pour décider du traitement. Les abcès de moins de 3 cm de diamètre sont généralement traités par antibiothérapie seule. En l'absence de signes de gravité, l'antibiothérapie initiale est identique à celle utilisée pour les pyélonéphrites aiguës à risque de complication non graves et, en cas de signes de gravité, à celles des pyélonéphrites aiguës graves. Si l'ECBU ou les hémocultures permettent d'identifier le germe, on emploie la même stratégie d'adaptation thérapeutique. Il n'y a pas de recommandation pour la durée du traitement. Les durées rapportées sont de trois à quatre semaines [69, 71]. En l'absence de réponse clinique rapide au traitement antibiotique, ou de principe pour certains auteurs devant des abcès intrarénaux de plus de 5 cm de diamètre, ou encore en cas d'abcès périrénal, le drainage de l'abcès est indiqué [69–74]. La voie privilégiée est la voie percutanée, le drainage chirurgical et, a fortiori, la néphrectomie étant plus rarement indiqués. Avec un traitement adapté, l'évolution est favorable dans la grande majorité des cas. Cependant, une mortalité de 2 à 5 % a été rapportée [69, 70].

■ Pyélonéphrite aiguë emphysémateuse

La pyélonéphrite aiguë emphysémateuse est une forme grave atypique de pyélonéphrite aiguë. C'est une entité rare caractérisée par la présence de gaz dans les cavités rénales, le parenchyme ou l'espace périrénal. Elle touche plus volontiers les sujets de plus de 50 ans, volontiers atteints d'un diabète mal équilibré. Une lithiase, éventuellement obstructive, est fréquemment associée et est l'étiologie habituelle chez le sujet non diabétique. Il y a une très nette prépondérance féminine [75–78]. Le rein gauche est plus souvent atteint que le rein droit. Les signes cliniques sont souvent francs, avec notamment une douleur locale exacerbée à la palpation [79]. Des signes de gravité sont fréquemment associés [76, 80]. Des troubles de la conscience ou un choc inexpliqué peuvent être révélateurs [75, 81]. Le diagnostic repose sur la découverte de gaz au scanner (Fig. 5). Selon la répartition du gaz, les classes suivantes ont été décrites [75] :

- classe 1 : gaz uniquement dans le système collecteur ;
- classe 2 : gaz dans le parenchyme rénal sans extension extrarénale ;
- classe 3a : gaz ou abcès dans l'espace périrénal ;
- classe 3b : gaz ou abcès dans l'espace pararénal ;
- classe 4 : atteinte bilatérale ou sur rein unique.

Le scanner permet également le diagnostic de lithiase associée.

Le germe en cause est le plus souvent *E. coli* qui représente plus de 50 % des cas. On retrouve également *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus* sp., *P. aeruginosa* et *Candida* [75–77]. Le germe est également souvent retrouvé dans les hémocultures et les prélèvements locaux. Le gaz provient de la fermentation du glucose induite par le germe. Le pronostic vital est parfois engagé et les séries récentes rapportent une mortalité comprise entre 8 et 19 % [75–82]. Une hypoalbuminémie [76], des troubles de la conscience, une thrombopénie, une insuffisance rénale, une hyponatrémie sévère, la nécessité d'une néphrectomie en urgence [77, 78], l'association avec un choc septique [82] sont des éléments de mauvais pronostic. L'aspect radiologique des lésions aurait également une signification pronostique, celui-ci étant d'autant plus mauvais que les lésions sont d'une classe élevée [75]. Le traitement repose sur l'antibiothérapie et le drainage de la région péri- ou pararénale, et/ou des cavités excrétrices. L'antibiothérapie probabiliste est celle utilisée pour les pyélonéphrites graves et associe une céphalosporine de troisième génération et l'amikacine [3, 76, 79, 80]. En cas d'obstruction des voies excrétrices, un drainage des voies excrétrices est indispensable, par voie percutanée ou par sondage urétéral. Le drainage percutané d'un abcès permet de décomprimer le rein et le drainage systématique des voies excrétrices est recommandé par certains, même en l'absence d'obstruction dans le même but. La généralisation de cette attitude interventionnelle a permis d'améliorer à la fois le pronostic vital et le pronostic fonctionnel en épargnant le parenchyme rénal [75–77]. La néphrectomie peut toutefois s'avérer nécessaire si le traitement médical et le drainage ne permettent pas une amélioration clinique rapide.

■ Pyélonéphrite xanthogranulomateuse

La pyélonéphrite xanthogranulomatesue est une pyélonéphrite chronique, définie par la destruction granulomateuse du parenchyme rénal. Elle est généralement consécutive à une obstruction et/ou une infection chroniques des voies excrétrices. Un calcul, volontiers coralliforme, est associé, selon les séries, dans 47 à 100 % des cas [83]. La pyélonéphrite xanthogranulomateuse concerne le plus souvent l'ensemble du parenchyme du rein, mais des formes focales, pseudotumorales ont été décrites. Macroscopiquement, on note dans le cortex des nodules jaunes ou orangés et l'étude histologique montre un infiltrat fibreux avec des granulomes inflammatoires contenant des débris riches en lipides et en cholestérol [83, 84]. Cette pathologie touche plus souvent les femmes que les hommes, l'âge moyen de survenue étant compris entre 35 et 55 ans [83, 85]. Les symptômes sont variables, mais les formes de découverte fortuite ou paucisymptomatiques ne sont pas rares [84]. Les signes les plus souvent rapportés sont la fièvre, la douleur du flanc, une hématurie, un amaigrissement, éventuellement une masse palpable [83, 85, 86]. L'ECBU est inconstamment positif, les germes les plus fréquemment retrouvés étant *E. coli* et *P. mirablis* [83, 84, 87]. Le bilan peut révéler une hyperleucocytose à polynucléaires ou une anémie. Le diagnostic préopératoire repose sur le scanner. Différents aspects sont associés dans le rein atteint : hydronéphrose, atrophie corticale, lithiase, collections intraparenchymateuses débordant éventuellement dans l'espace périrénal (Fig. 6). Des lésions localisées peuvent évoquer une tumeur rénale [86, 88]. Le rein est généralement peu ou pas fonctionnel (Fig. 7). Bien que des cas de succès d'un

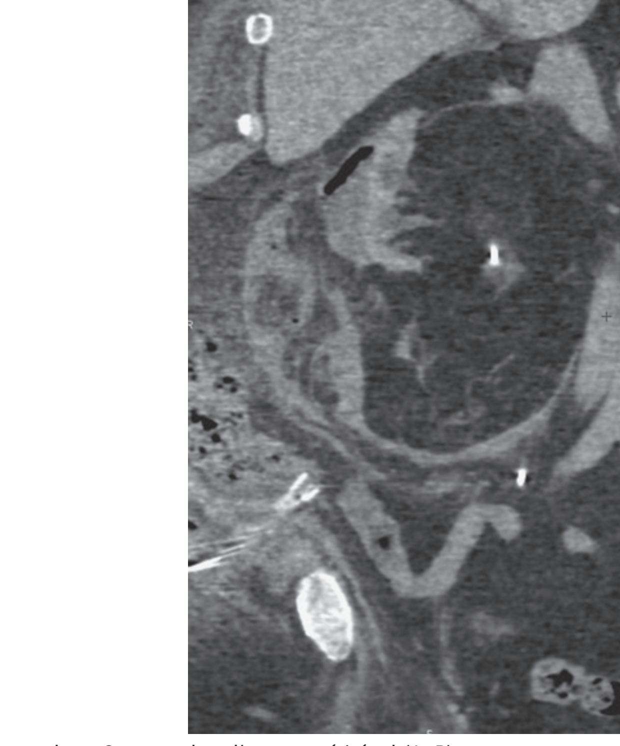


Figure 5. Pyélonéphrite emphysémateuse classe 3a : gaz dans l'espace périrénal (A, B).



Figure 6. Pyélonéphrite xanthogranulomateuse chronique.

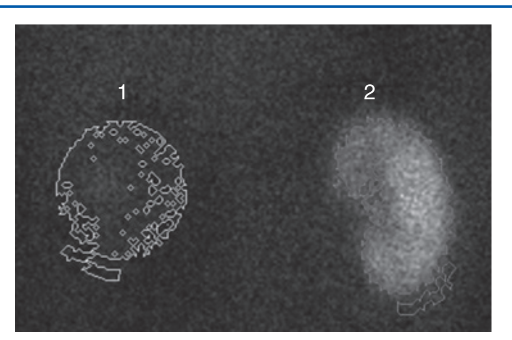


Figure 7. Scintigraphie à l'acide dimercaptosuccinique : rein droit non fonctionnel (4 %). 1. Rein droit ; 2. rein gauche.

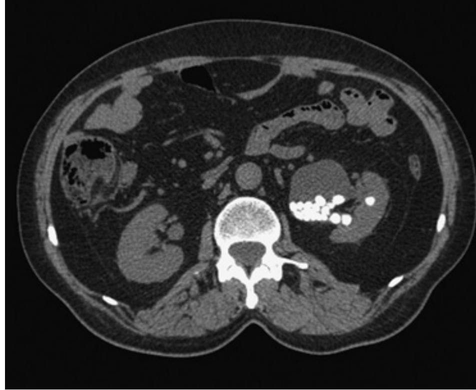


Figure 8. Pyélonéphrite chronique gauche sur lithiase.

traitement uniquement par antibiotiques aient été rapportés [89], le traitement repose sur la néphrectomie, éventuellement par cœlioscopie [85–87, 90].

■ Pyélonéphrite chronique

La pyélonéphrite chronique est une néphrite tubulo-interstitielle chronique d'origine infectieuse et/ou obstructive [84]. Les infections répétées, qui peuvent être pauci- ou asymptomatiques, aboutissent progressivement à une destruction du parenchyme (Fig. 8, 9). Une des étiologies classiques est le reflux vésico-urétéral, qui entraîne des surpressions dans les cavités excrétrices et représente un facteur de risque d'infections récidivantes [91]. Si l'atteinte est bilatérale, le diagnostic est généralement porté soit dans la surveillance d'un patient porteur de reflux bilatéral, soit lors de l'apparition progressive d'une

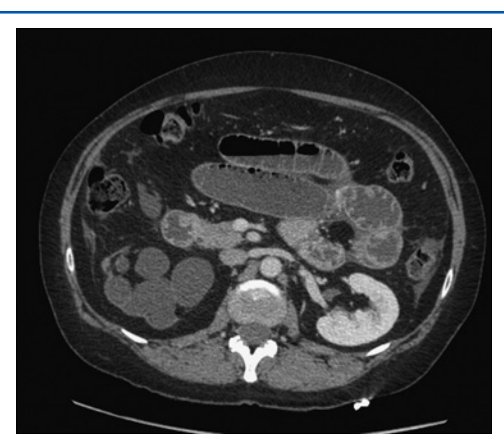


Figure 9. Pyélonéphrite chronique droite sur sténose de la jonction pyélo-urétérale. Amincissement extrême de la corticale.

insuffisance rénale. Si l'atteinte est unilatérale, le diagnostic de pyélonéphrite chronique peut être suspecté sur l'aspect atrophique et souvent bosselé du parenchyme rénal, avec typiquement des incisures corticales correspondant à des cicatrices atrophiées [49] constaté soit au cours d'un épisode d'infection aiguë, soit de manière fortuite pour une imagerie d'autre cause. En cas d'infections répétées ou de douleurs chroniques, le traitement repose le plus souvent sur une néphrectomie.

■ Conclusion

Les pyélonéphrites aiguës bactériennes survenant chez la femme jeune sans antécédent ni comorbidité sont souvent de diagnostic et de traitement simples. On privilégie le traitement per os de courte durée en ambulatoire. En cas d'antécédent urologique, de grossesse, ou chez un sujet âgé, ou transplanté, ou de sexe masculin, des précautions sont nécessaires car le risque de complication est plus élevé. Les formes graves sont plus rares mais nécessitent un traitement urgent et multidisciplinaire. Dans les cas où une imagerie est nécessaire, l'uroscanner est la référence. L'émergence des résistances bactériennes aux antibiotiques doit être prise en compte et évolue au fur et à mesure du temps. Elle impose une gestion rigoureuse des traitements antibiotiques, avec notamment la réévaluation du traitement initial probabiliste en fonction des résultats de l'antibiogramme.

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Elkharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Grenet J, Le Corre A. Épidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France. In: Lobel B, Soussy C-J, editor. *Les infections urinaires*. Springer-Verlag; n.d.: 2–20.

[2] Armed Forces Health Surveillance Center. Urinary Tract Infections, Active Component, US Armed Forces, 2000-2013. *MSMR* 2014;**21**:7–11.

[3] SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2014-infections_urinaires-long.pdf.

[4] Knottnerus BJ, Geerling SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract* 2013;**14**:71–7.

[5] Morse M, Huang A, Li G, Maxey MR, Tang JX. Molecular adsorption steers bacterial swimming at the air/water interface. *Biophys J* 2013;**105**:21–8.

[6] Cheong FC, Wong CC, Gao YF, Nai MH, Cui Y, Park S, et al. Rapid, high-throughput tracking of bacterial motility in 3D via phase-contrast holographic video microscopy. *Biophys J* 2015;**108**:1248–56.

[7] Kaya T, Koser H. Direct upstream motility in *Escherichia coli*. *Biophys J* 2012;**102**:1514–23.

[8] Qin X, Hu F, Wu S, Ye X, Zhu D, Zhang Y, et al. Comparison of adhesin genes and antimicrobial susceptibilities between uropathogenic and intestinal commensal *Escherichia coli* strains. *PLoS ONE* 2013;**8**(4):e61169.

[9] Jandahi AB, Falahatkar S, Alizadeh A, Kanafi AR, Pourghorban R, Schekarchi B, et al. Assessment of ureterovesical jet dynamics in obstructed ureter by urinary stone with color Doppler and duplex Doppler examinations. *Urolithiasis* 2013;**41**:159–63.

[10] Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J Urol* 2010;**184**:265–73.

[11] Hollowell JG. Outcome of pregnancy in women with a history of vesico-ureteral reflux. *BJU Int* 2008;**102**:780–4.

[12] Choi YD, Yang WU, Do SH, Kim DS, Lee HY, Kim JH. Vesicoureteral reflux in adult women with uncomplicated acute pyelonephritis. *Urology* 2005;**66**:55–8.

[13] Van Nieuwkoop C, Voorham-van der Zalm PJ, van Laar AM, Elzevier HW, Blom JW, Dekkers OM, et al. Pelvic floor dysfunction is not a risk factor for febrile urinary tract infection in adults. *BJU Int* 2009;**105**:1689–93.

[14] Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol* 1998;**3**:149–54.

[15] Samet A, Sledzinska A, Krawczyk B, Hellman A, Nowicki S, Kur J, et al. Leukemia and risk of recurrent *Escherichia coli* bacteremia: genotyping implicates *E. coli* translocation from the colon to the blood stream. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;**32**:1394–400.

[16] Navidinia M, Peerayeh SN, Fallah F, Backhshi B, Sajadinia RS. Phylogenetic grouping and pathologic comparison of urine and fecal *Escherichia coli* isolates from children with urinary tract infections. *Braz J Microbiol* 2014;**25**:509–14.

[17] Zalewska-Platek BM. Urinary tract infections of *Escherischia coli* strains of chaperone-usher system. *Polish J Microbiol* 2011;**60**:279–85.

[18] Tang F, Saier MH Jr. Transport proteins promoting *Escherichia coli* pathogenesis. *Microb Pathog* 2014:**71-72**:41–55.

[19] Walters MS, Mobley HLT. Identification of uropathogenic *Escherichia coli* surface proteins by shotguns proteomics. *J Microbiol Methods* 2009;**78**:131–5.

[20] Spurbeck RR, Stapleton AE, Johnson JR, Walk ST, Hooton TM, Mobley HLT. Fimbrial profiles predict virulence of oropathogenic *Escherichia coli* strains: contribution of ygi and yad fimbriae. *Infect Immun* 2011;**79**:4753–63.

[21] Wu XR, Kong XP, Pellicar A, Kreibich G, Sun TT. Uroplakins in urothelial biology, function and disease. *Kidney Int* 2009;**75**:1153–65.

[22] Melican K, Boekei J, Mansonn LE, Sandoval RM, Tanner GA, Källskog O, et al. Bacterial infection-mediated mucosal signalling induces local renal ischaemia as a defence against sepsis. *Cell Mocrobiol* 2008;**10**:1987–98.

[23] Bens M, Vimont S, Ben Mkaddem S, Chassin C, Goujon JM, Balloy V, et al. Flagellin/TLR5 signalling activates renal collecting duct cells and facilitates invasion and cellular translocation of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2014;**16**:1503–17.

[24] Roelofs JJ, Rouschop KM, Tasje JG, Claessen N, Weening Jj, van des Poll T, et al. The urokinase plasminogen activator receptor is crucially involved in host defence during acute pyelonephritis. *Kidney Int* 2006;**70**:1942–7.

[25] Fischer H, Lutay N, Ragnarsdottir B, Yadav M, Jönsson K, Urbano A, et al. Pathogen specific, IRF3-dependent signaling and innate resistance to human kidney infection. *PLoS Pathog* 2010;**6**(9):e1001109.

[26] Bruyère F, Vidoni M, Péan Y, Ruimy JA, Elfasii R. Analyse microbiologique de plus de 600 infections urinaires fébriles prises en charge dans un réseau de soin. *Prog Urol* 2013;**23**:890–8.

[27] Etienne M, Van Elsalande H, Choplin-Renard J, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis: rates and predicting factors. *Med Mal Infect* 2014;**44**:217–22.

[28] Rollino C, Beltrame G, Ferro M, Quattrocchio G, Sandrone M, Quarello F. Acute pyelonephritis in adults: a case series of 233 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:4388–93.

[29] Piccoli GB, Consiglio V, Deagostini MC, Serra M, Ragni F, Biglino A, et al. The clinical and imaging presentation of acute "non complicated" pyelonephritis, a new profile for an ancient disease. *BMC Nephrol* 2011;**12**:68.

[30] Dotters-Katz SK, Patel A, Grotegut CA, Heine RP. Acute infectious morbidity in multiple gestation. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2015;**2015**:173261.

[31] Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moran GJ. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *CID* 2008;**47**:1150–8.

[32] Park KH, Oh WS, Kim ES, Park SW, Hur JA, Kim YK, et al. Factors associated with ciprofloxacin- and cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in women with acute pyelonephritis in the emergency department. *Int J Infect Dis* 2014;**23**:8–13.

[33] Bedoin M, Cazorla C, Lucht F, Berthelot P, Boyer M, Carricajo A, et al. Risk factors for quinolone-resistance in women presenting with *Escherichia coli* acute pyelonephritis. *Med Mal Infect* 2014;**44**:206–16.

[34] Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergård A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;**380**:484–90.

[35] Chen KC, Hung SW, Seow VK, Chong CF, Wang TL, Li YC, et al. The role of emergency ultrasound for evaluating acute pyelonephritis in the ED. *Am J Emerg Med* 2011;**29**:721–4.

[36] Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection: 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2013;**68**:2183–91.

[37] Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;**283**:1583–90.

[38] Pea F, Milaneschi R, Baraldo M, Lugatti E, Talmassons G, Furlanut M. Ciprofloxacin disposition in elderly patients with LRTI being treated with sequential therapy (200 mg intravenously twice daily followed by 500 mg per os twice daily): comparative pharmacokinetics and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2000;**22**:386–91.

[39] Monmaturapoj T, Montakantikul P, Mootsikapun P, Tragulpiankit P. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oral cefditoren pivoxil 400 mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int J Infect Dis* 2012;**16**:e843–9.

[40] Orr PH, Nicolle LE, Duckworth H, Brunka J, Kennedy J, Murray D, et al. Febrile urinary tract infection in the institutionalized elderly. *Am J Med* 1996;**100**:71–7.

[41] Gavazzi G, Delerce E, Cambau E, François P, Cornoyer B, de Wazières B, et al. Diagnostic criteria for urinary tract infection in hospitalized elderly patients over 75 years of age: a multicenter cross-sectional study. *Med Mal Infect* 2013;**43**:189–94.

[42] Jolley JA, Soojin Kim S, Wing DA. Acute pyelonephritis and associated complications during pregnancy in 2006 in US hospitals. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;**25**:2494–8.

[43] Vogel JP, Lee AC, Souza JP. Maternal morbidity and preterm birth in 22 low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey dataset. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;**14**:56.

[44] Dotters-Katz SK, Heine RP, Grotegut CA. Medical and infectious complications associated with pyelonephritis among pregnant women at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013;**2013**:124102.

[45] McDonnold M, Friedman A, Raker C, Anderson B. Is postpartum pyelonephritis associated with the same maternal morbidity as antepartum pyelonephritis? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;**25**:1709–11.

[46] Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;**15**(11):1324–33.

[47] Gomi H, Goto Y, Laopaiboon M, Usui R, Mori R. Routine blood cultures in the management of pyelonephritis in pregnancy for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**2**:CD009216.

[48] Ifergan J, Pommier R, Brion MC, Glas L, Rocher L, Bellin MF. Imaging in upper urinary tract infections. *Diagn Interv Imaging* 2012;**93**:509–19.

[49] Gołębiewska J, Dębska-Ślizień A, Zadrożny D, Rutkowski B. Acute graft pyelonephritis during the first year after renal transplantation. *Transplant Proc* 2014;**46**:2743–7.

[50] Floc'h AP, Buchler M, Bruyère F. Caractéristiques des pyélonéphrites aiguës chez les patients transplantés rénaux. *Prog Urol* 2012;**22**:397–401.

[51] Fiorante S, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2011;**26**:1065–73.

[52] Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;**8**:140–7.

[53] Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007;**7**:899–907.

[54] El Amari EB, Hadaya K, Bühler L, Berney T, Rohner P, Martin PY, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;**26**:4109–14.

[55] Chung VY, Tai CK, Fan CW, Tang CN. Severe acute pyelonephritis: a review of clinical outcome and risk factors for mortality. *Hong Kong Med J* 2014;**20**:285–9.

[56] Tambo M, Okegawa T, Shishido T, Higashihara E, Nutahara K. Predictors of septic shock in obstructive acute pyelonephritis. *World J Urol* 2014;**32**:803–11.

[57] Yamamoto Y, Fujita K, Nakazawa S, Hayashi T, Tanigawa G, Imamura R, et al. Clinical characteristics and risk factors for septic shock in patients receiving emergency drainage for acute pyelonephritis with upper urinary tract calculi. *BMC Urol* 2012;**12**:4.

[58] Kamei J, Nishimatsu H, Nakagawa T, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, et al. Risk factors for septic shock in acute obstructive pyelonephritis requiring emergency drainage of the upper urinary tract. *Int Urol Nephrol* 2014;**46**:493–7.

[59] Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci* 2006;**332**:175–80.

[60] Park JH, Wee JH, Choi SP, Park KN. Serum procalcitonin level for the prediction of severity in women with acute pyelonephritis in the ED: value of procalcitonin in acute pyelonephritis. *Am J Emerg Med* 2013;**31**:1092–7.

[61] Ha YE, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Kang ES, Lee NY, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Scand J Clin Lab Invest* 2013;**73**:444–8.

[62] Marien T, Mass AY, Shah O. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones. *Urology* 2015;**85**:64–8.

[63] Mitterberger M, Pinggera GM, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Steppan I, et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with computed tomography and contrast-enhanced ultrasonography. *BJU Int* 2008;**101**:341–4.

[64] Paick SH, Choo GY, Baek M, Bae SR, Kim HG, Lho YS, et al. Clinical value of acute pyelonephritis grade based on computed tomography in predicting severity and course of acute pyelonephritis. *J Comput Assist Tomogr* 2013;**37**:440–2.

[65] Kim JS, Lee S, Lee KW, Kim JM, Kim YH, Kim ME. Relationship between uncommon computed tomography findings and clinical aspects in patients with acute pyelonephritis. *Korean J Urol* 2014;**55**:482–6.

[66] Yang WJ, Cho IR, Seong do H, Song YS, Lee DH, Song KH, et al. Clinical implication of serum C-reactive protein in patients with uncomplicated acute pyelonephritis as marker of prolonged hospitalization and recurrence. *Urology* 2009;**73**:19–22.

[67] Berger I, Wildhofen S, Lee A, Ponholzer A, Rauchenwald M, Zechner O, et al. Emergency nephrectomy due to severe urosepsis: a retrospective, multicentre analysis of 65 cases. *BJU Int* 2009;**104**:386–90.

[68] Khouri N, de Beauregard MA, Tassart M, Callard P, Verdet C, Rossier A, et al. An unusual case of dramatic acute bilateral pyelonephritis with systemic bacterial dissemination caused by uropathogenic *Escherichia coli*. *Nephrol Dial Transplant* 2006;**21**:1423–6.

[69] Bacha K, Miladi M, Ben Hassine L, Hajri M, Tanazaghti F, Ayed M. Aspects thérapeutiques des abcès du rein à propos de 50 cas. *Prog Urol* 2001;**11**:444–9.

[70] Lee BE, Seol HY, Kim TK, Seong EY, Song SH, Lee DW, et al. Recent clinical overview of renal and perirenal abscesses in 56 consecutive cases. *Korean J Intern Med* 2008;**23**:140–8.

[71] Shu T, Green JM, Orihuela E. Renal and perirenal abscesses in patients with otherwise anatomically normal urinary tracts. *J Urol* 2004;**172**:148–50.

[72] Coelho RF, Schneider-Monteiro ED, Mesquita JL, Mazzucchi E, Marmo Lucon A, Srougi M. Renal and perinephric abscesses: analysis of 65 consecutive cases. *World J Surg* 2007;**31**:431–6.

[73] Lin HS, Ye JJ, Huang TY, Huang PY, Wu TS, Lee MH. Characteristics and factors influencing treatment outcome of renal and perinephric abscess – a 5-year experience at a tertiary teaching hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;**41**:342–50.

[74] Hung CH, Liou JD, Yan MY, Chang CC. Immediate percutaneous drainage compared with surgical drainage of renal abscess. *Int Urol Nephrol* 2007;**39**:51–5.

[75] Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med* 2000;**160**:797–805.
[76] Lu YC, Chiang BJ, Pong YH, Huang KH, Hsueh PR, Huang CY, et al. Predictors of failure of conservative treatment among patients with emphysematous pyelonephritis. *BMC Infect Dis* 2014;**14**:418.
[77] Kapoor R, Muruganandham K, Gulia AK, Singla M, Agrawal S, Mandhani A, et al. Predictive factors for mortality and need for nephrectomy in patients with emphysematous pyelonephritis. *BJU Int* 2010;**105**:986–9.
[78] Olvera-Posada D, Armengod-Fischer G, Vázquez-Lavista LG, Maldonado-Ávila M, Rosas-Nava E, Manzanilla-García H, et al. Emphysematous pyelonephritis: multicenter clinical and therapeutic experience in Mexico. *Urology* 2014;**83**:1280–4.
[79] Derouiche A, El Attat R, Hentati H, Blah M, Slama A, Chebil M. Emphysematous pyelitis: epidemiological, therapeutic and evolutive features. *Tunis Med* 2009;**87**:180–3.
[80] Behera V, Vasantha Kumar RS, Mendonca S, Prabhat P, Naithani N, Nair V. Emphysematous infections of the kidney and urinary tract: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;**25**: 823–9.
[81] Tasleem AM, Murray P, Anjum F, Sripraşad S. CT imaging is invaluable in diagnosing emphysematous pyelonephritis (EPN): a rare urological emergency. *BMJ Case Rep* 2014:2014 [pii:bcr2014204040].
[82] Lin YC, Lin YC, Lin HD, Lin LY. Risk factors of renal failure and severe complications in patients with emphysematous pyelonephritis-a single-center 15-year experience. *Am J Med Sci* 2012;**343**:186–91.
[83] Li L, Parwani AV. Xanthogranulomatous pyelonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 2011;**135**:671–4.
[84] Blanc AL, Vialle B, Lemaitre X, Poissy J, Melliez H, François P, et al. Pyélonéphrite chronique et pyélonéphrite xanthogranulomateuse. *Med Mal Infect* 2011;**41**:339–42.
[85] Arvind NK, Singh O, Ali Q, Gupta SS, Sahay S. Laparoscopic nephrectomy in xanthogranulomatous pyelonephritis: 7-year single-surgeon outcome. *Urology* 2011;**78**:797–801.
[86] Korkes F, Favoretto RL, Bróglio M, Silva CA, Castro MG, Perez MD. Xanthogranulomatous pyelonephritis: clinical experience with 41 cases. *Urology* 2008;**71**:178–80.
[87] Guzzo TJ, Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Varkarakis J, Schaeffer EM, Allaf ME. Xanthogranulomatous pyelonephritis: presentation and management in the era of laparoscopy. *BJU Int* 2009;**104**:1265–8.
[88] Kim SW, Yoon BI, Ha US, Sohn DW, Cho YH. Xanthogranulomatous pyelonephritis: clinical experience with 21 cases. *J Infect Chemother* 2013;**19**:1221–4.
[89] Ho CI, Wen YK, Chen ML. Xanthogranulomatous pyelonephritis successfully treated with antibiotics only. *J Chin Med Assoc* 2008;**71**:643–5.
[90] Lima M, Miyaoka R, Moro J, D'Ancona C. Laparoscopic nephrectomy for xanthogranulomatous pyelonephritis – are there predictive factors for success? *Clinics (Sao Paulo)* 2012;**67**(8):907–9.
[91] Kocherov S1, Arafeh WA, Zeldin A, Ostrovsky IA, Ioscovich A, Farkas A, et al. Downgrading of high-grade vesicoureteral reflux is a reliable option in the treatment of children with grade IV-V reflux accompanied by breakthrough infections. *J Pediatr Urol* 2013;**9**:212–6.

J.-D. Doublet (jddoublet@ch-versailles.fr).
Service d'urologie, Hôpital André-Mignot, 177, rue de Versailles, 78157 Le Chesnay cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Doublet JD. Pyélonéphrites non compliquées et compliquées de l'adulte : diagnostic et traitement. EMC - Urologie 2016;9(4):1-13 [Article 18-070-A-10].



Tuberculose urogénitale

N. Koutlidis, A. Fillion

La tuberculose urogénitale reste peu connue et peu évoquée par les cliniciens. La présentation initialement paucisymptomatique et aspécifique ainsi que l'évolution insidieuse sont à l'origine d'un délai diagnostique souvent important. Les atteintes les plus fréquentes sont les sténoses urétérales pour les formes urinaires, le nodule épididymaire chez l'homme et la salpingite chronique chez la femme pour les formes génitales. Les examens bactériologiques sont les seuls examens permettant un diagnostic de certitude, ainsi que le fait de tester la sensibilité de la souche aux antituberculeux. Cependant, les atteintes tuberculeuses urogénitales, notamment les formes génitales de la femme, sont très fréquemment paucibacillaires, et les examens bactériologiques peuvent ne pas mettre en évidence la souche bactérienne. Ainsi, en pratique, le diagnostic est souvent porté sur un faisceau d'arguments associant différentes imageries (uroscanner, échographie pelvienne, hystérosalpingographie, imagerie par résonance magnétique [IRM]) et des explorations invasives. Les techniques endoscopiques et la chirurgie sont des outils diagnostiques souvent indispensables, permettant la réalisation de prélèvements à visée histologique et bactériologique. Comme pour les autres formes de tuberculose, le traitement est principalement médicamenteux et comporte une quadrithérapie par rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide, puis une bithérapie par rifampicine et isoniazide pour une durée totale de six mois. Un geste chirurgical complémentaire peut s'avérer nécessaire afin de traiter ou de limiter le retentissement des principales séquelles que sont l'insuffisance rénale chronique, les troubles mictionnels et l'infertilité.

Mots-clés : Tuberculose urogénitale ; Mycobacterium tuberculosis ; Sténoses urétérales ; Nodule épididymaire ; Infertilité

Plan

Épidémiologie de la tuberculose urogénitale

Avec presque 10 millions de nouveaux cas par an dans le monde, dont plus de 5000 en France [1, 2], la tuberculose reste un enjeu de santé publique prioritaire pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ; elle est étroitement liée à la pandémie de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et à l'émergence de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes. Seule la prise en charge des formes pulmonaires, les plus fréquentes et les mieux connues, fait l'objet de recommandations précises et consensuelles.

Pourtant, les atteintes tuberculeuses exclusivement extrapulmonaires représentent 22 % des cas de tuberculose diagnostiqués

Volume 9 > n°4 > octobre 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)73232-8

en Europe, et 27 % en France [2, 3]. En Europe et en Amérique du Nord, la localisation urogénitale arrive en quatrième position en termes de fréquence, après les atteintes ganglionnaires, pleurales et ostéoarticulaires. Suivant les études, elle représente en effet entre 1,3 et 16,9 % des formes extrapulmonaires (en excluant les tuberculoses disséminées ou miliaires tuberculeuses) et entre 1,2 et 3,6 % de l'ensemble des tuberculoses [3–7].

L'atteinte urogénitale est souvent associée à une infection tuberculeuse disséminée. Une atteinte pulmonaire active est ainsi retrouvée chez presque 40 % des patients présentant une tuberculose urogénitale (TBUG), et une atteinte disséminée extrapulmonaire chez 18 % des patients immunocompétents [4, 5]. Inversement, une étude autopsique réalisée dans les années 1930, avant l'avènement des premiers antituberculeux, retrouvait une atteinte urogénitale chez un quart des hommes décédés de tuberculose [6]. Dans une étude réalisée dans les années 1960, la recherche systématique de bacilles dans les urines était positive chez 9 % des sujets atteints de tuberculose, dont un tiers chez des patients sans point d'appel clinique ou urinaire évocateur [7].

Plusieurs facteurs expliquent l'absence de données précises et de recommandations consensuelles concernant la définition, la démarche diagnostique et le traitement invasif de la TBUG [8–10]. Le principal obstacle est le nombre limité d'études publiées, qui sont en outre rétrospectives et ne décrivent que les cas d'atteintes urogénitales les plus symptomatiques, ayant fréquemment nécessité une prise en charge urologique ou gynécologique spécifique.

En l'absence d'examen diagnostique à la fois sensible et spécifique, les données apportées par les différentes études sont à interpréter avec précaution.

La TBUG est reconnue par l'OMS comme une forme sévère de tuberculose, c'est-à-dire pouvant se compliquer de séquelles fonctionnelles majeures, et nécessitant parfois une prise en charge chirurgicale.

■ *M. tuberculosis* et tuberculose

Diagnostic microbiologique

La tuberculose est une infection due à des bacilles du genre *Mycobacterium* appartenant au complexe *tuberculosis* : *M. tuberculosis*, aussi appelé bacille de Koch (BK), *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium caprae* et *Mycobacterium microti*, ainsi que la souche vaccinale de *M. bovis* de virulence atténuée correspondant au BCG (bacille de Calmette et Guérin).

Les mycobactéries sont caractérisées par la constitution de leur paroi, très épaisse et riche en lipides, ce qui a des conséquences sur le diagnostic (acido-alcoolo-résistance exploitée dans les colorations spécifiques) et le traitement (résistance à un grand nombre d'antibiotiques). *M. tuberculosis* est, de plus, caractérisé par une croissance lente, avec un temps de doublement d'environ 20 heures.

La première étape du diagnostic microbiologique d'une infection tuberculeuse est l'observation de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) à l'examen microscopique, après coloration des prélèvements biologiques par la fuchsine (coloration de Ziehl-Neelsen) ou par un fluorochrome, l'auramine. L'identification de BAAR à l'examen microscopique direct des prélèvements biologiques est un examen peu sensible (seuil de détection : 5×10^3 à 10^4 bacilles/ml de prélèvement), opérateur-dépendant.

La culture est un examen beaucoup plus sensible (seuil de détection : 10 à 100 bacilles/ml de prélèvement), mais nécessite des milieux de culture spécifiques. En raison de la croissance lente de *M. tuberculosis*, il est souvent nécessaire d'attendre plusieurs semaines pour obtenir le résultat : deux à six semaines pour les milieux solides et une à deux semaines pour les milieux liquides.

Les méthodes moléculaires, fondées sur l'amplification d'une séquence d'ADN spécifique du complexe *tuberculosis* par *polymerase chain reaction* (PCR), permettent principalement l'identification de l'espèce et, dans certains cas, peuvent aider à la détection des bacilles. L'hybridation de la séquence amplifiée avec des sondes complémentaires marquées est réalisée en routine et permet d'obtenir un résultat fiable en quelques heures. Ces techniques sont moins performantes sur des suspensions contenant peu de bacilles (prélèvements biologiques) que sur des suspensions riches en bacilles (cultures).

Même si les techniques moléculaires permettent aujourd'hui de rapidement rechercher une mutation conférant une résistance, la culture reste indispensable à l'évaluation de la sensibilité de la souche bactérienne aux différents antituberculeux.

Intradermoréaction à la tuberculine et tests de détection de la production d'interféron gamma

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et les tests de détection de la production d'interféron gamma (*interferon-gamma release assay* [IGRA]) permettent de détecter une hypersensibilité retardée (type IV), induite par les antigènes mycobactériens, réaction qui apparaît entre deux semaines et deux mois après la primo-infection. En présence de ces antigènes, se développe une réaction immunitaire cellulaire conduisant à l'expansion de clones de lymphocytes T spécifiques et à la sécrétion de molécules cytokiniques et cytotoxiques, dont l'interféron gamma (IFN-γ). Cette réaction peut être détectée in vivo par l'IDR, ou in vitro par la détection de la sécrétion d'IFN-γ. En fonction du test utilisé, les résultats sont plus ou moins spécifiques et sensibles, mais aucun ne permet d'affirmer ou d'éliminer une infection tuberculeuse. En outre, aucune des techniques ne permet de différencier une tuberculose maladie (forme active) d'une tuberculose latente.

L'IDR correspond à l'injection intradermique d'un dérivé protéinique purifié issu d'une culture de *M. tuberculosis*. La réaction immunitaire locale produit une papule indurée érythémateuse. La lecture est réalisée à 72 heures, lorsque le diamètre de la papule est maximal. L'IDR n'est pas spécifique d'une infection tuberculeuse. Elle est habituellement positive en cas de vaccination antérieure avec le BCG ou d'antécédent d'infection par une mycobactérie atypique. À l'inverse, une immunodépression est souvent à l'origine d'une IDR faussement négative. La sensibilité de ce test dans la TBUG est estimée entre 69 et 88 % [11, 12].

Les tests de détection de la production d'IFN-γ évaluent soit le nombre de cellules T sécrétrices d'IFN-γ en présence d'antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* (T-SPOT®.TB), soit la quantité d'IFN-γ sécrétée (QuantiFERON®-TB Gold). Ils sont plus spécifiques que l'IDR car non influencés par une vaccination antérieure par le BCG ou par une infection par une mycobactérie atypique (excepté *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai* et *Mycobacterium marinum*). Dans une méta-analyse incluant 1711 patients, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de tuberculose extrapulmonaire étaient respectivement de 72 % et 82 % pour le QuantiFERON®-TB Gold et de 90 % et 68 % pour le T-SPOT®.TB [13]. Une récente étude française, réalisée dans un des départements ayant la plus forte prévalence de tuberculose, montre que le QuantiFERON®-TB Gold a une valeur prédictive négative excellente (97,3 %), les autres performances étant insuffisantes [14]. Autrement dit, l'intérêt de ce test est surtout dans sa négativité qui élimine le diagnostic de tuberculose avec une forte probabilité. À ce jour, aucune étude n'évalue rigoureusement l'apport des tests de détection de la production d'IFN-γ pour le diagnostic de la TBUG. Néanmoins, la Haute Autorité de santé (HAS) et l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) reconnaissent que les IGRA peuvent s'avérer utiles pour le diagnostic des tuberculoses extrapulmonaires [15, 16].

Physiopathologie : tuberculose latente et tuberculose maladie

La contamination par les bactéries du complexe *tuberculosis* peut se faire par voie respiratoire, principal mode de transmission, mais aussi par voie digestive ou par inoculation. La contamination aérienne est secondaire à l'inhalation de microgouttelettes ne contenant que quelques bacilles. La petite taille des microgouttelettes leur permet d'atteindre les alvéoles pulmonaires, où les bacilles sont phagocytés par des macrophages immatures, à l'intérieur desquels ils se multiplient. La lyse des macrophages

> **Attention**
>
> L'IDR et les tests de détection de l'IFN-γ ne permettent ni d'affirmer ni d'éliminer une tuberculose maladie. Le résultat du test n'est qu'un argument en faveur ou en défaveur de ce diagnostic.
> La sensibilité et la spécificité des tests de détection de l'IFN-γ sont meilleures que celles de l'IDR.

libère de nouveaux bacilles, phagocytés à leur tour, permettant ainsi la poursuite du cycle intracellulaire de multiplication bactérienne. Les macrophages infectés permettent la dissémination des bacilles au reste de l'organisme hôte par voie lymphatique et sanguine.

Après cinq à sept semaines, l'organisme acquiert une résistance médiée par l'immunité cellulaire. Ce mécanisme inflammatoire local, organisé sous forme de lésions granulomateuses, entraîne une destruction tissulaire (nécrose caséeuse) au niveau des zones infectées. Ainsi, l'organisme détruit ses propres tissus afin de contrôler la multiplication bactérienne. Quelques bacilles survivent dans le milieu extracellulaire, au sein de la nécrose caséeuse, mais leur multiplication est limitée par l'acidité locale, les conditions anoxiques et la présence de nombreuses enzymes libérées par les cellules lysées. L'évolution de ces lésions initiales varie d'un individu à l'autre, pour des raisons mal connues. Chez la majorité des personnes infectées (environ 90 %), l'infection est totalement contrôlée, les lésions caséeuses sont entourées d'une capsule fibreuse et se calcifient partiellement. Chez d'autres personnes, les lésions caséeuses se liquéfient et permettent la dissémination des bacilles. Enfin, dans de rares cas, elles restent relativement stables et partiellement contrôlées, avec persistance dans le milieu extracellulaire de bacilles à métabolisme ralenti. Ainsi, un contrôle correct de la multiplication bactérienne, sans dommage tissulaire excessif, permet une relative stabilisation des lésions. Si, au contraire, l'organisme ne peut contrôler la multiplication bactérienne, les lésions et la destruction tissulaire s'étendent rapidement, conduisant au décès de l'individu en l'absence de traitement. Enfin, un contrôle partiel de l'infection aboutit à une extension lente des lésions et à la chronicisation de la maladie.

L'évolution dépend du niveau d'immunité du sujet. L'infection initiale peut ainsi rester sous le contrôle du système immunitaire (infection tuberculeuse latente) ou évoluer sous forme de maladie, chez environ 10 % des sujets (tuberculose maladie).

Immunodépression et infection tuberculeuse

Toute immunodépression augmente le risque de passage d'une tuberculose latente à une tuberculose maladie. Ainsi, un patient traité au long cours par corticoïdes a cinq fois plus de risque de développer une tuberculose maladie qu'un sujet sain, jusqu'à 25 fois plus de risque s'il reçoit un traitement par anti-*tumor necrosis factor* (anti-TNF) et jusqu'à 170 fois plus de risque s'il est infecté par le VIH à un stade évolué (stade sida) [17, 18]. Par ailleurs, la co-infection par le VIH, a fortiori lorsque le taux de lymphocytes CD4 est bas, augmente la proportion des formes extrapulmonaires et la mortalité [19]. Ainsi, tout diagnostic de tuberculose doit faire réaliser une sérologie VIH.

■ Tuberculose urinaire

Pathogénie

À partir des lésions primitives, pulmonaires dans la majorité des cas, les bacilles se disséminent jusqu'aux reins par voie hématogène, où ils forment de multiples foyers corticaux, souvent bilatéraux [20]. Secondairement, l'infection se propage par voie urinaire descendante, avec extension à la médullaire rénale, aux papilles et aux calices, puis aux voies excrétrices. L'hypothèse d'une propagation lymphatique concomitante reste controversée. Certaines équipes ont même évoqué la possibilité d'une atteinte rénale initialement unilatérale, puis d'une atteinte vésico-urétérale se compliquant d'un reflux des urines infectées vers le rein controlatéral [21]. La réponse immunitaire du patient et la multiplication bactérienne sont à l'origine de la destruction tissulaire, des lésions granulomateuses, puis des lésions fibrosantes inflammatoires et parfois de calcifications.

L'atteinte de la fonction rénale peut être secondaire à une atteinte obstructive d'aval, à des lésions parenchymateuses macroscopiques destructrices (abcès, calcifications) ou, plus rarement, à des lésions microscopiques. Dans ce cas, l'examen histologique montre fréquemment une néphrite interstitielle chronique avec granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires ou, plus rarement, une atteinte glomérulaire amyloïde [22, 23].

Mode de contamination particulier, l'instillation endovésicale de BCG est actuellement le traitement adjuvant des tumeurs urothéliales de vessie n'infiltrant pas le muscle et à risque élevé de récidive et de progression (tumeur de haut grade, carcinome in situ ou T1 récidivante) [24–27]. Les bacilles activent l'immunité innée et initient l'immunité spécifique, potentialisant ainsi la réponse immune à l'encontre des cellules néoplasiques [28]. Les effets secondaires les plus fréquents sont bénins (irritation vésicale, fièvre, malaise). Dans moins de 5 % des cas, l'instillation endovésicale de BCG se complique d'une infection tuberculeuse systémique. Celle-ci peut être disséminée (miliaire tuberculeuse) dans environ un tiers des cas, localisée aux voies urinaires et/ou aux organes génitaux chez l'homme dans un quart des cas, ou limitée à un organe extra-urogénital [29, 30]. Afin de diminuer le risque d'infection tuberculeuse, le traitement doit être réalisé à distance de la résection trans-urétrale de vessie (minimum deux semaines) et elle est contre-indiquée si le patient présente une hématurie macroscopique ou si la cathétérisation urétrale est traumatique [27, 31].

Tableau clinique

La tuberculose urinaire peut être soit isolée, soit associée à une infection tuberculeuse disséminée.

Dans le deuxième cas, elle est souvent au second plan et de découverte fortuite. L'atteinte urinaire associée à d'autres localisations est peu décrite dans la littérature car souvent négligée face à des localisations cliniquement plus parlantes.

Les formes urinaires isolées sont d'évolution souvent lente et insidieuse. Les symptômes, aspécifiques, signent alors un stade avancé de l'infection. Les patients présentent le plus souvent un tableau de cystite chronique ou à répétition, se plaignant d'urgenturies et/ou de pollakiurie (4 à 88 % des patients selon les séries). Les douleurs lombaires (33 à 46 %), qui orientent vers une dilatation pyélocalicielle compliquant une sténose urétérale, et l'hématurie macroscopique (10 à 57 %) sont plus rares [11, 32–34].

L'altération de l'état général et la fièvre, qui accompagnent classiquement l'infection tuberculeuse, peuvent être absentes ou modérées en l'absence d'atteinte extra-urogénitale. La fièvre, notamment, est retrouvée chez moins d'un quart des patients [11, 32–35].

Chez les patients infectés par le VIH, l'atteinte rénale s'accompagne rarement de signes fonctionnels urinaires, mais fréquemment de fièvre et d'une atteinte disséminée (62 %) [5].

Une forme particulière est l'atteinte rénale parenchymateuse microscopique chronique avec altération progressive de la fonction rénale.

Examens microbiologiques

Pour augmenter sa sensibilité, l'examen bactériologique des urines doit être réalisé sur la totalité des premières urines du matin, trois à cinq jours consécutifs [9]. Des anomalies du sédiment urinaire sont retrouvées chez plus de 90 % des patients : leucocyturie (22 à 73 % des patients) et hématurie microscopique (12 à 61 %) [11, 12, 33, 34]. Une surinfection à germes uropathogènes (principalement *Escherichia coli*) est présente chez environ 20 %

des patients [9]. La recherche de BAAR à l'examen direct des urines est un examen peu sensible (25 à 37 %) mais spécifique (97 %), bien que pouvant exceptionnellement résulter de la colonisation des voies urinaires par des mycobactéries non pathogènes ou d'une infection par des mycobactéries atypiques [4, 11, 33, 36]. La culture spécifique sur milieu de Lowenstein-Jensen ou en milieu liquide est positive chez 5 à 90 % des patients ayant une atteinte rénale, ces variations mettant en évidence l'hétérogénéité des études [4, 5, 11, 12, 34].

Plusieurs techniques de biologie moléculaire sur les urines, reposant sur la réalisation d'une PCR, sont disponibles, avec une sensibilité (81 à 96 %) et une spécificité (98 à 99 %) variables, dépendant de la richesse bacillaire de l'échantillon et de la présence d'inhibiteurs de l'amplification (présents dans environ 10 % des prélèvements) [4, 9, 36]. Bien que l'intérêt diagnostique de ces techniques soit soulevé par plusieurs études [35, 37], leur utilisation en routine reste insuffisamment évaluée et donc non recommandée en France pour détecter la présence de mycobactéries sur des prélèvements dont l'examen direct est négatif [10, 38].

> *Point fort*
>
> Toute suspicion d'infection tuberculeuse nécessite la réalisation de prélèvements bactériologiques spécifiques avec examen direct et culture pour recherche de mycobactéries.
> Tout diagnostic de tuberculose doit faire réaliser une sérologie VIH (après accord du patient).

Imagerie

Le bilan des atteintes morphologiques nécessite la réalisation d'une imagerie adaptée. L'uroscanner est aujourd'hui l'examen de référence pour le diagnostic des atteintes des voies urinaires [5], même si l'urographie intraveineuse garde encore une place en cas d'indisponibilité du scanner. L'urographie par résonance magnétique (uro-IRM) est un examen sensible, mais peu évalué et n'est donc pas recommandé en première intention [9]. L'échographie permet l'exploration rénale et vésicale, mais est insuffisamment sensible pour l'exploration des uretères : elle ne retrouve des anomalies que dans 59 % des tuberculoses urinaires [5], contrairement à l'uroscanner qui montre une atteinte urinaire dans près de 90 % des cas [5, 21].

Il n'existe pas de recommandation spécifique concernant l'utilisation des examens radiologiques dans la prise en charge de la TBUG [39, 40].

Quelle que soit la localisation extrapulmonaire de l'infection, la recherche d'une atteinte pulmonaire concomitante est indispensable.

Atteinte rénale

La tuberculose urinaire peut prendre plusieurs formes radiologiques conduisant parfois à la destruction rénale. Les atteintes rénales sont principalement représentées par des lésions aspécifiques telles qu'une dilatation des cavités pyélocalicielles secondaire à des sténoses urétérales étagées (Fig. 1, 2) ou un abcès, voire une pyonéphrose en cas de multiplication bactérienne locale intense.

En revanche, la présence de calcifications parenchymateuses (retrouvées chez 3 à 23 % des patients) (Fig. 3), la rétraction intrahilaire du bassinet (Fig. 2) et/ou l'érosion calicielle (Fig. 4) sont très évocatrices d'une origine tuberculeuse.

Atteinte urétérale

Les sténoses étagées urétérales, préférentiellement situées à la jonction urétérovésicale, sont secondaires aux lésions inflammatoires initiales des voies excrétrices urinaires (ulcérations et végétations muqueuses) [42]. Ces sténoses, décrites chez 26 à 60 % des patients, ont comme principale complication l'urétérohydronéphrose.

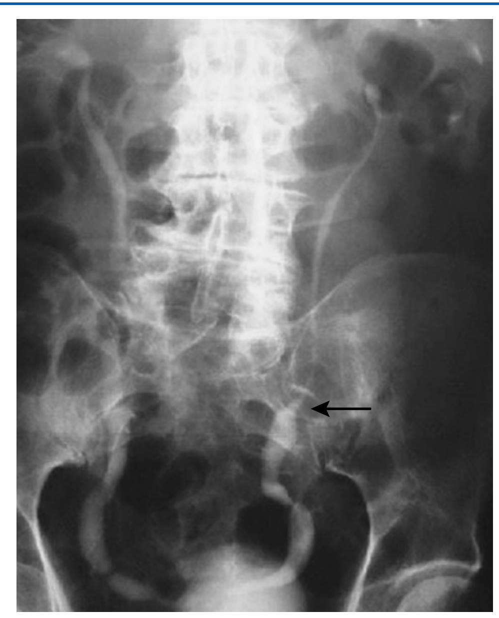


Figure 1. Urographie intraveineuse : sténoses urétérales étagées (flèche).



Figure 2. Opacification par une néphrostomie : sténose urétérale gauche et rétraction intrahilaire du bassinet (flèches).

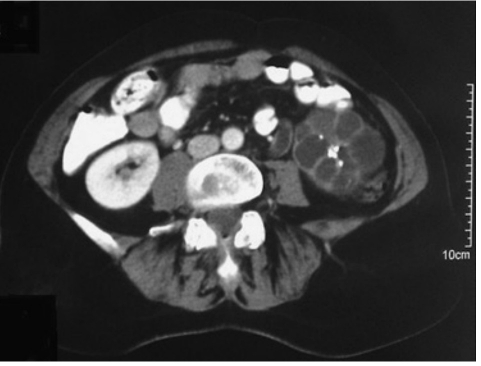


Figure 3. Coloscanner : destruction du parenchyme rénal gauche, dilatation calicielle et présence de plusieurs calcifications rénales.



Figure 4. Urographie intraveineuse : érosion du calice inférieur (d'après [41]).

Atteinte vésicale

Les lésions vésicales ont initialement un aspect pseudotumoral, puis évoluent vers une sclérose vésicale (21 à 60 %) (Fig. 3), avec ou sans calcification parenchymateuse, qui se complique d'une diminution franche de la capacité vésicale [7, 11, 21, 43, 44].

Examens diagnostiques invasifs

En l'absence de documentation bactériologique sur les prélèvements urinaires, des examens invasifs comme la cystoscopie et la biopsie rénale doivent être discutés. Les biopsies vésicales sont utiles lors de la découverte de lésions suspectes (plages érythémateuses vésicales aspécifiques, lésions bourgeonnantes) à la cystoscopie.

L'origine tuberculeuse n'est souvent évoquée qu'après réception des résultats histologiques qui retrouvent classiquement des granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires avec ou sans nécrose caséeuse, très évocateurs d'infection à mycobactéries, a fortiori en présence de BAAR [10]. En pratique, en l'absence de suspicion d'infection tuberculeuse préalable au geste, le matériel prélevé est rarement adressé au service de bactériologie. Il est donc nécessaire que le chirurgien soit sensibilisé à cette hypothèse diagnostique, afin de pouvoir réaliser les prélèvements nécessaires à la recherche spécifique de *M. tuberculosis*.

> *“ Conduite à tenir*
>
> Bilan diagnostique initial en cas de suspicion de tuberculose urinaire :
> - bilan biologique : numération formule sanguine (NFS), protéine C-réactive (CRP), ionogramme sanguin, créatinine, transaminases, gamma glutamyl-transpeptidases (GGT), phosphatases alcalines, bilirubine ;
> - recherche de mycobactéries dans les urines (premières urines du matin, 3 à 5 jours) ;
> - examen cytobactériologique des urines (ECBU) standard ;
> - uroscanner avec coupes coronales ;
> - radiographie pulmonaire.
>
> Les autres explorations radiologiques ou endoscopiques sont à discuter en fonction des résultats de ce premier bilan.

Traitement

Traitement médical




Le traitement de première intention est médical et identique à celui de la tuberculose pulmonaire. Il comporte une quadrithérapie initiale comprenant l'isoniazide (4–5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j), l'éthambutol (15–20 mg/kg/j) et le pyrazinamide (20–25 mg/kg/j) pendant deux mois, suivie d'une bithérapie par rifampicine et isoniazide pendant quatre mois [9, 45, 46] (Tableau 1).

Dans le cas particulier d'une infection à *M. bovis*, notamment secondaire à l'instillation endovésicale de BCG, le traitement ne comprendra qu'une trithérapie par isoniazide, rifampicine et éthambutol pendant deux mois, suivie d'une bithérapie par isoniazide et rifampicine pendant sept mois [45, 46]. En effet, *M. bovis* présente une résistance naturelle au pyrazinamide.

L'utilisation des corticoïdes n'est pas recommandée [9, 45, 47], mais est discutée par certaines équipes en cas d'aggravation ou en l'absence d'amélioration des sténoses urétérales après quelques semaines d'antibiothérapie. Les différentes études n'ont cependant pas montré de bénéfice de la corticothérapie par rapport au traitement endoscopique [45]. Si l'introduction des corticoïdes est décidée, l'adaptation de la posologie doit prendre en compte l'effet inducteur de la rifampicine (accélération du métabolisme et diminution des concentrations plasmatiques).



Enfin, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire, et tout patient atteint de tuberculose doit bénéficier d'un dépistage de l'infection par le VIH.

> *“ Mise au point*
>
> Règles de prescription du traitement antituberculeux :
> - bilan initial préthérapeutique : NFS, créatinine, transaminases, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine, natrémie, uricémie, examen ophtalmologique avec vision des couleurs, test de grossesse si patiente en âge de procréer ;
> - traitement en prise quotidienne unique, idéalement à jeun. En cas de mauvaise tolérance digestive, il est possible de prendre le traitement antituberculeux pendant un repas léger ou une collation ;
> - utilisation préférentielle de comprimés combinés d'antituberculeux (Rifinah®, Rifater®) ;
> - éducation thérapeutique :
>   - insister sur l'importance de poursuivre le traitement même après la résolution des symptômes, et sur le risque de rechute en cas de traitement incomplet, ainsi que sur la nécessité de prendre tous les comprimés (et ne jamais sélectionner certains comprimés aux dépens d'autres),
>   - prévenir de la coloration orangée des urines et des larmes (contre-indication au port de lentilles de contact),
>   - informer sur les effets secondaires possibles et la nécessité de consulter en cas d'apparition de symptômes ;
> - contrôle de l'observance : coloration orangée des urines sous rifampicine, possibilité de surveiller l'apparition (habituelle) d'une hyperuricémie sous pyrazinamide ;
> - surveillance des effets secondaires : clinique (arthralgies, éruption cutanée, etc.), biologique (en fonction du bilan initial et du terrain ; contrôle des transaminases systématique et au minimum à j7, j14, j30, puis tous les deux mois), examen ophtalmologique avec vision des couleurs (à un et deux mois sous éthambutol) ;
> - précautions particulières en cas de grossesse, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatocellulaire.

Tableau 1.
Effets secondaires, précautions d'emploi et surveillance des antituberculeux de première ligne.

Molécule	Effets secondaires	Contre-indications	Précautions d'emploi	Surveillance
Isoniazide	- Neuropathie périphérique, encéphalopathie, comitialité - Hépatotoxicité (fréquente) : cytolyse hépatique - Réaction d'hypersensibilité cutanée - Syndrome *lupus-like* - Arthralgies	- Hépatopathie sévère (ictère) - Autorisé pendant la grossesse	- Chez les sujets à risque de neuropathie (femme enceinte ou allaitante, intoxication alcoolique, dénutrition, hépatopathie chronique, insuffisance rénale, diabète, infection par le VIH) : prescription de pyridoxine (vitamine B_6) 10 à 50 mg/j - Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 30 ml/min	Transaminases
Rifampicine	- Intolérance digestive - Hépatotoxicité (fréquente, dose-dépendante, potentialise l'hépatotoxicité de l'isoniazide) : cytolyse hépatique, ictère - Réaction immunoallergique : anémie, thrombopénie, néphropathie, hépatopathie - Coloration orangée des fluides corporels (larmes, urines, salive, expectorations, sperme)	- Hépatopathie sévère (ictère) - Autorisé pendant la grossesse	- Privilégier la prise 30 minutes avant les repas (meilleure absorption) [a] - Interactions médicamenteuses avec risque de sous-dosage (car inducteur enzymatique) : anti-infectieux (antirétroviraux, antifongiques, doxycycline, macrolides, atovaquone), traitements hormonaux (contraception), corticostéroïdes, antivitamines K, anticonvulsivants, benzodiazépines, traitements cardiovasculaires, sulfamides hypoglycémiants - Avant l'accouchement (dernier mois) : supplémentation en vitamine K (car risque hémorragique)	Transaminases
Éthambutol	- Névrite optique (dose-dépendante, rare, réversible si l'éthambutol est arrêté à un stade précoce) - Réaction cutanée - Neuropathie périphérique - Hépatotoxicité (extrêmement rare)	- Névrite optique - Autorisé pendant la grossesse	- Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 30 ml/min	Suivi ophtalmologique (vision des couleurs, acuité visuelle)
Pyrazinamide	- Intolérance digestive - Hépatotoxicité grave (rare), cytolyse hépatique modérée (plus fréquente) - Hyperuricémie (fréquemment asymptomatique), crise de goutte (rare) - Arthralgies prédominant aux épaules - Anémie sidéroblastique (rare) - Photosensibilité (rare)	- Hépatotopathie sévère (ictère) - Porphyrie - Autorisé pendant la grossesse [b]	- Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 30 ml/min	Transaminases

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.
[a] En l'absence de preuve d'échec clinique en cas de prise alimentaire concomitante et devant l'amélioration de la tolérance digestive lors de la prise pendant les repas, la prise à jeun de la rifampicine n'est pas obligatoire (recommandations de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]). En cas de prise alimentaire concomitante, il faudra privilégier une collation légère.
[b] Le pyrazinamide était antérieurement contre-indiqué pendant la grossesse. En l'absence d'effet tératogène constaté en pratique clinique, la prescription de pyrazinamide est actuellement autorisée pendant la grossesse (recommandations de l'OMS).

Traitement invasif

Le recours au traitement chirurgical varie de 26 à 91 % selon les études [11, 32, 33, 34, 48].

Traitement endoscopique

Les interventions endo-urologiques telles que le drainage des cavités rénales par endoprothèse urétérale ou néphrostomie percutanée peuvent être effectuées au stade précoce de la maladie, afin de prévenir la dysfonction rénale secondaire aux sténoses urétérales [49, 50].

À un stade séquellaire, ces techniques, ainsi que la dilatation urétérale sont discutées en présence de sténoses urétérales étagées réfractaires au traitement médical, mais les résultats sont médiocres.

Traitement chirurgical

Suivant les recommandations européennes, la néphrectomie est discutée en urgence pour les pyonéphroses compliquées de sepsis sévère ou de choc septique non contrôlé par l'antibiothérapie et le traitement symptomatique. À distance, elle peut être discutée en cas de :

- rein non fonctionnel (avec ou sans calcifications) ;
- atteinte rénale étendue compliquée d'une hypertension artérielle ou d'une obstruction sous-jonctionnelle ;
- coexistence d'une lésion néoplasique rénale [9].

Différentes techniques chirurgicales sont possibles : chirurgie conventionnelle ou laparoscopique, abord intra- ou extrapéritonéal. La néphro-urétérectomie rétropéritonéale laparoscopique n'est envisageable qu'en cas de rein non fonctionnel sans pyonéphrose associée [51].

Enfin, la chirurgie reconstructrice concerne les atteintes vésicales avancées et est essentiellement représentée par l'entérocystoplastie d'agrandissement et la néovessie, indiquées dans le traitement de la sclérose vésicale lorsque la capacité vésicale est très diminuée (< 100 ml) [52, 53]. Elle ne doit être effectuée qu'à froid, après un traitement médical adapté [52].

Évolution et séquelles

Les séquelles dépendent de l'atteinte initiale. La destruction du parenchyme rénal peut aboutir à une insuffisance rénale chronique (jusqu'à 32 % des patients en fonction des études) et/ou à une hypertension artérielle réfractaire au traitement médicamenteux. Selon les études, jusqu'à 72 % des patients présentent au moins un rein non fonctionnel. La sclérose vésicale rétractile (jusqu'à 52 % des patients) se présente d'abord comme une gêne fonctionnelle à type d'urgenturies et d'incontinence urinaire, mais peut aussi provoquer un reflux urétéral chronique à

Mise au point

Mesures associées à la prise en charge d'une tuberculose urogénitale :
- dépistage de l'infection par le VIH : sérologie (après accord du patient) ;
- recherche d'une atteinte pulmonaire concomitante ou antérieure : radiographie pulmonaire ou scanner thoracique. Toute suspicion de tuberculose pulmonaire (présence de symptômes respiratoires ou d'anomalies radiologiques) doit conduire à l'isolement respiratoire du patient ;
- déclaration obligatoire auprès de l'agence régionale de santé (formulaire Cerfa de déclaration obligatoire) ;
- prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale (affection de longue durée [ALD] n° 29) ;
- prise en charge globale du patient : prise en charge sociale, renutrition.

Point fort

Le traitement endoscopique des sténoses urétérales est à privilégier à la phase initiale de l'infection tuberculeuse, en association avec le traitement médical.

l'origine d'une destruction du parenchyme rénal [32]. Le dépistage précoce de ces complications nécessite la surveillance régulière de la fonction rénale et la réalisation répétée d'imagerie, dont la fréquence n'est pas codifiée.

Tuberculose génitale de l'homme

Pathogénie

Chez l'homme, l'atteinte génitale peut se faire par extension d'une localisation urinaire par voie canalaire rétrograde ou par voie hématogène à partir d'un foyer à distance, notamment pulmonaire, de la même façon que pour l'atteinte des voies urinaires. La transmission directe par inoculation au niveau de la verge est exceptionnelle [53]. Les localisations génitales isolées sont donc possibles mais restent rares. Ainsi, elles représentent moins de 5 % des TBUG de l'homme [54, 55].

Tableau clinique

L'atteinte épididymaire est la plus fréquente [56, 57]. Elle se présente sous forme d'une épididymite réfractaire à une antibiothérapie classique, qui se chronicise avec l'apparition d'un nodule froid, dont la principale complication est l'obstruction du canal épididymaire. Les principaux symptômes sont l'augmentation du volume scrotal et la douleur scrotale à la palpation. L'épididyme est induré et douloureux. Il n'existe aucun autre signe en l'absence d'une autre localisation tuberculeuse, d'où la difficulté diagnostique. Certains auteurs rapportent une présentation initiale similaire à celle d'une tumeur testiculaire. Dans sa forme compliquée, la fonte caséeuse du testicule peut être mise en évidence par une fistule scrotocutanée [8].

Le diagnostic clinique de l'atteinte prostatique est difficile car aucun symptôme n'est spécifique. Une dysurie et/ou une urgenturie peuvent être présentes. Le toucher rectal retrouve une prostate augmentée de volume. Le tableau est simplement évocateur d'une prostatite chronique. Dans la majorité des cas, la découverte est fortuite.

Les atteintes tuberculeuses de la verge sont exceptionnelles et se présentent principalement sous forme d'une ou plusieurs lésions ulcérées, rarement nodulaires, parfois associées à des adénopathies satellites [53, 58].

Les atteintes testiculaires et prostatiques s'accompagnent plus fréquemment de localisations urinaires que les formes épididymaires et péniennes, classiquement isolées [9, 53, 59].

Point fort

En cas de tuberculose génitale chez l'homme, la recherche d'une atteinte urinaire associée est nécessaire.

Examens microbiologiques

Comme pour les tuberculoses urinaires, le principal examen bactériologique est la recherche de mycobactéries dans les urines. La spermoculture peut être utile mais reste peu évaluée dans cette indication [4]. Les anomalies retrouvées telles que la diminution du volume de l'éjacula, la leucospermie ou l'oligospermie sont aspécifiques [54].

Imagerie

L'échographie est l'examen de choix pour l'exploration scrotale malgré l'absence de spécificité des anomalies retrouvées. Elle met en évidence un épididyme augmenté de volume, hétérogène, et retrouve parfois une hydrocèle associée. L'examen testiculaire met en évidence des zones hypoéchogènes homogènes au sein du testicule (Fig. 5).

Le scanner peut montrer des atteintes prostatiques et testiculaires, mais reste peu sensible et très peu spécifique (Fig. 6) :

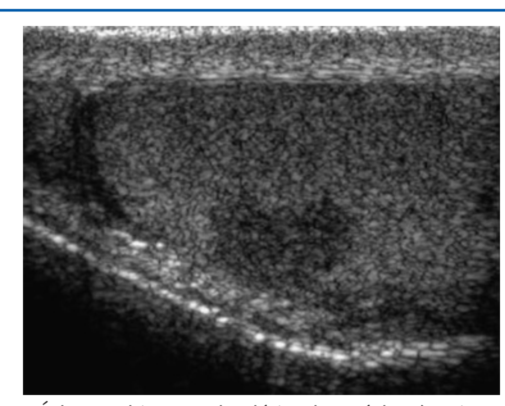


Figure 5. Échographie scrotale : lésion hypoéchogène intratesticulaire (d'après [41]).



Figure 6. Scanner pelvien avec injection de produit de contraste : lésion hypodense à gauche de la prostate (flèche) (d'après [41]).

il permet de mettre en évidence des zones hypodenses plus ou moins associées à des calcifications intraprostatiques.

Plus récemment, l'IRM prostatique a montré un intérêt dans le diagnostic de la prostatite tuberculeuse. Très utilisée aujourd'hui dans le diagnostic du cancer de prostate, une étude récente a permis de mettre en évidence les caractéristiques de la tuberculose prostatique et de distinguer l'atteinte diffuse du nodule. Ce dernier apparaît en hyposignal T2 et prend légèrement le contraste après injection de gadolinium. Les analyses spectrophotométriques sont aussi encourageantes mais nécessitent la réalisation d'autres études avant de pouvoir être utilisées en routine [60].

Examens diagnostiques invasifs

L'orchidectomie et l'épididymectomie sont souvent réalisées à visée diagnostique. Ce n'est qu'à l'analyse anatomopathologique, devant la présence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires, que le diagnostic de tuberculose est évoqué.

De même, la biopsie de prostate n'ayant comme indication que la suspicion de cancer, elle ne fait pas partie des examens diagnostiques de la tuberculose prostatique, et ce d'autant plus qu'il existe un risque de fistule prostatorectale en cas d'infection prostatique. La découverte de granulomes au sein des biopsies fait secondairement évoquer le diagnostic.

Traitement médical et chirurgical

Le traitement médical est le même que pour les formes pulmonaires ou urinaires et comprend une quadrithérapie, puis une bithérapie pour une durée totale de six mois. Il n'y a pas d'indication à une corticothérapie. La prise en charge chirurgicale n'est pas consensuelle, mais un geste peut se discuter en cas de fistule ou de fonte purulente du testicule.

Évolution et séquelles

La principale séquelle de l'atteinte génitale est la stérilité, qui est majoritairement excrétoire, par obstruction des voies séminales, ou plus rarement sécrétoire, secondaire à la fonte testiculaire bilatérale [61].

■ Tuberculose génitale de la femme

Pathogénie

Chez la femme, l'atteinte génitale se fait presque exclusivement par voie hématogène. Elle est indépendante de l'atteinte urinaire et donc plus fréquemment isolée. L'extension d'une tuberculose péritonéale ou digestive par continuité est rare. La transmission sexuelle est exceptionnelle, comme le confirment de rares cas rapportés dans la littérature [58, 62]. D'après les données historiques, fondées sur les atteintes cliniques et radiologiques, l'infection tuberculeuse touche principalement les trompes de Fallope, puis l'endomètre, et plus rarement les ovaires, le col utérin, voire exceptionnellement le vagin [4, 9, 63]. L'atteinte tubaire est souvent bilatérale mais asymétrique [64].

Tableau clinique

Il s'agit d'une maladie de la femme jeune en âge de procréer. Dans les zones d'endémie tuberculeuse et lorsque le système de santé le permet, les trois quarts des cas de tuberculose génitale de la femme sont diagnostiqués dans le cadre d'un bilan d'infertilité, primaire ou secondaire [65, 66]. En fonction de la zone géographique, une tuberculose génitale est diagnostiquée chez 1 à 21 % des femmes bénéficiant d'un bilan d'infertilité [4, 67]. L'infection est alors la plupart du temps asymptomatique ou paucisymptomatique. Lorsqu'elle est parlante cliniquement, la tuberculose génitale de la femme se présente souvent comme une salpingite chronique, c'est-à-dire un tableau de douleurs abdominales subaiguës faisant découvrir une masse annexielle fréquemment associée à une ascite peu abondante. Les anomalies du cycle menstruel ne sont présentes que dans 15 à 30 % des cas [65, 68, 69]. Une altération de l'état général et une fièvre souvent fluctuante peuvent être associées mais ne sont pas systématiques [65, 68, 70].

Devant cette présentation aspécifique, une origine néoplasique (cancer de l'ovaire ou de l'endomètre, plus rarement vulvaire ou vaginal) ou une infection à germes pyogènes « classiques » (abcès pelvien ou péritonéal) est souvent évoquée en première intention, retardant d'autant plus le diagnostic qu'en l'absence de suspicion, les examens bactériologiques spécifiques à la recherche de *M. tuberculosis* ne sont pas réalisés.

Examens microbiologiques

L'infection tuberculeuse génitale est paucibacillaire, et il est donc difficile d'obtenir une documentation bactériologique. Ainsi, il n'existe pas d'examen de référence ayant à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité, permettant d'évaluer avec fiabilité les autres examens diagnostiques. En outre, la très grande majorité des études récentes proviennent de zones d'endémie tuberculeuse (Inde, Moyen-Orient, Afrique du Sud) et concernent des patientes prises en charge pour infertilité. Il n'existe que peu, voire pas de données pour les pays européens ou d'Amérique du Nord. Par conséquent, elles sont à prendre avec précaution, et la transposition des données de la littérature aux patientes rencontrées en France est donc difficile.

L'examen direct des prélèvements (leucorrhées, menstrues, biopsies endométriales, liquide d'ascite, prélèvements génitaux ou péritonéaux peropératoires) à la recherche de BAAR est souvent négatif, de même que les cultures. Leurs sensibilités respectives sont globalement estimées à moins de 5 % et moins de 10 % [71]. La culture reste cependant le seul examen diagnostique de certitude et permet en outre d'évaluer la sensibilité de la souche aux antituberculeux [68, 72].

La biologie moléculaire est un outil intéressant, probablement plus sensible que la bactériologie standard. Elle est utilisée en routine dans certaines zones d'endémie, notamment en Inde. À l'inverse, en France, les techniques utilisées ne sont ni standardisées ni disponibles dans tous les laboratoires. Les biopsies endométriales et tubaires semblent les prélèvements les plus rentables, supérieures aux prélèvements du liquide péritonéal et aux aspirations endométriales [71, 73–75].

Cependant, la majorité des études évaluent la sensibilité de la PCR sur les biopsies endométriales à moins de 60 %, ce qui reste nettement insuffisant. La spécificité est estimée à environ 90 %, les faux positifs étant alors attribués à des problèmes techniques (contamination) ou à des formes latentes ou guéries (bacilles morts) [68, 71, 76]. Pour certaines équipes, la biologie moléculaire est un outil primordial, qui permet de diagnostiquer l'infection à un stade précoce.

Devant les difficultés diagnostiques et l'importance d'une documentation bactériologique, il est nécessaire d'obtenir l'ensemble des prélèvements techniquement réalisables. Les études montrent en effet que la multiplication des prélèvements augmente la probabilité de réussir à isoler la souche de *M. tuberculosis*.

La recherche de mycobactéries dans les urines n'est positive qu'en cas d'atteinte urinaire associée, rare, mais qui doit être systématiquement recherchée.

Imagerie

Atteinte tubaire et ovarienne

Au niveau tubaire, certaines anomalies sont très évocatrices d'une origine tuberculeuse : trompe rigide en « tuyau de pipe » ou boursouflée, sténoses étagées en « chapelet », images pseudodiverticulaires ou oblitération à la jonction isthmo-ampullaire, calcifications tubaires. Plus fréquemment, les images sont moins spécifiques et ne montrent qu'un hydrosalpinx ou une obstruction uni- ou bilatérale.

Les différentes techniques d'imagerie peuvent montrer une masse annexielle uni- ou bilatérale, solide, hétérogène, associée à des lésions calcifiées parfois disséminées. Lors de la réalisation d'un scanner ou d'une IRM, le rehaussement périphérique d'une masse annexielle après injection de produit de contraste est en faveur d'une origine infectieuse, notamment tuberculeuse, plutôt que d'une néoplasie.

Atteinte utérine

L'endomètre peut être aminci et irrégulier. En fonction de leur localisation, les synéchies forment des images utérines pseudo-malformatives (utérus en « T » ou pseudo-unicorne) ou peuvent limiter la progression du produit de contraste au canal cervical ou à la partie basse de l'isthme. L'échographie retrouve des zones hyperéchogènes. Lors d'une hystérosalpingographie, l'injection de produit de contraste peut retrouver des irrégularités, des lacunes ou des diverticules de la paroi utérine.

Atteinte ganglionnaire et péritonéale

Les adénopathies pelviennes peuvent être calcifiées, parfois regroupées en grappes. L'atteinte péritonéale peut être limitée à une ascite plus ou moins abondante, parfois limitée au cul-de-sac de Douglas. Les lésions peuvent être micronodulaires, parfois calcifiées, former des abcès ulcéronécrotiques contenant la nécrose caséeuse ou évoluer vers une fibrose.

Choix de l'imagerie

Aucune imagerie n'est suffisamment spécifique ou sensible pour affirmer le diagnostic ou l'éliminer formellement [64, 65, 68, 70, 77].

L'hystérosalpingographie est un examen encore fréquemment utilisé, même si, pour certaines équipes, il est contre-indiqué en cas de tuberculose évolutive, car à risque de dissémination pelvienne de l'infection.

L'échographie abdominopelvienne a l'avantage d'être un examen peu invasif et peu coûteux, mais reste opérateur-dépendant, alors même que la rareté de cette maladie est un frein à la grande expérience du radiologue.

Le scanner et, a fortiori, l'IRM permettent de mieux caractériser l'atteinte tissulaire. Cependant, aucune caractéristique radiologique n'est spécifique et ne peut formellement éliminer un diagnostic différentiel, notamment néoplasique.

Le TEP-scan est un examen encore peu évalué dans le bilan des formes extrapulmonaires de tuberculose. Afin d'éviter une fixation associée aux menstruations ou à l'ovulation, il doit être réalisé en période prémenstruelle. Comme les techniques d'imagerie précédentes, il n'est ni suffisamment sensible ni spécifique d'une origine tuberculeuse. Il peut montrer une fixation intense ou, plus rarement, modérée au niveau d'une masse annexielle ou utérine, de ganglions mésentériques ou pelviens, de l'épiploon ou du liquide d'ascite. Dans une étude indienne, le TEP-scan ne retrouvait aucune fixation anormale chez six des 17 patientes présentant une tuberculose génitale prouvée. Son manque de sensibilité et l'absence de spécificité n'en font pas un examen de choix, mais il a l'avantage de pouvoir détecter des localisations tuberculeuses extragénitales.

Examens diagnostiques invasifs

Les explorations endoscopiques ou chirurgicales, permettant la réalisation de biopsies, sont souvent nécessaires.

L'hystéroscopie peut mettre en évidence des adhésions intra-utérines, un amincissement ou des granulations endométriales, ou une obstruction tubaire [65].

Certaines anomalies visualisées par cœlioscopie et par laparotomie sont évocatrices d'une origine tuberculeuse, notamment de multiples granulations blanchâtres péritonéales et tubaires, un liquide d'aspect caséeux ou des sténoses étagées des trompes. Certaines anomalies sont moins évocatrices, comme l'aspect de salpingite chronique avec œdème du pavillon, l'hydrosalpinx, l'amincissement tubaire, les collections intratubaires, une masse tubo-ovarienne ou des adhésions dans le cul-de-sac de Douglas [68, 76].

Traitement médical et chirurgical

Comme pour les formes pulmonaires et urinaires, la quadrithérapie antituberculeuse, puis la bithérapie doivent être poursuivies pendant une durée totale de six mois [45].

L'antibiothérapie permet, dans la majorité des cas, d'éviter une prise en charge chirurgicale souvent délabrante, et dont le bénéfice sur la fertilité ou la résolution des symptômes est sujet à controverse. Elle peut néanmoins se discuter en cas de persistance d'une masse annexielle, d'une fistule, voire de douleurs pelviennes ou de métrorragies. Pour certaines équipes, l'adhésiolyse et la tubuloplastie gardent une place dans la prise en charge de l'infertilité.

Évolution et séquelles

Sous réserve d'une bonne observance, l'antibiothérapie est très efficace, elle permet de guérir l'infection chez la majorité des patientes et de réduire considérablement les symptômes. Le pronostic est classiquement plus défavorable en termes de fertilité, mais semble s'améliorer avec, d'une part, un diagnostic et un traitement plus précoces, grâce notamment aux techniques de biologie moléculaire et d'imagerie, et, d'autre part, les techniques modernes de procréation médicalement assistée. Selon certaines études récentes, environ la moitié des femmes consultant pour infertilité et chez qui une tuberculose génitale a été diagnostiquée et traitée obtiennent une grossesse [65, 76].

■ Conclusion

Les formes urinaires et génitales de la tuberculose ont pour principal point commun une évolution souvent insidieuse et destructrice, pouvant aboutir à des séquelles irréversibles, au premier rang desquelles se trouvent l'altération de la fonction rénale, les troubles mictionnels et l'infertilité. S'il est bien respecté, le traitement antituberculeux, simple et classique, est très efficace. En fonction des atteintes, la chirurgie et l'endoscopie restent parfois indispensables au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique.

Plus que le traitement, c'est le diagnostic précoce de l'infection qui reste aujourd'hui à améliorer, à la fois en zone d'endémie, de par le nombre de patients concernés, mais aussi en France où la rareté de ces localisations tuberculeuses en fait un diagnostic souvent méconnu et donc trop tardif. Un nodule épididymaire froid, des lésions rénales inflammatoires ou une infertilité d'étiologie inconnue doivent faire évoquer une tuberculose, a fortiori chez un

“ *Points essentiels*

- La tuberculose est une maladie en recrudescence et la forme urogénitale est une de ses principales localisations extrapulmonaires.
- La présentation clinique est paucisymptomatique et/ou aspécifique. Le diagnostic est donc évoqué sur un ensemble d'éléments cliniques et radiologiques.
- La certitude diagnostique nécessite la réalisation d'examens bactériologiques spécifiques à la recherche de mycobactéries.
- La recherche d'arguments histologiques et bactériologiques nécessite, dans certains cas, la réalisation de gestes invasifs (chirurgicaux ou endoscopiques).
- Le traitement médical repose sur une quadrithérapie par isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide, puis une bithérapie d'une durée totale de six mois.
- La chirurgie peut être proposée en association au traitement médical en cas de lésions majeures, parfois séquellaires, notamment urétérales, vésicales et génitales.

sujet immunodéprimé ou originaire d'une zone d'endémie tuberculeuse, et faire réaliser les examens bactériologiques spécifiques. Enfin, une atteinte génitale doit faire systématiquement rechercher une localisation urinaire de la tuberculose, de même que, chez l'homme, une atteinte urinaire doit faire réaliser un examen génital.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] World Health Organization. *Global tuberculosis report 2015*. Geneva: WHO; 2015.
[2] Aït Belghiti F, Che D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Epidemiol Hebdo* 2015;(9–10):175–271.
[3] European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015*. Stockholm: ECDC; 2015.
[4] Goldfarb DS, Saiman L. *Tuberculosis of the genitourinary tract. Tuberculosis*. New York: Little Brown and Co; 1996. p. 609–22.
[5] Wise GJ. Urinary tuberculosis: modern issues. *Curr Urol Rep* 2009;**10**:313–8.
[6] Medlar E, Spain D, Holliday R. Post-mortem compared with clinical diagnosis of genito-urinary tuberculosis in adult males. *J Urol* 1949;**61**:1078–88.
[7] Bentz RR, Dimcheff DG, Nemiroff MJ, Tsang A, Weg JG. The incidence of urine cultures positive for Mycobacterium tuberculosis in a general tuberculosis patient population. *Am Rev Respir Dis* 1975;**111**:647–50.
[8] Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000;**161**(4Pt1):1376–1395.
[9] Cek M, Lenk S, Naber KG, Bishop MC, Johansen TE, Botto H, et al. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *Eur Urol* 2005;**48**:353–62.
[10] Société de pneumologie de langue française. Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. *Rev Mal Respir* 2003;**20**:34–40.
[11] Altintepe L, Tonbul HZ, Ozbey I, Guney I, Odabas AR, Cetinkaya R, et al. Urinary tuberculosis: ten years' experience. *Ren Fail* 2005;**27**:657–61.
[12] Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine* 1974;**53**:377–90.
[13] Fan L, Chen Z, Hao X-H, Hu Z-Y, Xiao H-P. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;**65**:456–66.
[14] Azghay M, Bouchaud O, Mechaï F, Nicaise P, Fain O, Stirnemann J. Utility of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay in adult, pulmonary and extrapulmonary, active tuberculosis diagnosis. *Int J Infect Dis* 2016;**44**:25–30.
[15] Haute Autorité de santé. *Test de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses*. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
[16] European Centre for Disease Prevention and Control. *Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis*. Stockholm: ECDC; 2011.
[17] Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;**36**:1185–206.
[18] Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;**12**:1352–64.
[19] Naing C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AIBM. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung* 2013;**191**:27–34.
[20] Medlar EM. Cases of renal infection in pulmonary tuberculosis: evidence of healed tuberculous Lesions. *Am J Pathol* 1926;**2**, 401–14.15.
[21] Figueiredo AA, Lucon AM, Arvellos AN, Ramos COP, Toledo ACT, Falci Jr R, et al. A better understanding of urogenital tuberculosis pathophysiology based on radiological findings. *Eur J Radiol* 2010;**76**:246–57.
[22] Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;**12**:1307–14.
[23] Chugh KS, Datta BN, Singhal PC, Jain SK, Sakhuja V, Dash SC. Pattern of renal amyloidosis in Indian patients. *Postgrad Med J* 1981;**57**:31–5.
[24] Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;**168**:1964–70.
[25] Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011;**186**:2158–67.
[26] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Quintens H, et al. CCAFU Recommendations 2013: bladder carcinoma. *Prog Urol* 2013;**23**(Suppl. 2):S105–25.
[27] Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, et al. *Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS)*. In: EAU Guidelines; 2015.
[28] Alexandroff AB, Nicholson S, Patel PM, Jackson AM. Recent advances in bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in bladder cancer. *Immunotherapy* 2010;**2**:551–60.
[29] Steg A, Leleu C, Debré B, Boccon-Gibod L, Sicard D. Systemic bacillus Calmette-Guérin infection, « BCGitis », in patients treated by intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer. *Eur Urol* 1989;**16**:161–4.
[30] Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumbreras C, Tejido A, San Juan R, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;**93**:236–54.
[31] Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 2006;**175**:2004–10.
[32] Figueiredo AA, Lucon AM, Junior RF, Srougi M. Epidemiology of urogenital tuberculosis worldwide. *Int J Urol* 2008;**15**:827–32.
[33] Bennani S, Fekak H, Hafiani M, Debbagh A, El Moussaoui A, El Mrini M, et al. La tuberculose urogénitale. À propos de 109 cas. *Med Mal Infect* 1999;**29**:19–25.
[34] el Khader K, Lrhorfi MH, el Fassi J, Tazi K, Hachimi M, Lakrissa A. Urogenital tuberculosis. Experience in 10 years. *Prog Urol* 2001;**11**:62–7.
[35] Nakane K, Yasuda M, Deguchi T, Takahashi S, Tanaka K, Hayami H, et al. Nationwide survey of urogenital tuberculosis in Japan. *Int J Urol* 2014;**21**:1171–7.
[36] Lenk S, Schroeder J. Genitourinary tuberculosis. *Curr Opin Urol* 2001;**11**:93–8.
[37] Sharma N, Sharma V, Singh PR, Sailwal S, Kushwaha RS, Singh RK, et al. Diagnostic value of PCR in genitourinary tuberculosis. *Indian J Clin Biochem* 2013;**28**(3):305–8.
[38] Truffot-Pernot C, Veziris N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Rev Mal Respir* 2011;**28**:1034–47.
[39] Gokce G, Kilicarslan H, Ayan S, Tas F, Akar R, Kaya K, et al. Genitourinary tuberculosis: a review of 174 cases. *Scand J Infect Dis* 2002;**34**:338–40.
[40] Gokalp A, Gultekin EY, Ozdamar S. Genito-urinary tuberculosis: a review of 83 cases. *Br J Clin Pract* 1990;**44**:599–600.
[41] Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics* 2007;**27**:1255–73.
[42] Zissin R, Gayer G, Chowers M, Shapiro-Feinberg M, Kots E, Hertz M. Computerized tomography findings of abdominal tuberculosis: report of 19 cases. *Isr Med Assoc J* 2001;**3**:414–8.
[43] Mortier E, Pouchot J, Girard L, Boussougant Y, Vinceneux P. Assessment of urine analysis for the diagnosis of tuberculosis. *BMJ* 1996;**312**:27–8.
[44] Wang L-J, Wu C-F, Wong Y-C, Chuang CK, Chu S-H, Chen C-J. Imaging findings of urinary tuberculosis on excretory urography and computerized tomography. *J Urol* 2003;**169**:524–8.
[45] Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:603–62.
[46] Société de pneumologie de langue française. Traitement de la tuberculose-maladie. *Rev Mal Respir* 2003;**20**:45–51.
[47] World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: WHO Report 2010*. Geneva: WHO; 2010.
[48] Lee JY, Park HY, Park SY, Lee SW, Moon HS, Kim YT, et al. Clinical characteristics of genitourinary tuberculosis during a recent 10-year period in one center. *Korean J Urol* 2011;**52**:200–5.

[49] Shin KY, Park HJ, Lee JJ, Park HY, Woo YN, Lee TY. Role of early endourologic management of tuberculous ureteral strictures. *J Endourol* 2002;**16**:755–8.

[50] Goel A, Dalela D. Options in the management of tuberculous ureteric stricture. *Indian J Urol* 2008;**24**:376–81.

[51] Tian X, Wang M, Niu Y, Zhang J, Song L, Xing N. Retroperitoneal laparoscopic nephroureterectomy for tuberculous nonfunctioning kidneys: a single-center experience. *Int Braz J Urol* 2015;**41**:296–303.

[52] Bansal P, Bansal N. The surgical management of urogenital tuberculosis our experience and long-term follow-up. *Urol Ann* 2015;**7**:49–52.

[53] Venyo AK-G. Tuberculosis of the penis: a review of the literature. *Scientifica* 2015;**2015**:601624.

[54] Chandra S, Chandra H, Chauhan N, Gaur DS, Gupta H, Pathak VP, et al. Male genitourinary tuberculosis–13 years experience at a tertiary care center in India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012;**43**:364–9.

[55] Kulchavenya E, Khomyakov V. Male genital tuberculosis in Siberians. *World J Urol* 2006;**24**:74–8.

[56] García-Rodríguez JA, García Sánchez JE, Muñoz Bellido JL, Montes Martínez I, Rodríguez Hernández J, Fernández Gorostarzu J, et al. Genitourinary tuberculosis in Spain: review of 81 cases. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:557–61.

[57] Das P, Ahuja A, Gupta SD. Incidence, etiopathogenesis and pathological aspects of genitourinary tuberculosis in India: a journey revisited. *Indian J Urol* 2008;**24**:356–61.

[58] Angus BJ, Yates M, Conlon C, Byren I. Cutaneous tuberculosis of the penis and sexual transmission of tuberculosis confirmed by molecular typing. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:E132–4.

[59] Jacob JT, Nguyen TML, Ray SM. Male genital tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:335–42.

[60] Cheng Y, Huang L, Zhang X, Ji Q, Shen W. Multiparametric magnetic resonance imaging characteristics of prostate tuberculosis. *Korean J Radiol* 2015;**16**:846–52.

[61] Al-Ghazo MA, Bani-Hani KE, Amarin ZO. Tuberculous epididymitis and fertility in North Jordan. *Saudi Med J* 2005;**26**:1212–5.

[62] Richards M, Angus D. Possible sexual transmission of genitourinary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;**2**:439.

[63] Nogales-Ortiz F, Tarancón I, Nogales FF. The pathology of female genital tuberculosis. A 31-year study of 1436 cases. *Obstet Gynecol* 1979;**53**:422–8.

[64] Ahmadi F, Zafarani F, Shahrzad GS. Hysterosalpingographic appearances of female genital tract tuberculosis: part II: uterus. *Int J Fertil Steril* 2014;**8**:13–20.

[65] Jindal UN. An algorithmic approach to female genital tuberculosis causing infertility. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;**10**:1045–50.

[66] Namavar BJ, Parsanezhad ME, Ghane-Shirazi R. Female genital tuberculosis and infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;**75**:269–72.

[67] Oosthuizen AP, Wessels PH, Hefer JN. Tuberculosis of the female genital tract in patients attending an infertility clinic. *S Afr Med J* 1990;**77**:562–4.

[68] Thangappah RBP, Paramasivan CN, Narayanan S. Evaluating PCR, culture & histopathology in the diagnosis of female genital tuberculosis. *Indian J Med Res* 2011;**134**:40–6.

[69] Jindal UN, Verma S, Bala Y. Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;**27**:1368–74.

[70] Sharma JB, Karmakar D, Kumar R, Shamim SA, Kumar S, Singh N, et al. Comparison of PET/CT with other imaging modalities in women with genital tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;**118**:123–8.

[71] Bhanu NV, Singh UB, Chakraborty M, Suresh N, Arora J, Rana T, et al. Improved diagnostic value of PCR in the diagnosis of female genital tuberculosis leading to infertility. *J Med Microbiol* 2005;**54**:927–31.

[72] Chow TWP, Lim BK, Vallipuram S. The masquerades of female pelvic tuberculosis: case reports and review of literature on clinical presentations and diagnosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;**28**:203–10.

[73] Rana T, Singh UB, Kulshrestha V, Kaushik A, Porwal C, Agarwal N, et al. Utility of reverse transcriptase PCR and DNA-PCR in the diagnosis of female genital tuberculosis. *J Med Microbiol* 2011;**60**:486–91.

[74] Kulshrestha V, Kriplani A, Agarwal N, Singh UB, Rana T. Genital tuberculosis among infertile women and fertility outcome after antitubercular therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;**113**:229–34.

[75] Abebe M, Lakew M, Kidane D, Lakew Z, Kiros K, Harboe M. Female genital tuberculosis in Ethiopia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;**84**:241–6.

[76] Jindal UN, Bala Y, Sodhi S, Verma S, Jindal S. Female genital tuberculosis: early diagnosis by laparoscopy and endometrial polymerase chain reaction. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;**14**:1629–34.

[77] Ahmadi F, Zafarani F, Shahrzad G. Hysterosalpingographic appearances of female genital tract tuberculosis: part I. Fallopian tube. *Int J Fertil Steril* 2014;**7**:245–52.

Pour en savoir plus

M. Khrouf, A. Berriche, M. Razgallah, T. Ben Chaabène, F. Zhioua. Tuberculose génitale de la femme. *EMC - Gynécologie* 2013;**9**(1):1–11 [Article 490-A-10].

A. Dinh, C. Perronne. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'adulte et l'enfant. *EMC - Maladies infectieuses* 2013;**10**(4):1–11 [Article 8-038-C-30].

Organisation mondiale de la santé : www.who.int/topics/tuberculosis/fr/

Centers for Disease Control and Prevention : www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/

N. Koutlidis (nicolas.koutlidis@ch-chalon71.fr).
Service d'urologie, centre hospitalier William-Morey, 4, rue Capitaine-Drillien, 71100 Chalon-sur-Saône, France.

A. Fillion.
Service des maladies infectieuses, centre hospitalier William-Morey, 4, rue Capitaine-Drillien, 71100 Chalon-sur-Saône, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Koutlidis N, Fillion A. Tuberculose urogénitale. EMC - Urologie 2016;9(4):1-11 [Article 18-078-A-10].



■ 18-080-A-10

Infections associées aux soins et infections nosocomiales en urologie

F. Bruyère, M. Lafaurie

En urologie, les infections associées aux soins regroupent essentiellement les infections urinaires postopératoires et les infections du site opératoire. Les infections urinaires sont les plus fréquentes des infections associées aux soins. Staphylococcus aureus *et* Escherichia coli *sont les germes les plus fréquemment rencontrés. Une bactériurie isolée ne doit pas être caractérisée comme une infection associée aux soins en l'absence de symptômes après l'intervention. La sonde vésicale ou autre corps étranger dans les voies urinaires sont des facteurs de risque principaux d'infections associées aux soins d'où la nécessité de respect des conditions de mise en place et de surveillance de ces sondes. Une collaboration entre la SFHH et le Haut Conseil de la santé publique a permis de définir les recommandations pour surveiller et prévenir les infections associées aux soins en septembre 2010. Elle définit 170 recommandations dont un certain nombre concernent l'urologie. La surveillance des infections associées aux soins est indispensable.*

Mots-clés : Infection nosocomiale ; Infection urinaire ; Infection postopératoire

Plan

Introduction

Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge [1]. Une infection associée aux soins comprend donc les infections nosocomiales (au sens où elles sont contractées dans un établissement de santé) et couvre également les soins délivrés en dehors des établissements de santé. En urologie, les infections nosocomiales sont représentées essentiellement par les infections du site opératoire et les infections urinaires.

Ces infections dépendent du malade, de l'intervention, mais aussi de l'épidémiologie bactérienne du service d'hospitalisation en cause. La prévention des infections nosocomiales est primordiale et doit être mise en place dans chaque service suivant des procédures bien établies [2]. Diminuer l'incidence des infections nosocomiales, c'est améliorer la morbimortalité périopératoire, diminuer les durées d'hospitalisation, diminuer les taux de réinterventions et enfin réduire les prescriptions d'antibiotiques et aider au contrôle de l'émergence de bactéries multirésistantes inhérentes à leur utilisation.

Le sujet des infections nosocomiales est très médiatique et certains magazines grand public utilisent les données les concernant pour établir des classements entre établissements. Si ce type de classement est tout à fait critiquable sur le fond et sur la méthodologie employée, il n'en reste pas moins que les infections nosocomiales sont des complications liées aux soins qu'il convient de surveiller étroitement et de prévenir au quotidien.

Volume 6 > n°1 > janvier 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)56044-9

Cet article, après avoir rappelé les définitions précises concernant les infections nosocomiales et les infections associées aux soins, traite des données microbiologiques puis décrit les facteurs de risque de survenue de ces infections et enfin détaille les procédures recommandées en termes de prévention et de surveillance des infections nosocomiales et/ou infections associées aux soins.

■ Définitions

Pendant très longtemps, on a classé les maladies infectieuses selon deux types : infections communautaires et infections nosocomiales (ou infections acquises en établissement de santé). Cependant, l'origine communautaire d'une infection se déterminant par défaut vis-à-vis de la notion d'hospitalisation, certaines infections peuvent être considérées à tort comme communautaires par défaut d'information. En outre, la multiplication des parcours de soins et des intervenants dans la dispensation des soins, comme la diversification des structures et des systèmes de soins, la survenue parfois tardive de l'infection après chirurgie, en particulier avec prothèses implantées, amènent à reconsidérer les classifications. On parle maintenant d'infections associées aux soins.

Infections associées aux soins

Tout événement infectieux survenant en cours ou au décours de la prise en charge d'un patient que ce soit à l'hôpital ou non, au cours d'un acte diagnostique ou thérapeutique peut provoquer une infection associée aux soins. Classiquement, l'infection n'est pas présente (ni latente, ni patente) au début de la prise en charge, ce qui donne une notion classique d'au moins 48 heures pour définir une infection comme infection associée aux soins.

Contrairement à ce qui était le cas pour les infections nosocomiales au sens classique, la survenue ou l'acquisition d'une infection associée aux soins, lorsqu'elle n'est pas hospitalière, ne peuvent pas être seulement mises en relation avec un lieu de délivrance de soins. Sont ainsi susceptibles d'être concernés, outre les structures de soins aigus ou de courte durée : les hôpitaux de jour et de nuit, les consultations ambulatoires, les services de soins de suite ou de réadaptation, les unités de soins de longue durée, les dispensaires de soins, les services ou établissements d'hospitalisation à domicile (HAD) et les services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ou réseaux de soins, les cabinets des professionnels de santé libéraux, les transports de patients (ambulances, service d'aide médicale urgente [Samu], service mobile d'urgence et de réanimation [Smur]), le domicile des patients (consultation à domicile) ou tout autre lieu public (accident de la voie publique) ou privé au sein duquel peut être régulièrement, occasionnellement ou exceptionnellement délivré un acte de soins.

Infections nosocomiales

Une infection nosocomiale est une infection contractée dans un établissement de soins, après au moins 48 heures d'hospitalisation.

Si l'infection apparaît très tôt, moins de 48 heures après l'admission, on en déduit généralement que l'infection était en incubation au moment de l'admission, et qu'elle n'a vraisemblablement pas pu être contractée dans l'établissement de soins. L'infection n'est alors pas considérée comme nosocomiale. À l'inverse, une infection qui se révèle après la sortie de l'établissement de soins peut très bien être nosocomiale.

En urologie, les infections nosocomiales les plus fréquentes sont les infections du site opératoire et les infections urinaires.

La plupart des travaux rapportés dans la littérature concernent les infections nosocomiales plutôt que des infections associées aux soins et les données chiffrées que nous exposerons dans ce document se rapportent, dans la majorité des cas, aux infections nosocomiales.

Infection/colonisation

Une infection associée aux soins est avant tout une infection. L'existence d'une infection cliniquement significative est un préalable à la détermination du caractère associé aux soins ou non. Les situations de colonisation d'un prélèvement microbiologique, en l'absence d'arguments pour une infection cliniquement active, ne peuvent entrer dans la définition des infections associées aux soins.

La distinction entre colonisation et infection est parfois complexe et doit alors être évaluée au cas par cas (infection paucisymptomatique ou de présentation atypique, sémiologie infectieuse non spécifique attribuable à plusieurs sites). Les colonisations urinaires (ou bactériuries asymptomatiques), un cathéter veineux central sans symptôme, l'isolement d'un micro-organisme sur une cicatrice, une escarre ou un ulcère sans signe inflammatoire, une colonisation bronchique chez un malade ventilé sans fièvre et sans image radiologique, de même que les infections présentes ou en incubation lors du contact avec le système de santé ne sont pas considérées comme des infections associées aux soins.

Le Comité technique des infections nosocomiales liées aux soins de mai 2007 définit l'infection urinaire par l'existence des signes classiques d'infection urinaire [1] : fièvre (température supérieure à 38 °C), impériosités mictionnelles, pollakiurie, brûlures mictionnelles ou douleur sus-pubienne. La preuve de l'infection est toujours microbiologique. L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) est considéré comme positif en fonction de valeurs seuil :

- sans sondage vésical ni autre abord de l'arbre urinaire : leucocyturie (supérieure ou égale à 10^4 leucocytes/ml) et uroculture positive (supérieure ou égale à 10^3 micro-organismes/ml) et au plus deux espèces microbiennes isolées ;
- avec sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire, en cours ou dans les sept jours précédents : uroculture positive (supérieure ou égale à 10^5 micro-organismes/ml) avec au plus deux espèces microbiennes isolées.

Infection du site opératoire

Une infection du site opératoire se définit par la présence de pus provenant d'une des localisations suivantes :

- partie superficielle de l'incision chirurgicale (peau et tissus sous-cutanés) ;
- partie profonde de l'incision chirurgicale (tissus mous profonds en dessous de l'aponévrose) ;
- cavité ou organe à proximité ou à distance du site opératoire mais lié(e) à l'intervention. Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins les infections survenant dans les 30 jours qui suivent l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention.

Toutefois et quel que soit le délai de survenue, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre l'intervention et l'infection, notamment en prenant en compte le type de germe en cause.

■ Outils biologiques du diagnostic d'infection urinaire nosocomiale [3]

Examen cytobactériologique des urines

Recueil

En théorie, la ponction sus-pubienne de l'urine intravésicale fournit les prélèvements les plus représentatifs. En pratique, c'est un prélèvement dit « à la volée » en milieu de jet à un niveau de fiabilité acceptable, après toilette du méat urétral et des organes génitaux externes (décalottage chez l'homme, écartement des lèvres chez la femme, eau et savon associé éventuellement à un antiseptique). D'autres méthodes de prélèvement (recueil par sondage urinaire chez les femmes incontinentes ou les porteurs de

stomies urinaires, chez les hommes par étuis péniens), doivent être adaptées aux différentes situations cliniques. La méthode de recueil, influant sur le niveau de contamination du prélèvement, doit être précisée, pour une meilleure interprétation des résultats.

Conditions de transport et de conservation

Des conditions adéquates de transport et de conservation sont encore plus importantes à respecter (rapidité : moins de deux heures à température ambiante) si l'on veut éviter une contamination gênante pour l'interprétation de l'ECBU. La conservation des urines à 4 °C pendant 24 heures est une alternative sans influence sur la bactériurie.

Interprétation

Bactériurie

Lors de la dernière conférence de consensus sur les infections nosocomiales (Paris, 27 novembre 2002), il a été établi qu'une bactériurie est à prendre en considération si elle est d'au moins 10^3 unités formant colonie (UFC)/ml sous respect strict des conditions de prélèvement, de transport et d'analyse des urines. Le caractère pathogène d'un micro-organisme et le seuil de bactériurie significative dépendent du type de micro-organismes et de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires avec :

- des espèces considérées comme pathogènes même en petites quantités (10^3 UFC/ml) : *E. coli* et *Staphylococcus saprophyticus* ;
- des espèces plutôt impliquées dans le cadre des infections urinaires nosocomiales, avec des facteurs anatomiques ou iatrogènes favorisants : *Proteus mirabilis, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris, Morganella morganii, Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus* spp. et *Staphylococcus aureus* ;
- des espèces qui exigent, pour être considérées comme pathogènes, un niveau de bactériurie élevée (au moins 10^5 UFC/ml si possible associée à d'autres critères, cliniques ou inflammatoires) : bactéries à Gram positif (*Streptococcus agalactiae*, staphylocoques à coagulase négative autres que *S. saprophyticus*), bactéries à Gram négatif (*Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, espèces de *Pseudomonas* autres que *aeruginosa*) ou *Candida* spp. ;
- des espèces considérées comme contaminantes et qui appartiennent à la flore urétrale ou génitale de proximité : lactobacilles, streptocoques alpha-hémolytiques, *Gardnerella vaginalis*, *Bifidobacterium* spp., bacilles diphtérimorphes (sauf *Corynebacterium urealyticum*). Leur isolement, associé à la présence de cellules épithéliales urinaires à l'examen direct des urines, signe de façon quasi certaine une contamination à l'occasion du prélèvement. Seul leur isolement à partir d'une ponction d'urine utilisant un cathéter sus-pubien pourrait permettre d'évoquer leur rôle pathogène.

Leucocyturie

Le terme qualitatif de pyurie, du fait de son imprécision, doit être abandonné au profit d'une mesure quantitative des leucocytes (leucocyturie). Chez un patient symptomatique sans sonde, l'association d'une bactériurie supérieure ou égale à 10^3 UFC/ml à une leucocyturie supérieure ou égale à 10^4/ml est fortement évocatrice d'une infection.

Antibiogramme (interprétation et lecture)

L'antibiogramme rendu au clinicien a été interprété selon des critères stricts édictés et mis à jour par le Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CASFM). Cependant, pour optimiser l'efficacité du traitement tout en respectant la flore du patient (prévenant au mieux l'émergence de germes résistants en choisissant le spectre le plus étroit possible), il faut savoir interpréter les résultats de l'antibiogramme.

Usage de la bandelette urinaire

L'intérêt essentiel du diagnostic par les bandelettes urinaires (leucocytes, nitrites) réside dans sa facilité de réalisation et dans sa valeur prédictive négative (VPN) (VPN supérieure à 95 %, sensibilité de 75 % et spécificité de 82 %). Elle permet donc d'éliminer une infection sous réserve d'une activité leucocytes et nitrite négative avec moins de 5 % de faux négatifs. De façon pragmatique, le prélèvement d'urine doit être réalisé, comme pour l'ECBU, à partir du deuxième jet urinaire. En revanche, une toilette périnéale préalable n'est pas nécessaire. La bandelette doit être trempée dans des urines fraîchement émises, dans un récipient propre et sec, mais non stérile (analyse immédiate, sans risque de prolifération d'une souillure éventuelle). La lecture doit se faire à température ambiante, une ou deux minutes (selon les tests) après le trempage. L'utilisation de la bandelette suppose le respect des délais de péremption et des conditions de conservation.

Une bandelette est considérée comme négative si on ne détecte ni leucocyturie ni nitrites. On peut alors exclure avec une excellente probabilité le diagnostic d'infection. Une bandelette est considérée comme positive si on détecte une leucocyturie et/ou des nitrites. Cette positivité n'affirme en aucun cas le diagnostic d'infection urinaire, mais doit être considérée comme ayant seulement une valeur d'orientation. Les cliniciens doivent être avertis du risque très faible (environ 3 %), mais possible de faux négatifs pour le test des nitrites en cas de :

- bactériurie faible (dilution des urines, séjour des urines dans la vessie de moins de quatre heures, compte de bactéries trop faible) ;
- régime restreint en nitrates, pH urinaire acide ou traitement diurétique ;
- infection causée par certaines bactéries non productives de nitrites comme les infections à streptocoques, entérocoques, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* ou *S. saprophyticus*.

Marqueurs biologiques

Les marqueurs biologiques de l'inflammation (*C reactive protein* [CRP], vitesse de sédimentation [VS]) sont non spécifiques de l'infection urinaire et sont souvent difficiles à interpréter (phase postchirurgicale), ce qui limite leur intérêt. Les autres marqueurs ne sont pas ou peu étudiés et leur utilisation ne peut, à ce jour, être recommandée dans la pratique (α-1-microglobuline urinaire, *prostate specific antigen* [PSA], fraction 5 des lactodéshydrogénases [LDH] urinaires, procalcitonine).

■ Incidence, prévalence des infections nosocomiales en France

Des enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales sont faites régulièrement en France. La dernière enquête s'est déroulée fin juin 2012, mais les résultats ne sont connus qu'en fin d'année 2012. Les données dont on dispose concernent l'enquête un jour donné de juin 2006 [4]. Le jour de l'enquête, 19 294 infections nosocomiales étaient recensées (sur 358 353 patients), soit une prévalence nationale des infections nosocomiales de 5,38 % ; 3721 (19,3 %) infections nosocomiales étaient importées d'un autre établissement de santé. La prévalence des infections nosocomiales variait en fonction de l'activité des services, elle était de 6 % en chirurgie. En comparaison aux enquêtes précédentes (avec les limites que cela comporte pour ce genre d'enquête), la prévalence des infections nosocomiales a légèrement diminué (5,9 % en 2001, 6,7 % en 1996).

La prévalence des infections nosocomiales dans l'enquête 2006 variait aussi selon les caractéristiques des patients ou leur exposition à certains facteurs de risque et était d'autant plus élevée que les patients étaient âgés, de sexe masculin, atteints d'une maladie sévère, immunodéprimés, avaient un antécédent d'intervention chirurgicale dans les 30 jours ou étaient exposés à des dispositifs invasifs : cathéter vasculaire, sonde urinaire ou intubation/trachéotomie. Les infections urinaires (30,3 %) étaient les plus fréquentes, devant les pneumopathies (14,7 %) et les infections du site opératoire (14,2 %).

L'incidence des infections du site opératoire en urologie (enquête de l'Institut national de veille sanitaire [INVS] en France,

années 2009–2010) était de 3,03 % en 2009 et de 2,85 % en 2010 [5]. Cette incidence varie en fonction du type d'intervention (par exemple de 2,4 % pour les résections transurétrales de prostate à 4 % pour les prostatectomies radicales en 2010) et en fonction de l'index de risque NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) (combinaison des trois principaux facteurs de risque d'infection du site opératoire : classe de contamination d'Altemeier, score ASA et durée d'intervention) (3,4 % si NNIS égal à 0 à 6,3 % si NNIS égal à 2 ou 3, données 2006–2010).

■ Documentation microbiologique des infections nosocomiales

L'enquête 2006 en France montrait qu'au moins un micro-organisme était isolé pour 13 504 infections nosocomiales (70,0 %). Les plus fréquents étaient *E. coli* (24,7 %), *S. aureus* (18,9 %) et *P. aeruginosa* (10,0 %).

Cependant, la distribution des micro-organismes isolés des infections nosocomiales variait selon le site de l'infection. Ainsi, dans les infections urinaires, les entérobactéries étaient très majoritaires (61,7 %) avec essentiellement *E. coli* (46,2 %), suivies des entérocoques (9,6 %) et *P. aeruginosa* (7,6 %). Pour les infections du site opératoire, *S. aureus* était au premier rang, représentant près du tiers (30,8 %) des micro-organismes isolés, devant *E. coli* (13,3 %), staphylocoque à coagulase négative (11,1 %) et *P. aeruginosa* (9 %).

L'isolement de bactéries résistant aux antibiotiques est un souci constant et l'enquête 2006 a montré que cette situation n'était pas rare (et il est raisonnable de penser, que, malheureusement, la situation, au moins pour les bacilles à Gram négatif, ne s'est pas arrangée depuis...). Parmi les micro-organismes testés pour leurs caractéristiques de résistance aux antibiotiques, 52 % des souches de *S. aureus* étaient résistantes à la méticilline (SARM) ; 10 % des souches de *E. coli* étaient intermédiaires ou résistantes aux céphalosporines de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone), 25 % des souches de *P. aeruginosa* étaient résistantes à la ceftazidime et 7,3 % des souches de *Enterococcus faecium* et 2,4 % des souches de *Enterococcus faecalis* étaient résistantes à la vancomycine.

■ Conséquences et surcoût des infections nosocomiales

En France, une étude multicentrique prospective menée par le Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) Paris Nord chez 1945 patients décédés a montré que 26 % avaient une infection nosocomiale, dont la moitié aurait contribué de façon certaine ou possible au décès. Les infections urinaires sur sondes sont souvent considérées comme bénignes et sans conséquence. Il n'en est rien. Rarement, en effet, elles peuvent se compliquer d'une bactériémie. Le taux de mortalité directement attribuable à ces bactériémies d'origine urinaire a été estimé entre 10 et 20 % dans la littérature. Leibovici et al. rapportent un taux de mortalité de 17,5 contre 5 % en l'absence de bactériémie chez des patients ayant une infection urinaire [6].

L'infection postopératoire est un risque constant en chirurgie qui augmente la morbidité, voire la mortalité postopératoire, le taux de létalité étant estimé entre 2,5 et 6 % selon les études [7]. L'étude française Inciso a montré qu'un tiers des décès survenant chez les patients avec une infection du site opératoire était attribuable à l'infection. La létalité est en outre plus élevée pour les infections profondes que pour les infections superficielles. Les infections du site opératoire entraînent de cinq à 15 jours d'hospitalisation supplémentaires, mais aussi des séquelles physiques, morales temporaires ou définitives.

Le surcoût dû aux infections nosocomiales a été diversement étudié, soit de façon globale sur un établissement de soins et regroupant l'ensemble des infections nosocomiales, soit, au contraire, portant sur un type d'infection spécifique et/ou un service hospitalier dont l'activité était bien définie. Le surcoût est multiple, car il comprend les coûts liés à la consommation de soins hospitaliers (coûts médicaux, coûts des actes, temps infirmiers, coûts pharmaceutiques), les coûts posthospitaliers, convalescence, rééducation, et les coûts sociaux (arrêt de travail, invalidité, décès). Nous en rapportons ici quelques illustrations.

Tambyah et al. ont estimé le coût des infections urinaires sur sonde urinaire à partir de l'analyse prospective d'une cohorte de 1497 patients hospitalisés entre 1997 et 1998 [8]. Ils aboutissent à un coût supplémentaire de 589 dollars par infection. Hollenbeack et al. ont estimé ce coût moyen supplémentaire attribuable à l'infection du site opératoire à 14 211 dollars [9]. Dominguez et al. ont estimé le coût attribuable aux infections nosocomiales à partir de l'analyse rétrospective d'une cohorte de 1376 enfants admis en réanimation dans un centre hospitalier universitaire entre le 1er juillet 1993 et le 30 juin 1994 [10]. Ils aboutissent, selon les méthodes d'ajustement, à un coût supplémentaire compris entre 32 040 dollars et 48 236 dollars, et à une augmentation de la durée de séjour comprise entre neuf et 17,5 jours. Cette estimation ne concerne que la partie du séjour passée en réanimation.

McGarry et al. ont analysé l'impact d'une infection du site opératoire par *S. aureus* sur les durées d'hospitalisation et les coûts entre 1994 et 2000 [11]. Les patients âgés de plus de 70 ans avec une infection du site opératoire passaient 22 jours à l'hôpital (médiane) contre sept jours pour les patients du même âge sans infection du site opératoire, alors que les patients plus jeunes ayant également une infection du site opératoire ne passaient que 14 jours. Les coûts s'élevaient à 85 650 dollars (médiane) pour les patients âgés de plus de 70 ans contre 32 000 dollars pour une intervention sans infection du site opératoire ; les coûts étaient de 45 770 dollars pour les patients plus jeunes ayant acquis une infection du site opératoire à *S. aureus*. Chez les patients âgés, l'infection à *S. aureus* constituait un facteur indépendant d'augmentation de la durée de séjour (à hauteur de 12 jours supplémentaires) et des coûts (multiplication par deux, soit de l'ordre de 40 000 dollars), une fois pris en compte les autres facteurs (diabète, insuffisance rénale, tumeurs, etc.), par rapport aux patients âgés non infectés.

■ Facteurs de risque des infections nosocomiales les plus fréquentes en urologie

Les facteurs de risque d'infections nosocomiales ont été largement abordés au cours de la conférence de consensus sur les infections nosocomiales urinaires de 2002 organisée par la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) et l'Association française d'urologie (AFU) [12].

Infections du site opératoire

L'infection est un risque permanent en chirurgie et l'on isole des bactéries pathogènes dans plus de 90 % des plaies opératoires, lors de la fermeture, quelle que soit la technique chirurgicale et quel que soit l'environnement. Ces bactéries sont initialement peu nombreuses, mais elles peuvent proliférer. Elles trouvent dans la plaie opératoire un milieu favorable (hématome, ischémie, modification du potentiel redox, etc.) et l'acte chirurgical perturbe les défenses immunitaires.

La contamination du site opératoire survient essentiellement en périopératoire. Les micro-organismes proviennent généralement du patient lui-même (origine endogène). Ils sont déjà présents soit au site opératoire (chirurgie propre-contaminée ou de classes de contamination supérieure selon la classification d'Altemeier) [13], soit sur la flore cutanée ou muqueuse (chirurgie propre). La flore des personnels de l'équipe chirurgicale (origine exogène) est rarement en cause. La contamination par du matériel contaminé, déjà très rare, est maintenant exceptionnelle avec le renforcement des règles de stérilisation et de désinfection des matériels et l'utilisation de matériel stérile à usage unique.

Les voies de transmission des micro-organismes ne sont pas parfaitement connues. Elles peuvent être aériennes, manuportées ou de contiguïté à partir de la flore endogène (cutanée, digestive, etc.). Le risque d'infection du site opératoire chez l'homme est corrélé au type de chirurgie (moins de 2 % si chirurgie propre, 5 à 10 % en cas de chirurgie propre contaminée, 15 à 30 % en cas d'intervention contaminée, plus de 30 % en cas d'intervention sale) [13].

Les facteurs de risque d'infection du site opératoire peuvent être classés en deux grands groupes : facteurs de risque liés au terrain et facteurs de risque liés au geste opératoire. Les facteurs liés au terrain sont nombreux : âges extrêmes de la vie, maladies sous-jacentes (diabète, immunodépression, obésité, dénutrition, infection d'un autre site, hospitalisation préalable prolongée, tabagisme).

Parmi les facteurs liés au geste opératoire, la classe de contamination d'Altemeier est le plus important. Il existe d'autres facteurs de risque dont certains sont discutés : procédures multiples, traumatisme tissulaire, chirurgie en urgence, chirurgie prolongée, expérience de l'opérateur, chirurgie hémorragique ou hémostase difficile, chirurgie abdominale basse, présence d'un corps étranger, nécessité d'une reprise opératoire précoce. Le non-respect des mesures préventives forme un troisième groupe de facteurs de risque (absence d'antibioprophylaxie si recommandée, dépilation au rasoir mécanique, défaut de préparation cutanée, etc.).

Infections urinaires associées aux soins [3]

Les infections urinaires associées aux soins sont liées à la présence d'une sonde urinaire vésicale. Celle-ci peut endommager mécaniquement l'urothélium, la sonde urinaire et son ballonnet sont en effet une source constante d'irritation pour la muqueuse, favorisant l'adhésion des bactéries. Du fait d'un drainage souvent imparfait laissant un résidu vésical, la vessie sondée à demeure se transforme en un « dispositif de culture permanent » et la sonde est le support du biofilm. Les bactéries qui colonisent le cathéter croissent sous forme de microcolonies enchâssées dans ce biofilm qui les protège. La formation du biofilm se produit selon une séquence bien établie : les bactéries adhèrent à la surface du corps étranger, s'y multiplient, et secrètent du « slime » ou « glycocalyx », une matrice polysaccharidique extracellulaire. Les sels urinaires et les protéines urinaires de l'hôte — telle la protéine de Tamm-Horsfall — s'incorporent dans cette matrice, formant des incrustations à la surface de la sonde pouvant se développer dans un délai aussi bref que huit jours. Le biofilm favorise à son tour l'adhésion des micro-organismes aux corps étrangers, et constitue un sanctuaire les protégeant des mécanismes de défense de l'hôte et des agents antimicrobiens. Chez des patients infectés dont la sonde à demeure était changée, il a été montré que la densité microbienne au sein de la nouvelle sonde est très inférieure à celle de l'ancienne. Cela souligne bien le rôle favorisant du biofilm dans la pullulation microbienne. Au final, deux types de populations bactériennes sont observés dans l'arbre urinaire : d'une part, des bactéries dites « planctoniques », en suspension dans les urines, métaboliquement actives et restant sensibles à l'action des antibiotiques et, d'autre part, des bactéries quiescentes profondément enchâssées dans le biofilm et moins sensibles aux traitements.

Quatre modes d'acquisition des infections urinaires sur sonde ont été décrits, pouvant s'associer chez un même patient :

- acquisition lors de la mise en place de la sonde (même lorsque les mesures d'asepsie sont strictement respectées) ;
- acquisition par voie endoluminale ;
- acquisition par voie extraluminale ou périurétrale ;
- acquisition par voie lymphatique ou hématogène (à partir d'une source endogène à distance, d'importance inconnue).

La voie endoluminale et la voie extraluminale périurétrale sont nettement prééminentes. L'acquisition par voie endoluminale est devenue pourtant plus rare depuis l'utilisation de « systèmes clos » (avec sac collecteur), variant de 3 à 10 %. Cependant, le risque d'acquérir une infection urinaire liée au sondage s'accroît avec la durée de sondage. Près de 50 % des patients sondés plus de sept à dix jours présenteraient une bactériurie et le risque cumulé est de quasi 100 % après 30 jours de sondage. En revanche, de nombreuses études soulignent les risques que fait peser toute violation du système clos. Des conditions très strictes d'asepsie permettent cependant de limiter le risque d'infection urinaire en lien avec le sac collecteur. L'acquisition par voie extraluminale ou périurétrale implique des bactéries d'origine digestive, qui colonisent le méat puis migrent progressivement vers l'urètre et la vessie par capillarité dans le fin film muqueux contigu à la surface externe de la sonde. Dans une étude prospective publiée en 2000 et analysant 235 épisodes d'infections urinaires sur sonde survenus chez 1497 patients récemment sondés, on a pu observer une prévalence du mécanisme extraluminal s'établissant globalement à 66 %, avec des différences selon les micro-organismes, la prévalence du mécanisme extraluminal étant significativement plus élevée pour les cocci à Gram positif (79 %) et les levures (69 %) que pour les bacilles à Gram négatif (54 %).

Situations particulières

Le risque d'infection urinaire après cystoscopie et autres manœuvres intravésicales est faible (par introduction de la flore urétrale lors du geste ou contamination exogène, en particulier en cas de désinfection imparfaite d'un matériel réutilisable).

Le risque d'infection urinaire sur cathéter sus-pubien est également faible du fait de la nécessité d'un recours au spécialiste pour la mise en place de ce dispositif et parce que la paroi antérieure de l'abdomen comporte une flore moins abondante que l'aire périurétrale. Malgré une colonisation périurétrale par des uropathogènes et la présence dans le cathéter de drainage d'une forte densité microbienne, l'usage de l'étui pénien expose la population traitée à un faible risque infectieux.

Les infections urinaires après lithotritie extracorporelle sont rares, mais peuvent tout de même survenir chez des malades dont les urines sont stériles, la destruction de calculs pouvant libérer des uropathogènes.

De même que les infections urinaires communautaires, les infections nosocomiales du patient diabétique surviennent avec une fréquence accrue au cours du diabète ; plusieurs facteurs semblent contribuer à cette prédisposition : le dysfonctionnement vésical secondaire à la neuropathie diabétique, l'incidence plus élevée de manœuvres urologiques, l'atteinte vasculaire et son retentissement sur la barrière cellulaire et les défenses locales, la glycosurie altérant l'activité des polynucléaires et la phagocytose.

Rôle du manuportage

Le manuportage (par le personnel, le patient ou même la famille) est un facteur certain de diffusion de bactéries nosocomiales. Son rôle a été étayé par l'existence d'épidémies hospitalières à *Proteus* sp., *Providencia Klebsiella, Serratia*, et a été même confirmé par typage moléculaire au cours d'une épidémie à *P. aeruginosa*.

■ Surveillance des infections associées aux soins en urologie

La surveillance épidémiologique des infections nosocomiales est obligatoire en France depuis 1988 avec la création, par décret, des comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) dans les établissements de santé publics et dans les établissements de santé privés participant au service public hospitalier (décret n° 88-657 du 6 mai 1988). Le décret n° 99-1034 du 6 décembre 1999 a étendu ce dispositif aux établissements de santé privés. Les établissements de santé ont l'obligation, par l'intermédiaire des CLIN et des équipes opérationnelles d'hygiène, d'organiser la surveillance des infections nosocomiales selon un tableau de bord précis. Le tableau de bord est une façon de présenter un certain nombre d'informations simples et sélectives (résultats d'indicateurs). Il comprend cinq indicateurs de moyens et un indicateur de résultat (surveillance des SARM dans les prélèvements à visée diagnostique sur trois ans).

Les indicateurs du tableau de bord doivent refléter le niveau d'engagement des établissements dans la prévention des infections nosocomiales. Ces indicateurs sont publics, mis à disposition des usagers et permettent de visualiser des progressions des établissements sur plusieurs années et la comparaison entre les établissements sur les performances dans la prévention du risque infectieux.

Chaque établissement de santé doit obligatoirement établir tous les ans un bilan des activités de lutte contre les infections nosocomiales selon un modèle défini par un arrêté du ministre chargé de la Santé.

Tout établissement est tenu de mettre à disposition des autorités sanitaires un dossier regroupant les preuves des données déclarées. Le remplissage du bilan s'appuie sur un cahier des charges présentant des consignes de remplissage pour éviter les erreurs d'interprétation et fiabiliser les données. Un contrôle est effectué avant publication des données par validation des données fournies par les établissements d'au moins 10 % des établissements de santé par les services de l'État.

Un nouveau plan stratégique national vise à promouvoir la prévention des infections associées aux soins [14].

Indicateurs « de moyens » du tableau de bord

ICALIN : indicateur composite des activités de lutte contre les infections nosocomiales

Cet indicateur objective l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales, les moyens mobilisés et les actions mises en œuvre. Il s'agit d'un score sur 100 points tenant compte des réunions des CLIN, groupes de travail, équipes opérationnelles d'hygiène, commissions éducation (COMED) ainsi que les objectifs, livrets d'accueil existants, existence de programmes d'action, de programmes de maîtrise des bactéries multirésistantes, de protocoles d'antibioprophylaxie ou d'antibiothérapie, des situations d'alerte et d'éducation des personnels intérimaires étudiants et permanents. Il tient compte aussi de l'organisation des CLIN (objectifs, avis des instances). Il tient compte aussi des moyens mis en œuvre pour lutter contre les infections en termes de personnels (équivalents temps pleins, médecins, cadres, secrétaires et techniciens), de l'éducation des personnels ainsi que de l'existence de correspondants spécialistes. Une pondération donnée en fonction des items permet de construire le score ICALIN.

ICSHA : indicateur de consommation de produits ou solutions hydroalcooliques pour l'hygiène des mains

C'est un marqueur indirect de la mise en œuvre effective de l'hygiène des mains qui permet d'apprécier la mise en œuvre par les personnels soignants des recommandations de pratiques des préventions. Ce score est exprimé en pourcentage qui est le rapport entre le volume des produits hydroalcooliques consommés réellement par l'établissement et l'objectif personnalisé de consommation qui est déterminé à partir d'un référentiel national.

SURVISO : indicateur de réalisation d'une surveillance des infections du site opératoire

Cet indicateur informe, pour les établissements de santé ayant une activité chirurgicale, de l'existence ou non d'une surveillance des infections du site opératoire, survenues après une intervention chirurgicale, et le nombre de services qui réalisent cette surveillance par rapport à l'ensemble des services chirurgicaux.

Il s'agit d'un indicateur qui rend visible l'engagement de l'établissement dans la démarche d'évaluation et d'amélioration des pratiques et de maîtrise du risque infectieux en chirurgie. Il s'intéresse à la mise en place de la surveillance épidémiologique des infections du site opératoire.

ICATB : indice composite de bon usage des antibiotiques

Cet indice objective l'organisation mise en place dans l'établissement pour promouvoir le bon usage des antibiotiques, les moyens mobilisés, les actions mises en œuvre. Il associe des objectifs de bénéfices individuels pour le patient et de bénéfices collectifs, notamment sur la limitation de l'émergence de bactéries résistantes. Ce score est sur 20 points.

Score agrégé

Élaboré à partir des résultats de chacun des indicateurs, son but est d'améliorer la lecture du tableau de bord. Le score agrégé est sur 100. Le poids relatif de chaque indicateur dans ce score agrégé est fixé ainsi : ICALIN 40 %, ICSHA 30 %, ICATB 20 %, SURVISO 10 %, ce qui revient à dire que ICALIN vaut au maximum 40 points, ICSHA 30 points, ICATB 20 points et SURVISO 10 points.

Pour chaque catégorie, les établissements concernés ont été répartis en cinq classes de performance de A à F (A pour les scores les plus élevés).

De nouveaux indicateurs sont ou vont être construits pour certains axes prioritaires (ICALIN.2, ICSHA.2, ICAL-ISO indicateur composite de lutte contre les infections du site opératoire [remplace SURVISO], ICA-BMR indicateur composite de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques).

Plusieurs études (hors urologie) ont bien documenté l'efficacité d'une surveillance associée à des actions de prévention et bénéficiant de l'appui de professionnels formés. Le projet américain Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) a été le premier à montrer un effet fort de la surveillance (réduction des infections associées aux soins d'un tiers) dans de telles conditions de mise en œuvre. Cela a été confirmé par l'expérience du programme NNIS avec une diminution de plusieurs types d'infection, en chirurgie et en réanimation [15]. En Europe, l'expérience des principaux réseaux de surveillance ayant acquis une longue expérience va dans le même sens : PREventie ZIEkenhuisinfecties door Surveillance (PREZIES) au Pays-Bas, « Krankenhaus Infektions Surveillance System » (KISS) en Allemagne et Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) en France (www.invs.sante.fr/raisin). Plusieurs travaux français illustrent cette efficacité pour les infections du site opératoire, les infections à SARM ou les infections associées aux soins en réanimation [2].

Les systèmes de surveillance peuvent être classés selon différents critères selon leur continuité dans le temps (surveillance des nouveaux cas continue ou bien discontinue pendant une période plus limitée), selon leur extension dans l'espace (d'un ensemble d'établissements à un service ou restreinte à certains patients en fonction de leur pathologie), selon que l'ensemble des informations est recueilli pour chaque patient individuellement ou que le nombre d'infections (numérateur) est rapporté à des données agrégées déjà disponibles (dénominateur) : nombre d'admissions, d'interventions, de séances de dialyse, etc. (surveillance basée sur l'unité), selon la méthode de recueil des données (signalement spontané, visite des services, etc.), et selon que le recueil ne concerne que des informations sur les pratiques de prévention des infections associées aux soins.

■ Prévention des infections associées aux soins

Infections du site opératoire

L'antibioprophylaxie préopératoire est la principale mesure préventive à respecter, mais de nombreux facteurs augmentant le risque infectieux postopératoire, il convient d'en tenir compte. Ainsi, il est recommandé d'essayer de traiter ou de diminuer l'intensité des facteurs de risques suivants avant ou au cours de l'acte chirurgical : facteurs liés au patient (malnutrition, obésité, diabète sucré déséquilibré, immunodépression, traitement antibiotique au long cours), facteurs locaux (nécrose tissulaire, corps étranger, implant, inoculum bactérien important,

mauvaise vascularisation), facteurs opératoires (préparation cutanée du patient, asepsie pendant la durée d'intervention, chronologie de l'acte dans le programme opératoire, nombre de personnes présentes en salle, expérience de l'opérateur, réintervention, contexte d'urgence).

La chirurgie urologique se pratique soit par nécessité sur des urines infectées justifiant une antibiothérapie curative, soit sur des urines dont la stérilité est confirmée par un ECBU stérile.

L'antibioprophylaxie ne s'adresse qu'aux patients non infectés et non colonisés qui vont subir un geste chirurgical ou invasif comportant un risque infectieux soit au niveau du site opératoire (infection du site opératoire), soit à distance. L'antibioprophylaxie ne concerne donc que les interventions de classe I et de classe II d'Altemeier (chirurgie propre ou propre-contaminée), la chirurgie endoscopique transurétrale est classée propre-contaminée. Les recommandations pour l'antibioprophylaxie préopératoire ont été mises à jour en 2010 par la Société française d'anesthésie réanimation (Sfar) et validées par le Comité d'infectiologie de l'Association française d'urologie (CIAFU) [16]. Respecter ces recommandations, c'est diminuer le risque d'infection du site opératoire pour les interventions indiquées et éviter des antibioprophylaxies intempestives pour des interventions pour lesquelles elles ne sont pas recommandées, cela permettant de ne pas favoriser l'émergence de germes résistants.

Infections urinaires associées aux soins

L'essentiel des données épidémiologiques publiées concerne les patients nécessitant une aide à la vidange vésicale ou la prise en charge d'une incontinence (sondage à demeure, sondage évacuateur, étui pénien, protections absorbantes) chez qui l'efficacité des mesures préventives a été démontrée. Le sondage vésical à demeure est associé au risque infectieux maximal. L'absence de geste invasif, et tous les moyens alternatifs au sondage à demeure sont significativement associés à des infections urinaires moins fréquentes.

Sondage vésical à demeure

Le recours au sondage vésical est fréquent à l'hôpital (9,4 % des patients inclus dans l'enquête nationale de prévalence de 2006). Le risque infectieux est lié à la méthode de sondage utilisée, à la durée du sondage, au type de sonde et au terrain du patient. Le risque est plus important en cas de sondage à demeure. La réduction des infections sur sonde urinaire peut être obtenue grâce à une politique volontariste et permanente de prévention, associant différentes mesures aux bonnes pratiques de sondage vésical.

Choix de la sonde

Les sondes imprégnées d'argent ou d'antiseptique pourraient réduire le risque d'infection, de même que les sondes enduites d'hydrogel. Cependant, il existe peu d'études coût/bénéfice comparant plusieurs types de sondes. Les sondes siliconées semblent prévenir les complications locales chez l'homme et diminuer le risque d'incrustation à long terme. Les sondes lubrifiées par un revêtement d'hydrogel semblent préférables pour les sondages itératifs. Ces données demandent à être confirmées par d'autres études pour pouvoir en généraliser l'utilisation. Un faible diamètre (Charrière) et un ballonnet de volume inférieur à 10 ml semblent réduire les irritations et le risque d'infection urinaire pour le sondage à demeure. En urologie, après chirurgie, il est cependant nécessaire de maintenir un diamètre élevé pour l'évacuation de caillots.

Pose de la sonde

Les bonnes pratiques d'asepsie sont recommandées bien qu'il n'y ait pas d'étude randomisée établissant le bénéfice d'une pratique aseptique ou d'une antisepsie particulière. L'utilisation d'antiseptiques bien tolérés, d'anesthésiques locaux et de lubrifiant ainsi que le sondage par un opérateur bien entraîné diminuent le risque de traumatismes et d'infections urinaires. L'antibioprophylaxie lors de la pose est inutile.

Soins des patients porteurs de sondes à demeure

Le drainage clos et les manipulations aseptiques réduisent le risque par rapport au drainage ouvert. L'avantage lié au système préconnecté et scellé est démontré par quelques études. Il y a peu d'éléments démontrés sur la fréquence optimale de changement de sonde ou de sac collecteur. Le reflux des urines peut entraîner une infection. La position basse des sacs, mais sans contact avec le sol est nécessaire. L'ajout d'antiseptique dans le sac est inutile. La toilette génitale antiseptique est inutile, de même que l'antisepsie systématique du méat urinaire. Les irrigations ou instillations vésicales n'ont pas d'intérêt préventif. L'irrigation vésicale continue avec des sondes à double voie est en revanche utilisée en postopératoire en urologie.

Éducation des patients, formation des professionnels participant aux soins

Le rôle de l'éducation du patient et de la famille est important dans la prévention des infections et le diagnostic précoce des situations à risque. La formation des soignants à la prévention de ces infections a montré son efficacité.

Alternatives au sondage : étui pénien, cathéter sus-pubien, sondage évacuateur

L'utilisation d'un étui pénien, alternative au sondage à demeure chez les hommes sans rétention ou en obstruction vésicale et pouvant coopérer, est associée à moins d'infections urinaires que le sondage à demeure.

Le cathéter sus-pubien est associé à des taux d'infections urinaires particulièrement bas et plus tardives comparativement au sondage à demeure ou au sondage intermittent. Cependant, certaines études attirent l'attention sur la possibilité de complications graves et sur la nécessité d'un encadrement par les urologues des patients comme des professionnels de santé, ce qui conduit à le réserver à des indications limitées.

L'utilisation de sondages évacuateurs, permettant de ne pas laisser de matériel en place, est associée à une moindre fréquence d'infections urinaires que le sondage à demeure. Il est particulièrement utilisé pour les patients para- ou tétraplégiques, mais également en postopératoire, en maternité ou en gériatrie. L'évaluation du volume vésical avec un échographe adapté permet de limiter le sondage aux cas où il est vraiment nécessaire. Pour le sondage vésical itératif réalisé par le patient (autosondage), l'utilisation de matériel stérile à chaque sondage n'a pas montré d'avantage sur le sondage « propre ». L'antisepsie n'a pas montré de bénéfice par rapport à une simple toilette, et l'utilisation préventive d'antibiotiques ou de canneberge n'a pas montré d'intérêt préventif. L'antibiothérapie répétée induit la sélection de germes résistants. Pour l'autosondage, le développement de programmes d'éducation des patients a montré son efficacité, ainsi que la mise à disposition de kits avec sondes lubrifiées.

Une collaboration entre la Société française d'hygiène hospitalière (SFHH) et le Haut Conseil de la santé publique a permis de définir les recommandations pour surveiller et prévenir les infections associées aux soins en septembre 2010. Elle définit 170 recommandations dont un certain nombre concernent l'urologie [2].

Les principaux points des recommandations concernant la prévention des infections urinaires sont les suivants :

- les indications et la durée du sondage vésical sont limitées au strict minimum. L'incontinence isolée n'est pas une indication de sondage vésical à demeure. L'utilisation de méthodes alternatives au sondage vésical à demeure (protections absorbantes, étuis péniens, sondages évacuateurs itératifs, etc.), exposant à un risque moindre d'infection, est préférée chaque fois que possible ;
- l'utilisation du « sondage vésical clos » est impérative dans tous les cas, quelle que soit la durée prévisible du sondage (sonde et sac de recueil des urines posés et enlevés ensemble, sonde et sac solidaires pendant toute la durée du sondage) : ne pas déconnecter le système, même temporairement, éviter les lavages et irrigations vésicaux qui augmentent le risque d'infection

> **“ Point important**
>
> En résumé, nous pouvons retenir les dix recommandations suivantes en termes de prévention des infections urinaires en urologie.
> - Éviter de sonder inutilement : ne pas faire du sondage vésical un geste faussement banal pour le confort du personnel soignant, voire du malade.
> - Procéder à l'ablation de toute sonde vésicale dès qu'elle n'est plus formellement indispensable compte tenu de la relation risque infectieux/durée de cathétérisme.
> - Mobiliser le personnel soignant sur la notion d'hygiène hospitalière et le risque de transmission manuportée des infections urinaires nosocomiales : formation permanente, protocoles écrits, respect des mesures d'asepsie lors de la pose et de l'entretien de la ligne urinaire.
> - Sonder dans de strictes conditions d'asepsie et de stérilité.
> - Fixer solidement le cathéter : maintien d'un ballonnet bien gonflé, fixation de la sonde à la cuisse ou au ventre en évitant tout siphonage.
> - Maintenir un système clos : interdiction formelle de déconnecter la sonde vésicale du système de drainage.
> - Utiliser les sondes à double courant si une irrigation vésicale est indispensable.
> - Instaurer un drainage vésical déclive en permanence pour éviter toute stase urinaire.
> - Prélever de manière rigoureusement aseptique les urines pour examen cytobactériologique.
> - Vérifier que le débit urinaire est régulier pour éviter toute obstruction à l'écoulement urinaire, facteur de stase potentielle.

urinaire nosocomiale, vidanger le sac de façon aseptique par un robinet inférieur, faire des prélèvements aseptiquement avec une bague prévue à cet effet ;
- les techniques d'asepsie et le sondage vésical clos font l'objet d'actions d'information et de formation par le service ou l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière auprès de l'ensemble des personnels concernés, notamment auprès des personnes nouvellement embauchées dans l'établissement ;
- les techniques aseptiques de sondage vésical (pose, entretien) font l'objet d'une fiche technique adaptée et révisée périodiquement par le CLIN. Elle précise, entre autres, le lavage des mains, le port de gants (gants stériles lors de la pose de la sonde), les modalités de la préparation de la zone génito-urinaire avant la pose, la technique aseptique de mise en place de la sonde et du sac de drainage, le mode de fixation du sac et de la sonde permettant un écoulement régulier de l'urine sans contact du sac avec le sol, les soins au patient sondé : entretien (vidange, notamment) et surveillance du système de drainage, toilette, hydratation, surveillance clinique du patient, hygiène du personnel (lavage des mains)... et enfin la technique de prélèvement aseptique des urines ;
- les méthodes alternatives de recueil des urines et la technique du sondage évacuateur itératif peuvent également faire l'objet de fiches techniques particulières. Toute acquisition de nouveau matériel nécessite une révision de la fiche technique (déroulement des gestes) et une information des utilisateurs ;
- il faut éviter tout ce qui peut favoriser l'émergence de résistances bactériennes, notamment les traitements antibiotiques intempestifs en l'absence d'infections avérées. Pour cette raison, il est recommandé de ne pratiquer un examen cytobactériologique des urines que lorsqu'il y a une présomption d'infection urinaire. Lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire, sa durée est la plus courte possible. Si la sonde n'a pas été enlevée, la décision de traiter et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique se basent sur les signes cliniques plus que sur les résultats microbiologiques. Une bactériurie asymptomatique n'est généralement pas à traiter ;
- les autres gestes diagnostiques ou thérapeutiques susceptibles de comporter un risque d'infection urinaire nosocomiale (cystoscopie, autres endoscopies urologiques et examens urodynamiques) font l'objet d'une surveillance épidémiologique et d'une prévention adaptées. Les procédures concernées sont (outre l'asepsie des procédures) l'éviction des patients infectés et l'antibioprophylaxie pour les patients à risque ;
- certaines activités médicales, pour lesquelles le risque infectieux est particulièrement élevé, nécessitent des mesures complémentaires (antibioprophylaxie pour la chirurgie, irrigation vésicale continue avec une sonde à double courant pour la période postrésection de prostate et définition d'une procédure aseptique de « décaillotage », limitant le plus possible les ouvertures du système de drainage clos).

■ Conclusion

Les infections associées aux soins sont fréquentes en urologie. Elles sont essentiellement représentées par les infections du site opératoire et les infections urinaires sur sonde. Cependant, il ne faut pas définir à tort comme infection associée aux soins une bactériurie asymptomatique qui ne nécessite pas d'antibiothérapie. La surveillance des infections associées aux soins est systématique et doit être faite en collaboration avec les différents acteurs de leur prévention : urologues, anesthésistes, équipe opérationnelle d'hygiène et CLIN. Cette surveillance associée à la prévention doit permettre de diminuer le nombre d'infections associées aux soins et d'éviter les conséquences parfois dramatiques liées à ces infections.



■ Références

[1] Comité technique national des infections nosocomiales et liées aux soins (CTINILS). Définitions des infections associées aux soins. Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. 2007. 11p (nosobase nº 18841).

[2] Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. *Hygienes* 2010;**XVIII**(nº 4).

[3] Cavallo JD, Garrabé E. Outils du diagnostic biologique des infections urinaires nosocomiales (IUN) : analyse critique. *Med Mal Infect* 2003;**33**:447–56.

[4] www.invs.sante.fr/publications/2009/enquete_prevalence_infections_nosocomiales/index.html.

[5] www.cclin-est.org/UserFiles/File/Surveillance/ISO/ISO0910_nat_v7_WEB.pdf.

[6] Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Wysenbeek AJ. Toward improved empiric management of moderate to severe urinary tract infections. *Arch Intern Med* 1992;**152**:2481–6.

[7] Astagneau P, Lepoutre A. La mortalité attribuable aux infections hospitalières. ADSP nº 38 mars 2002.

[8] Tambyah PA, Knasinski V, Maki DG. The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**:27–31.

[9] Hollenbeak CS, Murphy D, Dunagan WC, Fraser VJ. Nonrandom selection and the attributable cost of surgical-site infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**:177–82.

[10] Dominguez TE, Chalom R, Costarino Jr AT. The impact of adverse patient occurrences on hospital costs in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;**29**:169–74.

[11] McGarry SA, Engemann JJ, Schmader K, Sexton DJ, Kaye KS. Surgical-site infection due to *Staphylococcus aureus* among elderly patients: mortality, duration of hospitalization, and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;**25**:461–7.

[12] Conférence de Consensus co-organisée par la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et l'Association française d'urologie (AFU). Infections urinaires nosocomiales de l'adulte 2002. www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/iun02-long.pdf.

[13] Altemeier WA. Clinical aspects in surgical patients. *Antibiot Chemother* 1976;**21**:184–6.

[14] www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/programme_prevention_IN_09-13.pdf.

[15] Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;**91**(3B):152S–7S.

[16] Bruyère F, Sotto A, Escaravage L, Cariou G, Mignard JP, Coloby P, et al. Antibioprophylaxie : recommandations de bonnes pratiques cliniques : l'antibioprophylaxie en chirurgie urologique, par le Comité d'infectiologie de l'Association française d'urologie (CIAFU). *Prog Urol* 2010;**20**: 101–8.

F. Bruyère, Urologue.
CHU Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours, France.

M. Lafaurie, Infectiologue (matthieu.lafaurie@sls.aphp.fr).
Unité d'intervention en infectiologie (U2i), Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bruyère F, Lafaurie M. Infections associées aux soins et infections nosocomiales en urologie. EMC - Urologie 2013;6(1):1-9 [Article 18-080-A-10].



Tumeurs rétropéritonéales primitives de l'adulte

G. Garcia, S. Garcia, M. Baciuchka, L. Georges, A. Sarran, D. Rossi

Les tumeurs rétropéritonéales sont des tumeurs rares. Il s'agit le plus souvent de sarcomes. Les signes cliniques sont la conséquence de la compression des organes de voisinage. La tomodensitométrie est le moyen d'investigation le plus fréquemment utilisé pour la détection, la caractérisation, le bilan préopératoire et le suivi des tumeurs rétropéritonéales. Le diagnostic précis repose sur l'analyse histologique de la pièce opératoire. Le taux de récidive locale est de l'ordre de 50 %. La résection complète de la tumeur avec absence de marges microscopiques est un des principaux facteurs pronostiques avec le grade, le caractère non métastatique initial et le type histologique. En situation néoadjuvante, la chimiothérapie peut améliorer le geste chirurgical curatif et permettre de limiter au maximum les séquelles fonctionnelles d'une chirurgie potentiellement mutilante. La résection complète de la récidive tumorale impose souvent l'ablation des organes adjacents. Un traitement complet peut être proposé associant en plus de la chirurgie une radiothérapie externe et une chimiothérapie préopératoire. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 3 mois pendant les deux premières années, suivi d'un examen annuel au moins pendant 5 ans est recommandé.

Mots clés : Tumeurs ; Rétropéritoine ; Primitives ; Sarcome ; Schwanome ; Récidive

Plan

■ Définition

Les tumeurs rétropéritonéales (TRP) sont des tumeurs rares naissant dans l'espace rétro- et sous-péritonéal. Le plus souvent malignes et de diagnostic tardif, elles sont représentées pour plus de la moitié d'entre elles par des sarcomes [1] et pour environ 10 % des cas par des tératomes [2]. Ces tumeurs sont indépendantes du rein, de la surrénale, de la voie excrétrice, des gros vaisseaux et des viscères accolés. Sont exclues de cette définition les métastases des cancers et les adénopathies des lymphomes.

■ Anatomopathologie

Tumeurs conjonctives

Elles sont représentées par les sarcomes qui sont des tumeurs conjonctives malignes. À type histologique identique, les sarcomes rétropéritonéaux ont en commun un pronostic plus défavorable que dans d'autres localisations. Ces tumeurs sont classées en fonction de leur grade histopronostique. Le grade est basé sur trois paramètres histologiques : la différenciation tumorale, l'index mitotique et la proportion de nécrose [3]. La classification des sarcomes est complexe et évolutive. De nouveaux concepts ont émergé ces dernières années. À l'inverse, des entités considérées comme très fréquentes sont remises en question ou redéfinies [4].

Tumeurs du tissu adipeux (Fig. 1 à 3)

Les liposarcomes (LS) sont les TRP les plus fréquentes. Leur taille au moment du diagnostic est souvent importante. Leur diagnostic histologique repose sur la mise en évidence, au sein d'une tumeur de différenciation adipeuse, de cellules comportant des atypies cytonucléaires marquées. Ces cellules expriment deux marqueurs immunohistochimiques : MDM2 et CDK4.

Les formes histologiques les plus fréquentes sont le LS bien différencié (tumeur lipomateuse atypique des auteurs anglo-saxons) et le LS dédifférencié. La dédifférenciation d'un LS correspond à la présence d'une composante plus cellulaire

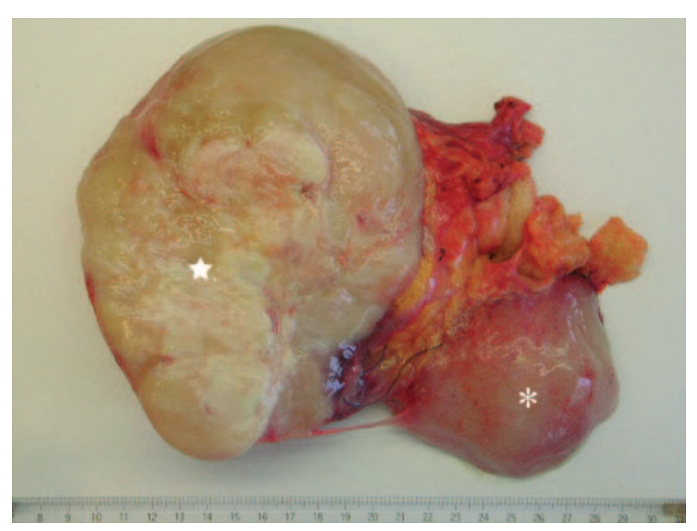


Figure 1. Volumineux liposarcome dédifférencié rétropéritonéal de 20 cm, multinodulaire et hétérogène associant des secteurs fibreux (étoile) à des territoires myxoïdes (astérisque).

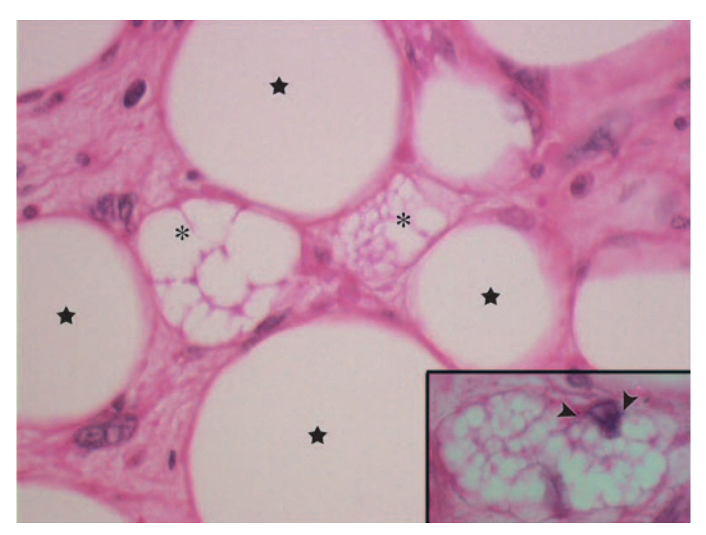


Figure 2. Liposarcome bien différencié constitué de cellules adipeuses bien différenciées présentant des atypies cytonucléaires marquées (étoiles). Le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence de lipoblastes (astérisques) (HE x 400). Cette cellule est caractérisée par un cytoplasme contenant de multiples vacuoles adipeuses de petites tailles qui encochent le noyau (têtes de flèches) (cartouche HE x 1000).

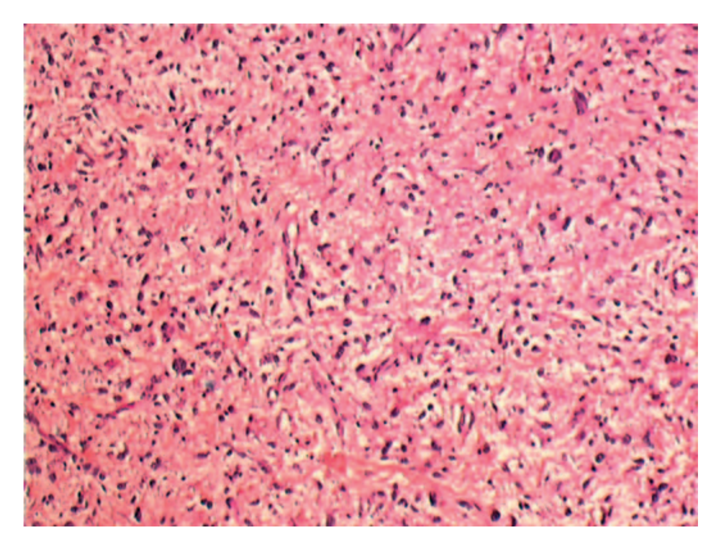


Figure 3. Liposarcome dédifférencié : prolifération fusocellulaire faite de petites cellules polymorphes avec des atypies cytonucléaires marquées et hyperchromatiques. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de territoires plus typiquement adipocytaires ou d'investigations immunohistochimiques (expression de MDM2 et CDK4 par les cellules tumorales, HE x 100).

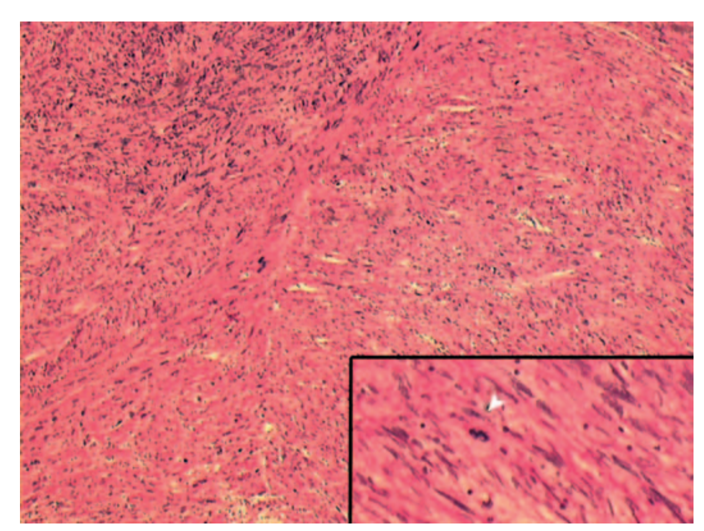


Figure 4. Léiomyosarcome rétropéritonéal : prolifération organisée en faisceaux et constituée de cellules fusiformes à cytoplasme éosinophile (HE x 100). En cartouche, les noyaux sont polymorphes, hyperchromatiques, des mitoses sont visibles (tête de flèche) (HE x 400).

fusiforme ou pléomorphe, c'est un facteur de mauvais pronostic [5], donc il doit être toujours recherché. Les cellules tumorales de cette composante dédifférenciée expriment également MDM2 et CDK4.

Si elle est prédominante, elle pose de plus un problème de diagnostic différentiel avec d'autres types histologiques de sarcomes. Les LS myxoïdes n'existent pas dans le rétropéritoine. Les lipomes rétropéritonéaux sont très rares [6]. Ils doivent faire l'objet d'un abondant échantillonnage macroscopique à la recherche de cellules présentant des atypies cytonucléaires même peu nombreuses, conduisant alors au diagnostic de liposarcome bien différencié [7].

Tumeurs musculaires lisses (Fig. 4)

Les léiomyosarcomes sont fréquents dans cette localisation. Ce sont des masses volumineuses, partiellement nécrotiques constituées de cellules fusiformes éosinophiles plus ou moins atypiques. Les marqueurs musculaires sont exprimés par des cellules tumorales. Leur pronostic est très sombre [8]. Des tumeurs stromales extradigestives ont été décrites dans le rétropéritoine. Elles sont beaucoup plus rares que leurs homologues digestives et sont toutes considérées comme malignes. Elles ont un aspect morphologique intermédiaire entre les tumeurs musculaires lisses et celles des gaines des nerfs périphériques. Elles sont caractérisées par l'expression immunohistochimique du CD117 (c-kit). Ces tumeurs constituent un modèle de thérapeutique ciblée puisqu'il existe un inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine kinase du gène *KIT* efficace dans 80 % des cas [9, 10].

Les léiomyomes sont rares. Dans le rétropéritoine, ils se rencontrent essentiellement chez les femmes jeunes. Le diagnostic de bénignité repose sur la quasi-absence de mitoses dans ces tumeurs parfois volumineuses [7].

Tumeurs musculaires striées

Rares dans leur localisation rétropéritonéale, les rhabdomyosarcomes (RMS) sont des tumeurs de l'enfant. La forme histologique la plus fréquente est le type embryonnaire, les RMS alvéolaires sont plus rares, les RMS polymorphes peuvent se rencontrer chez l'adulte [11].

Tumeurs vasculaires

Lymphangiomes, hémangiomes et angiosarcomes sont décrits dans le rétropéritoine [12, 13].

Une forme particulière d'hémangioendothéliome simulant un sarcome de Kaposi est décrite dans le rétropéritoine de l'enfant [14].

Tumeurs des nerfs périphériques

On trouve des tumeurs bénignes : schwannomes, neurofibromes et périneurinomes (tumeurs des cellules périneurales) ainsi que leurs homologues malignes regroupées sous l'appellation unique de tumeurs malignes des filets nerveux périphériques [12, 15, 16].

Autres sarcomes

Le sarcome fibromyxoïde n'est pas une localisation habituelle et cette tumeur est exceptionnelle. Le diagnostic de malignité peut être difficile à poser devant cette tumeur à stroma myxoïde dont les cellules fusiformes sont pratiquement dépourvues d'atypies [17]. D'autres sarcomes sont très exceptionnellement décrits dans le rétropéritoine : synovialosarcome [18], sarcome alvéolaire des parties molles [19], ostéosarcome extrasquelettique [20].

Entités en cours de remembrement

Ces tumeurs ont en commun une origine histologique imprécise et un aspect morphologique commun à différents sarcomes.

L'histiocytome fibreux malin (HFM) : l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'HFM comme un sarcome à cellules polymorphes associant des cellules à différenciation fibroblastique et histiocytaire [21]. L'HFM a longtemps été considéré comme un des sarcomes les plus fréquents. Il est maintenant admis que l'aspect morphologique d'HFM correspond à une forme histologique peu différenciée commune à différents sarcomes. Plusieurs études rétrospectives ayant réanalysé des centaines d'HFM ont conduit au reclassement de 30 à 60 % de ces tumeurs, généralement en léiomyosarcomes ou liposarcomes dédifférenciés [22, 23]. Il persiste cependant des « sarcomes à cellules pléomorphes et/ou fusiformes inclassés ».

Les hémangiopéricytomes sont des tumeurs initialement décrites comme développées à partir de cellules périvasculaires, les péricytes [24]. La prolifération a un aspect monomorphe de cellules fusiformes séparées par un réseau vasculaire ramifié en « bois de cerf ». Il s'agit également d'une entité dont l'existence est contestée, des aspects morphologiques hémangiopéricytaires étant présents dans près de 20 % des sarcomes [25]. Dans le rétropéritoine, on retrouve des tumeurs apparentées aux hémangiopéricytomes : les tumeurs fibreuses solitaires, qui sont des lésions le plus souvent bénignes [26].

Les tumeurs rhabdoïdes ne se rencontrent pratiquement que chez l'enfant de moins de 3 ans au niveau du rein et du système nerveux central. L'aspect rhabdoïde correspond à des cellules rondes à noyau très nucléolé et à cytoplasme doté d'une vacuole éosinophile. On retrouve cet aspect dans de nombreuses tumeurs de l'adulte (carcinomes, sarcomes, lymphomes...) et dans d'autres localisations [27]. Le diagnostic formel de cette tumeur très agressive repose sur l'immunohistochimie et la mise en évidence d'une altération génétique du gène *INI 1* [28].

Tumeurs du système sympathique

Elles naissent plus fréquemment de la surrénale mais peuvent se rencontrer partout dans le rétropéritoine. Il s'agit de neuroblastome, tumeur maligne de l'enfant et de ses dérivés plus matures ganglioneuroblastomes et ganglioneuromes [12]. De même, il existe des paragangliomes extrasurrénaliens bénins ou malins primitifs du rétropéritoine [29].

Tumeurs germinales

La découverte d'une tumeur germinale rétropéritonéale doit faire rechercher une tumeur primitive testiculaire qui peut être de petite taille, voire avoir spontanément régressé (« *burned out tumor* » des auteurs anglo-saxons) [30].

Classification clinique TNM

Elle est développée dans le Tableau 1.

Tableau 1.
Classification clinique TNM.

T-tumeur primitive
TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0 : Pas de signe de tumeur primitive
T1 : Tumeur ≤ 5 cm dans son plus grand diamètre
T1a : Tumeur superficielle
T1b : Tumeur profonde
T2 : Tumeur > 5 cm dans son plus grand diamètre
T2a : Tumeur superficielle
T2b : Tumeur profonde
Une tumeur superficielle est localisée exclusivement au-dessus de l'aponévrose superficielle, sans l'envahir ; une tumeur profonde est localisée soit exclusivement au-dessous de l'aponévrose soit au-dessus de cette aponévrose en l'envahissant ou en la traversant. Les sarcomes rétropéritonéaux, médiastinaux et pelviens sont considérés comme des tumeurs profondes
N-adénopathies régionales
NX : Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire
N1 : Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
M-métastases à distance
MX : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0 : Pas de métastase à distance
M1 : Présence de métastases à distance

Points importants

Le diagnostic des sarcomes repose sur un large échantillonnage et des investigations immunohistochimiques. Ceci explique le peu d'indication des éventuelles analyses extemporanées (immunohistochimie non réalisable) et biopsies préopératoires (peu représentatives, difficiles, risque d'essaimage) [31]. Les cas difficiles doivent faire l'objet d'avis d'experts. De même la cryopréservation d'un échantillon tumoral est à réaliser aussi systématiquement que possible pour aider au diagnostic et pour améliorer les connaissances fondamentales de ces tumeurs rares.

Grade histopathologique

Le système TNM retient deux grades de malignité : bas grade et haut grade.

Diagnostic

Signes cliniques

Les signes cliniques sont tardifs et non spécifiques. Ils sont la conséquence du développement d'une masse dans le rétropéritoine avec compression des organes de voisinage : douleurs, signes digestifs (nausées, vomissements, constipation), obstruction veineuse ou lymphatique (œdèmes des organes génitaux, phlébites à répétition). La découverte d'une TRP de moins de 5 cm est donc rare et souvent fortuite [32, 33]. L'obstruction des voies urinaires est peu fréquente en raison du développement progressif de la tumeur [2]. Dans le cas des diagnostics très tardifs, l'examen physique détecte une volumineuse masse abdominale. L'apparition d'une altération de l'état général avec fièvre et amaigrissement serait un signe en faveur de la malignité de la tumeur [34].

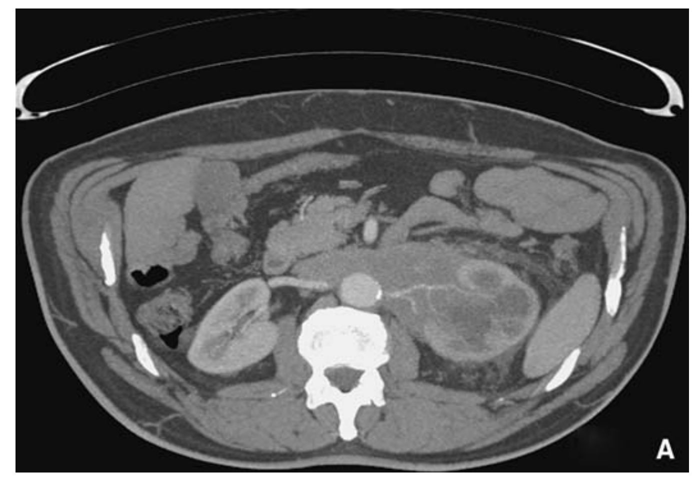






Figure 5.
A, B, C. Lymphome rétropéritonéal. Tomodensitométrie : masse tissulaire hypovasculaire infiltrant le rétropéritoine médian et latéral gauche, développée le long de l'axe aortico-cave, et autour du pédicule vasculaire rénal gauche, sans signe d'envahissement vasculaire ou parenchymateux rénal, entraînant en revanche une hydronéphrose rénale gauche majeure avec net retard excrétoire. Une ponction-biopsie réalisée sous contrôle tomodensitométrique révélait un lymphome rétropéritonéal primitif.

Examens paracliniques

Radiographie de l'abdomen sans préparation

Il s'agit d'un examen qui n'est utilisé que très rarement tant pour la détection que pour la caractérisation d'une lésion tumorale péritonéale ou rétropéritonéale.

Elle peut néanmoins, souvent de manière fortuite, mettre en évidence principalement deux éléments pouvant amener à pratiquer secondairement d'autres explorations :

- la présence de calcifications tumorales, plus fréquentes pour certaines étiologies ;
- la présence de lésions du cadre osseux, notamment du rachis axial orientant le diagnostic vers des lésions d'origine nerveuse.

Échographie abdominopelvienne [35, 36]

Il s'agit d'un examen qui n'est plus réalisé systématiquement en routine : il est indiqué parfois en première intention, principalement dans le cadre d'une exploration de « débrouillage » pour une symptomatologie abdominale ou pelvienne mal définie, éventuellement dans le cadre d'une caractérisation, alors en complément de la tomodensitométrie (TDM) ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Ses limites sont la mauvaise accessibilité de la loge rétropéritonéale, une étude limitée des rapports anatomiques et des limites de la tumeur, et son caractère opérateur-dépendant.

Elle est réalisée en décubitus dorsal et latéral, par voie percutanée, éventuellement complétée par un examen par voie transrectale ou transvaginale suivant la localisation tumorale et l'échogénicité du patient.

Elle occupe une place particulière chez l'enfant, qui présente une échogénicité généralement bien meilleure que l'adulte, et chez qui les autres explorations sont souvent d'accès plus difficile (problème d'irradiation pour la TDM, nécessité d'un recours à une anesthésie générale ou une injection de produit de contraste pour la TDM ou l'IRM).

Elle doit s'attacher à répondre aux questions suivantes :

- confirmer la localisation rétropéritonéale de la masse et éventuellement l'organe d'origine, dont l'identification peut être difficile pour les tumeurs volumineuses ;
- déterminer la structure de la masse, solide, kystique ou mixte. Elle apparaît notamment efficiente pour la caractérisation des lymphangiomes kystiques, masses liquidiennes strictes d'aspect uni- ou multiloculaire, ou pour les tératomes matures où un contingent kystique avec niveau sérograisseux peut être mis en évidence ;
- tenter d'identifier une ou plusieurs composantes tumorales : un contenu hyperéchogène homogène est en faveur d'un contingent graisseux, des images hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur sont en faveur de calcifications ;
- tenter de préciser l'extension locorégionale de la lésion et ses rapports vasculaires ;
- réaliser un bilan d'extension abdominal, notamment en explorant de manière systématique le foie et les reins ;
- enfin, permettre un repérage pour une éventuelle ponction-biopsie échoguidée ;
- il faut savoir que la grande taille des lésions ne permet pas une étude exhaustive de la tumeur.

Tomodensitométrie (TDM) abdominopelvienne [36-38]

Il s'agit aujourd'hui du moyen d'investigation le plus fréquemment utilisé pour la détection, la caractérisation, le bilan préopératoire et le suivi des TRP.

Elle comprend une première acquisition sans injection, puis dans l'idéal deux, voire trois acquisitions successives après injection intraveineuse de produit de contraste iodé pour une étude dynamique de la vascularisation tumorale.

Elle peut être complétée par la réalisation de clichés radiographiques standards post-TDM centrés sur l'abdomen pour analyser ses rapports avec l'appareil urinaire.

Les appareils de dernière génération permettent de plus une analyse multiplanaire très précise avec une excellente résolution anatomique (Fig. 5).

La TDM permet de répondre à de nombreuses questions :

- affirmer l'origine rétropéritonéale de la masse, en objectivant par exemple un refoulement antérieur de structures rétropéritonéales ou un déplacement des gros vaisseaux ;
- exclure son développement à partir d'un organe rétropéritonéal : éliminer un éventuel raccordement de la lésion à un organe adjacent, voire la disparition de cet organe, identifier un aspect de refoulement en « croissant » d'un organe souple, enfin analyser les artères nourricières de la lésion ;
- les composantes tumorales : l'examen TDM permet de manière fiable d'identifier un contingent graisseux (hypodensité < 0 UH), la présence de calcifications, évoquer la présence d'un contingent kystique ou nécrotique (hypodensité plus ou moins marquée sans rehaussement après injection de produit de contraste). Néanmoins, l'IRM reste beaucoup plus efficiente pour cela, c'est pourquoi nous détaillons cette partie dans le chapitre consacré à l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ;
- la vascularisation tumorale : depuis longtemps, mais surtout depuis l'apparition sur le marché des scanners multidétecteurs, une analyse dynamique du rehaussement tumoral est possible, permettant de dégager schématiquement quatre profils distincts :
  - l'absence complète de rehaussement : en faveur d'une masse bénigne comme un lipome, un lymphangiome kystique ou un hématome ;
  - un rehaussement précoce avec une vidange rapide : en faveur également d'une masse bénigne, comme un paragangliome, un angiomyolipome, une maladie de Castelman ;
  - un rehaussement massif et précoce avec une vidange tardive ou sans vidange : en faveur d'une masse maligne. Exceptionnellement, certaines lésions bénignes (paragangliomes, angiomyolipomes, schwannomes) peuvent présenter ce profil de rehaussement ;
  - un rehaussement tardif : en faveur d'une masse bénigne, comme une tumeur neurogénique, une tumeur desmoïde, un hémangiome ou un léiomyome. Exceptionnellement, certaines masses malignes (liposarcomes myxoïdes, léiomyosarcomes, lymphomes malins) peuvent présenter ce profil.
- réaliser un bilan d'extension complet tant à l'étage supra- qu'infradiaphragmatique (recherche de métastases pulmonaires, osseuses, hépatiques et péritonéales) ;
- assurer le suivi post-thérapeutique, à la recherche par exemple d'une récidive locorégionale ;
- enfin permettre la réalisation d'une biopsie scanoguidée, mais nous y reviendrons ultérieurement.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) [36-38]

Il s'agit aujourd'hui de la méthode d'investigation de référence des masses des parties molles, et par extension des masses rétropéritonéales, de par principalement ses progrès technologiques aboutissant à la réalisation de séquences de plus en plus rapides avec une très bonne résolution anatomique mais surtout une excellente résolution en contraste spontanément et après injection de produit de contraste.

On utilise principalement des séquences pondérées T1 et T2 en contraste spontané, éventuellement complétées par des séquences en saturation de graisse, associées à des séquences en pondération T1 dynamiques après injection intraveineuse de gadolinium.

Ces différentes acquisitions sont classiquement réalisées dans au moins deux plans de coupe orthogonaux, notamment pour les lésions volumineuses, permettant une meilleure analyse de ses limites et de ses rapports avec les organes de voisinage.

Ses principales limites restent sa disponibilité limitée, les contre-indications classiques liées à l'utilisation d'un champ magnétique de haute intensité, le temps d'examen relativement important par rapport aux autres explorations abordées plus haut, l'importance d'une apnée de bonne qualité pour la plupart des acquisitions (des séquences en respiration libre sont disponibles).

Elle permet de répondre avec la même pertinence à l'ensemble des questions posées à l'exploration TDM, avec néanmoins deux principaux écueils :

- une analyse moins fiable des calcifications tumorales que l'ensemble des moyens d'investigation précédemment décrits, ces calcifications apparaissant en hyposignal sur les séquences T1 et T2 ;
- l'impossibilité de réaliser un bilan d'extension exhaustif à l'étage supradiaphragmatique.

Elle revêt une importance particulière dans la recherche d'éléments pouvant orienter vers un diagnostic de nature, à savoir dans l'analyse des composants histologiques tumoraux.

Détection d'un contingent graisseux

Typiquement, le contingent graisseux apparaît en hypersignal T1, hypersignal T2, atténués sur les séquences en saturation de graisse, et oriente le diagnostic vers :

- un lipome ou un liposarcome : les lipomes sont classiquement des masses homogènes, bien limitées, quasiment exclusivement graisseuses, ne se rehaussant pas après injection de gadolinium ; les liposarcomes sont classiquement des masses hétérogènes, lobulées, mal limitées, contenant des structures septales non graisseuses (apparaissant en hyposignal T2 avec un rehaussement homogène correspondant à des structures fibreuses) et une proportion de graisse variable en fonction de leur degré de différenciation (proportion de graisse inversement proportionnelle au grade histologique). Il a été noté par ailleurs que la présence de calcifications ou d'ossifications (correspondant à des zones métaplasiques de fibrosarcomes, de myofibrosarcomes ou de sarcomes mixtes) était un facteur significatif de mauvais pronostic ;
- un tératome mature, qui présente fréquemment un niveau hydrolipidique bien identifié, classiquement associé à des calcifications ou à des zones focalisées d'ossification.

Détection d'un stroma myxoïde

Typiquement, la stroma myxoïde apparaît en hyposignal T1, hypersignal T2 marqué avec un rehaussement retardé et faible, voire absent pour les masses bénignes, et précoce et marqué pour les masses malignes. Sa présence oriente le diagnostic vers :

- une tumeur neurogénique : les schwannomes (associant tissu myxoïde hyper T2, tissu cellulaire hypo T1 et T2, et tissu fibreux solide se rehaussant), les neurofibromes (hypersignal T2 marqué, souvent multiples dans le cadre d'une neurofibromatose), les ganglioneuromes (calcifications fréquentes), les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ;
- un liposarcome myxoïde : n'existe pas dans le rétropéritoine ; ces tumeurs ont été reclassées en d'autres types tumoraux, se présentant comme une masse en hyposignal T1, hypersignal T2 marqué, avec une composante kystique, se rehaussant de manière réticulaire ;
- moins fréquemment, une tumeur desmoïde, un hémangiopéricytome (cette appellation n'existe plus dans la classification OMS du tissu mou) ;
- un histiocytome fibreux malin myxoïde ;
- moins fréquemment, une tumeur desmoïde, un hémangiopéricytome, un léiomyosarcome, un péricytome malin, un rhabdomyosarcome, un mésenchymome malin.

Détection de fibres collagènes

Typiquement, les fibres collagènes apparaissent en hyposignal T1 et T2, avec un rehaussement tardif et homogène.

Leur présence oriente le diagnostic vers un neurofibrome, un ganglioneurome, une tumeur desmoïde, un léiomyosarcome, un histiocytome fibreux malin, une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques.

Détection d'un contingent nécrotique

Typiquement, il apparaît en hyposignal T1 et hypersignal T2 moins francs qu'un contingent liquidien strict.

Une portion nécrotique est souvent identifiée dans les tumeurs de haut grade, comme les léiomyosarcomes, qui présentent un centre nécrotique plus fréquemment que les autres sarcomes, associé classiquement à d'importantes plages de dégénérescence kystiques, alors que la présence de graisse ou de calcifications est inhabituelle.

Les tumeurs très hypervasculaires, comme les paragangliomes, contiennent parfois un contingent nécrotique hémorragique avec niveau sérohématique.

Détection d'un contingent kystique

Typiquement, le contingent kystique apparaît en franc hyposignal T1, franc hypersignal T2, homogène, sans rehaussement après injection de gadolinium.

Les lymphangiomes kystiques et les tumeurs kystiques mucineuses apparaissent exclusivement liquidiennes.

Les tumeurs neurogéniques sont des tumeurs solides contenant classiquement un contingent kystique intralésionnel.

Détection de calcifications

Comme nous l'avons déjà précisé, l'IRM n'assure pas une reconnaissance satisfaisante des calcifications qui passent fréquemment inaperçues de par leur faible signal, notamment au sein des lésions volumineuses et hétérogènes.

Enfin, certains signes spécifiques ont été décrits, permettant également une orientation diagnostique.

Signe de la « cible ». Mise en évidence d'une aire centrale en hypo- ou en isosignal T2, avec une couronne en hypersignal T2, correspondant à du tissu fibreux central cerclé par un tissu myxoïde périphérique, très en faveur d'une tumeur neurogénique, notamment un neurofibrome ou un schwannome.

Signe de « la coupe de fruit ». Association de zones hypo-, iso-, et hyper-T2 correspondant à la juxtaposition de contingents solides, kystiques, hémorragiques, myxoïdes et fibreux, en faveur d'un histiocytome fibreux malin ou d'un synovialosarcome.

Aspect en « volute ». Présence de structures linéaires ou curvilignes en hyposignal T2, correspondant à un regroupement de fibres collagènes et de cellules de Schwann, en faveur de tumeurs neurogéniques, comme un ganglioneurome ou un neurofibrome.

Aspect de « vide de flux ». Présence de structures tubulées en hyposignal T1 et T2, se rehaussant fortement après injection, correspondant à des structures vasculaires à circulation rapide. Aspect classiquement retrouvé dans les hémangiopéricytomes et les hémangiomes artérioveineux.

Aspect de rehaussement « moucheté ». Présence de structures pseudoseptales intralésionnelles se rehaussant après injection, en faveur d'un lymphome malin, d'un léiomyosarcome, ou d'un rhabdomyosarcome.

Présence d'adénopathies associées. En faveur d'un lymphome malin, d'un neuroblastome, d'un histiocytome fibreux malin, d'un rhabdomyosarcome.

Opacifications vasculaires [39-41]

Elles ne conservent aujourd'hui des indications que très limitées dans le cadre du bilan diagnostic préthérapeutique, les explorations TDM et IRM permettant, grâce notamment à la possibilité d'explorations multiplanaires et à leur très bonne résolution anatomique et temporelle, une étude souvent suffisante de la vascularisation tumorale et du bilan d'extension veineux, et ce de manière nettement moins invasive.

Ainsi, l'artériographie est classiquement réservée aux situations où une embolisation tumorale est indiquée en association ou non à une prise en charge chirurgicale, trois situations pouvant être distinguées :

- indication d'une embolisation préopératoire, dans le cadre de la prise en charge de tumeurs hypervasculaires, comme les hémangiopéricytomes, ou les angiomyolipomes extrarénaux ;
- indication d'une embolisation en urgence dans le cadre d'une rupture hémorragique intra- ou rétropéritonéale d'une tumeur hypervasculaire, la procédure visant alors à occlure la (ou les) branche(s) artérielle(s) lésée(s) responsable(s) du saignement aigu. Les angiomyolipomes rétropéritonéaux ou les phéochromocytomes sont le plus souvent incriminés ;
- indication plus rare d'une embolisation exclusive, réservée principalement aux angiomyolipomes, dans le cadre de patients non ou difficilement opérables, et ce après un contrôle histologique percutané indispensable.

Les opacifications veineuses, notamment la cavographie, ne sont quasiment plus utilisées, sauf dans les rares cas où l'imagerie en coupes ne peut délimiter assez précisément un éventuel envahissement de la veine cave, ou pour l'exploration des léiomyosarcomes de la veine cave inférieure, tumeurs rares, où la cavographie permet de préciser l'extension endoluminale et la circulation veineuse collatérale, ou enfin pour les exceptionnelles indications de prise en charge thérapeutique endovasculaire veineuse, souvent alors réalisée à visée symptomatique.

Autres examens radiologiques

L'urographie intraveineuse peut encore être réalisée au décours ou en complément du bilan TDM.

On réalise maintenant plus fréquemment un passage tardif lors du bilan TDM avec reconstruction des cavités excrétrices (uroscanner).

Les opacifications digestives, classiques avec étude radiographique standard ou couplées sont réalisées en cours de TDM ou IRM (pour visualiser notamment les deuxième et troisième portions du duodénum). L'endoscopie ou échoendoscopie peut compléter ce bilan.

Les examens scintigraphiques au MIBG (méta-iodo-benzylguanidine) sont utiles pour l'étude des tumeurs sécrétant des catécholamines comme les phéochromocytomes ou certaines tumeurs de l'enfant, au MDP (méthylène diphosphonate) pour la recherche de métastases osseuses dans le cadre du bilan d'extension, en précisant que la prévalence globale des localisations secondaires (moins de 15 %) est faible lors de la découverte d'une TRP.

Enfin, le PET-scan est une méthode d'investigation récente encore peu disponible, utilisée de plus en plus couramment pour la caractérisation tumorale ou le bilan d'extension, notamment ganglionnaire, même si elle reste en cours de validation.

Ponction-biopsie percutanée

Elle est réalisée sous contrôle échographique ou sous contrôle tomodensitométrique, cette deuxième option permettant un guidage plus précis, notamment grâce à sa meilleure résolution spatiale et à la possibilité de réaliser le geste, sur certains appareils, sous fluoroscopie (imagerie en temps réel).

On préfère si possible un abord rétropéritonéal strict plutôt que transpéritonéal.

On réalise une technique coaxiale permettant de protéger le trajet de biopsie par une aiguille guidée non directement au contact de la tumeur. La cytoponction à l'aiguille fine des masses rétropéritonéales, éventuellement complétée par des prélèvements biopsiques, rapporte une efficience comprise entre 84 et 98 %, une sensibilité entre 87 et 98 % et une spécificité proche de 100 % [31, 42, 43].

Cette technique permet également des prélèvements multiples par une seule voie d'abord percutanée. Elle permet de porter le diagnostic de sarcome et en cas de doute diagnostique, de façon à prévoir d'emblée un geste chirurgical adapté. Elle rapporte par ailleurs un très faible taux de complication (inférieur à 4 %), souvent minimes.

Malgré ces bons résultats, il s'agit d'une pratique restant controversée pour de nombreuses équipes pour les raisons suivantes :

- la taille souvent volumineuse des TRP ne permet qu'une analyse limitée du contingent tumoral, au sein duquel peuvent coexister plusieurs sous-types cellulaires ;
- sa valeur pronostique limitée même en cas d'obtention de type histologique, les éléments les plus importants restant la possibilité ou non d'une exérèse complète et le grade histologique tumoral : ce type de ponction est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en fonction du diagnostic et du traitement à envisager.

■ Évolution et facteurs pronostiques

Malgré les avancées dans les modalités de diagnostic, une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète et éventuellement un traitement complémentaire, les TRP et particulièrement les sarcomes ont une forte propension à récidiver localement. Le taux de récidive locale est schématiquement de l'ordre de 50 % [33, 44, 45].

La récidive locale est donc plus fréquente que la dissémination métastatique [46, 47].

La résection complète de la tumeur avec absence de marge microscopique est un des principaux facteurs pronostiques [45, 48-51].

L'appréciation de la qualité de la résection se base sur les critères de l'UICC :

- R0 : absence de reliquat tumoral microscopique ;
- R1 : présence de reliquat tumoral microscopique sur une berge ;
- R2 : présence de reliquat tumoral macroscopique après résection.

Singer [45] a montré l'importance des marges de résection de la tumeur sur la survie à 5 ans : R0 : 70 % de survie à 5 ans ; R1 : 45 % ; R2 : 15 %.

Les autres facteurs pronostiques sont :

- le grade : il s'agit du premier facteur pronostique chez les patients qui ont eu une résection complète. La médiane de survie est de 20 mois en cas de haut grade de malignité contre 80 mois en cas de bas grade de malignité [9] ;
- le caractère non métastatique initial ;
- le type histologique : le taux de mortalité spécifique des patients présentant un léiomyosarcome est le double de celui des patients porteurs d'un liposarcome [48]. Le type histologique serait plus un facteur prédictif de métastases à distance que de récidive locale. La probabilité de récidive locale à 5 ans est de 44 % pour les liposarcomes contre 40 % pour les léiomyosarcomes. Au contraire, la probabilité de métastases à distance à 5 ans est de 13 % pour les liposarcomes mais de 44 % pour les léiomyosarcomes.

En reprenant ces principaux critères, Van Dalen a proposé un système de classification post-chirurgicale des sarcomes rétropéritonéaux primitifs qui se différencie de la classification UICC-TNM, notamment en ne tenant pas compte de la taille de la tumeur [44] :

- type I : bas grade, résection complète, pas de métastase ;
- type II : haut grade, résection complète, pas de métastase ;
- type III : tous grade, résection incomplète, pas de métastase ;
- type IV : tous grade, toute résection, métastases à distance.

Cette classification considère que selon les critères de l'UICC, les statuts R0 et R1 correspondent à des résections complètes. Les marges microscopiques étant très difficiles à caractériser en raison de l'important volume tumoral et de la complexité de leur forme en trois dimensions.

■ Traitement

Traitement chirurgical

Voie d'abord

La voie d'abord choisie a comme impératif de permettre une exérèse complète d'une tumeur le plus souvent de gros volume dans des conditions maximales de sécurité. Les gros vaisseaux doivent donc pouvoir être facilement contrôlés. La voie transpéritonéale est la voie à privilégier [33, 52, 53].

L'incision peut être médiane (souvent xyphopubienne) ou sous-costale avec débordement de la ligne médiane de quelques centimètres afin de permettre une exposition optimale. Exceptionnellement, une thoraco-phréno-laparotomie peut s'imposer.

Résécabilité des tumeurs rétropéritonéales

Devant l'importance de la masse tumorale, la question de la résécabilité de la tumeur peut se poser, en fait celle-ci est le plus souvent possible. Le taux moyen de résécabilité sur de grosses séries est de l'ordre de 70 % avec des résections complètes dans la moitié des cas [1, 47]. La mortalité opératoire est inférieure à 10 % des cas [52].

Les raisons d'impossibilité d'ablation de la tumeur sont principalement [50] :

- l'envahissement de l'artère mésentérique supérieure ;
- l'envahissement des gros vaisseaux ;
- l'envahissement de la moelle épinière ;
- l'extension viscérale au-delà des possibilités d'une résection élargie.

Nous avons déjà évoqué la complexité de la notion de marge microscopique et souvent l'opérateur se pose la question de l'exérèse des organes de voisinage. Le rein et le côlon sont les deux organes le plus souvent envahis et donc emportés avec la tumeur plutôt que de faire une dissection au contact, pour avoir une résection R0 [48].

La présence de métastases est rare au moment du diagnostic et celle-ci ne remet pas en cause l'exérèse de la tumeur dans la plupart des cas, au moins dans un but de réduction tumorale avant chimiothérapie [51], ou pour assurer un certain confort de survie postopératoire (compression des organes de voisinage, occlusion...).

Radiothérapie

Les sarcomes sont réputés pour leur grande radiorésistance. Celle-ci est illustrée par les résultats obtenus par la radiothérapie exclusive, avec un taux de contrôle local de 50 % à 5 ans [54]. Dans le cas particulier des sarcomes rétropéritonéaux, on ne peut délivrer une dose supérieure à 60 Gy à cause de la tolérance des organes de voisinage. Cette dose est insuffisante pour stériliser une tumeur volumineuse, en revanche elle peut en néoadjuvant rendre une tumeur résécable en diminuant son volume ou stériliser en postopératoire un reliquat tumoral.

Radiothérapie externe adjuvante

La diminution du risque de récidive locale par l'association de la chirurgie et de la radiothérapie est à l'heure actuelle très discutée. Aucun essai de phase 3 n'a été instauré. La plupart des études ne retrouvent pas de bénéfice sur la survie globale ainsi que sur le risque de rechute locale [51, 53-56].

Seules trois séries ont montré, à notre connaissance, un bénéfice pour le patient [57-59].

Ainsi, dans une série canadienne portant sur 104 patients, le délai de survenue de la rechute locale a été très significativement retardé en cas de radiothérapie postopératoire après exérèse complète (30 mois si chirurgie complète exclusive vs 103 mois si radiothérapie postopératoire en plus) [58].

La série américaine du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center retrouve comme seul facteur pronostique de récidive locale l'absence de radiothérapie postopératoire [57]. En 2001 une étude du groupe sarcome de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) qui a porté sur 145 patients non métastatiques a étudié les facteurs pronostiques des sarcomes rétropéritonéaux [59]. Le contrôle local a été amélioré de façon significative par la radiothérapie. L'analyse multivariée a montré que le risque de rechute locale était réduit d'un facteur 3 par la radiothérapie à la dose médiane de 48 Gy lorsqu'elle était associée à une chirurgie complète. L'autre facteur pronostique influant sur le contrôle local a été le haut grade anatomopathologique. Les auteurs ont conclu que l'hypothèse selon laquelle la radiothérapie postopératoire améliorait le contrôle local devrait être validée par une étude multicentrique randomisée.

Radiothérapie néoadjuvante

Cette technique permet une meilleure définition des volumes et un risque moindre de toxicités puisque les anses digestives sont refoulées par la masse tumorale. En Amérique du Nord, l'utilisation de la radiothérapie en néoadjuvant est actuellement préférée à la séquence postopératoire [60, 61].

Ces deux séries rétrospectives obtiennent des résultats comparables à la radiothérapie adjuvante mais utilisent, pour l'une, une surimpression peropératoire et, pour l'autre, une curiethérapie postopératoire, techniques non dénudées de risques et non accessibles à l'ensemble des centres. Il paraît donc difficile d'utiliser la radiothérapie néoadjuvante en pratique courante malgré des résultats convenables.

En pratique

La radiothérapie externe doit être faite de façon conformationnelle à l'aide d'une dosimétrie 3D avec des photons de haute énergie (> 10 mV) selon un fractionnement conventionnel. La dose à délivrer est de 45 à 50 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy, 5 fractions par semaine. Pour mieux délimiter le volume cible microscopique (CTV), le chirurgien clippe la zone de résection. Un scanner dosimétrique avec injection de produit de

contraste est nécessaire, ainsi que l'opacification du tube digestif. Les organes à risque sont aussi à contourner en respectant les doses limites pour chaque organe.

Il n'existe aucune preuve de l'efficacité d'une radiothérapie adjuvante à la chirurgie. Il est nécessaire de mettre en place un essai de phase 3 recherchant l'intérêt de la radiothérapie mais évaluant aussi les effets secondaires aigus et tardifs. L'indication de radiothérapie ne doit pas être posée systématiquement. Elle doit être discutée en fonction du ratio bénéfice/risque, et doit toujours être intégrée dans le cadre d'une stratégie multidisciplinaire.

Chimiothérapie

Le traitement par chimiothérapie des TRP dépend bien évidemment du type histologique de la tumeur. Nous nous intéressons plus particulièrement à la prise en charge des tumeurs le plus fréquemment retrouvées dans cette localisation, les sarcomes. Les principales molécules actives pour les tumeurs sarcomateuses sont la doxorubicine à la dose optimale de 50 mg/m^2/3 semaines (taux de réponse de 20 à 35 %) et l'ifosfamide (taux de réponse de 20 à 40 %) [62]. La chimiothérapie peut être indiquée en situation néoadjuvante, adjuvante, et bien entendu, en cas de récidive locale, le plus souvent isolée et responsable de la plupart des décès des patients [62].

En situation néoadjuvante, pour des tumeurs volumineuses et/ou en contact avec les organes de voisinage, la chimiothérapie peut améliorer le geste chirurgical curatif et permettre de limiter au maximum les séquelles fonctionnelles d'une chirurgie potentiellement mutilante [62, 63]. Cette prise en charge est à proposer dès lors que la chirurgie carcinologique (R0, éventuellement R1) ne peut initialement être possible, ce qui est le cas dans 50-67 % des cas [64, 65]. Une polychimiothérapie (doxorubicine et ifosfamide) est à privilégier, elle offre des taux de réponses plus élevés qu'une monothérapie.

Si la qualité de la chirurgie reste l'élément déterminant dans le pronostic de ces tumeurs, la chimiothérapie adjuvante postopératoire peut être proposée afin d'améliorer le contrôle local en cas de tumeur localisée de haut grade [65, 66]. Les patients porteurs de tumeur présentant des critères de haut grade histopronostique doivent être systématiquement discutés en RCP et être inclus dans des essais thérapeutiques le plus souvent possible. Il en est de même pour la prise en charge des tumeurs profondes de grade 2 (somme de 3 scores selon la FNCLCC : « différenciation, index mitotique et nécrose tumorale », grade 2 = score total de 4 ou 5) [65]. La chimiothérapie n'a, en effet, pas fait la preuve de son efficacité en situation adjuvante dans les sarcomes rétropéritonéaux [63, 66]. Les études réalisées jusqu'à présent ont mis en évidence de façon significative une amélioration des taux de réponse, une diminution des rechutes locales et à distance et un bénéfice en termes de survie sans progression [67, 68]. Les indications restent les tumeurs de haut grade histopronostique (II pour les sarcomes profonds et III). Une surveillance est requise pour les tumeurs de grade I.

Malgré un traitement adéquat, 40 à 60 % des patients porteurs de sarcomes vont présenter une évolution métastatique de leur maladie. Les différentes études comparant la monochimiothérapie à la polychimiothérapie n'ont pas apporté de différence significative en termes de survie. Il est donc admis pour les patients métastatiques non opérables que la doxorubicine seule est à privilégier. La recherche d'une réponse optimale doit faire préférer son association avec ifosfamide pour les patients potentiellement opérables. Il est de toute façon préférable d'inclure ces patients dans des essais thérapeutiques. À l'heure actuelle, une polychimiothérapie n'apporte pas de gain en survie globale dans les tumeurs localement avancées ou métastatiques [68]. Dans le cadre de la prise en charge des sarcomatoses diffuses après exérèse complète, la chimiothérapie intrapéritonéale reste décevante, elle n'a en effet pas montré de bénéfice en termes de survie [62, 67]. L'apport de la perfusion isolée sous circulation extracorporelle reste à évaluer dans les localisations pelviennes [62].

En conclusion, la chimiothérapie reste indiquée dans les tumeurs sarcomateuses métastatiques ou en situation palliative pour les tumeurs inopérables. Son intérêt en traitement adjuvant, voire néoadjuvant reste à évaluer [68].

Gestion des récidives

La résection complète de la récidive tumorale impose souvent l'ablation des organes adjacents afin de s'assurer de la négativité des marges chirurgicales. Bien que l'efficacité d'associations thérapeutiques ne soit pas prouvée, un traitement complet peut être proposé associant en plus de la chirurgie une radiothérapie externe et une chimiothérapie préopératoire dans le but de réduire le volume tumoral. L'ablation de métastase pulmonaire doit être proposée si l'évaluation préopératoire montre que la résection complète de la tumeur est possible [52, 62]. De même l'ablation de métastases hépatiques, même si elles sont plus rares, peut être évoquée s'il s'agit d'une résection à perspective R0.

Surveillance

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 3 mois pendant les 2 premières années suivi d'un examen annuel au moins pendant 5 ans est recommandé [48]. Et cela bien que le taux de survie des patients présentant une récidive symptomatique soit le même que celui des patients dont la récidive a été détectée par un contrôle par tomodensitométrie. La propension de ces tumeurs à récidiver même après 10 ans incite à proposer une surveillance sur du très long terme. L'utilisation du PET-scan dans la détection des récidives a été décrite et donne des résultats encourageants [69].

Conclusion

Les TRP sont principalement des sarcomes. Leur gravité est due à un diagnostic souvent tardif en raison de la complaisance de l'espace dans lequel elles se développent. Un bilan d'imagerie complet comportant échographie, scanner et souvent IRM est nécessaire en préopératoire afin de bien déterminer les rapports avec les différents organes. La ponction biopsique préopératoire est à discuter en RCP.

Le diagnostic définitif repose sur la chirurgie qui reste également le traitement le plus efficace et qui peut être élargie aux organes de voisinage. Le traitement chirurgical peut être associé en cas de tumeur évoluée à de la radiothérapie et de la chimiothérapie. La grande fréquence des récidives impose une surveillance sur plusieurs années.

> *Points importants*
>
> Les sarcomes ont un taux de récidive très élevé, de l'ordre de 50 %.
> La récidive locale est plus fréquente que la dissémination métastatique.
> Les principaux facteurs pronostiques sont la résection complète de la tumeur, le grade, le caractère non métastatique initial et le type histologique.
> Le taux élevé de récidives après 10 ans impose une surveillance à très long terme.

Références

[1] Storm FK, Mahvi DM. Diagnosis and management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 1991;**214**:2-10.

[2] Gatcombe HG, Assikis V, Kooby D, Jonhnstone P. Primary Retroperitoneal teratomas: a review of the literature. *J Surg Oncol* 2004;**86**:107-13.

[3] Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;**91**:1914-26.
[4] Fletcher CD, Krishnan K, Mertens F. *Classification OMS des tumeurs des tissus mous*. 2002.
[5] Fabre-Guillevin E, Coindre JM. Somerhausen de S, Bonichon F, Stoeckle E, Bui NB. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas. *Cancer* 2006;**106**: 2725-33.
[6] Hisaoka M, Morimitsu Y, Hashimoto H, Ishida T, Mukai H, Satoh H, et al. Retroperitoneal liposarcoma with combined well-differentiated and myxoid malignant fibrous histiocytoma-like myxoid areas. *Am J Surg Pathol* 1999;**23**:1480-92.
[7] Azumi N, Curtis J, Kempson RL, Hendrickson MR. Atypical and malignant neoplasms showing lipomatous differentiation. A study of 111 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;**11**:161-83.
[8] Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Malignant smooth muscle tumors of the retroperitoneum and mesentery: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *J Surg Oncol* 1985;**28**:177-86.
[9] Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000;**13**:577-85.
[10] Coindre JM, Emile JF, Monges G, Ranchere-Vince D, Scoazec JY. Gastrointestinal stromal tumors: definition, histological, immunohistochemical, and molecular features, and diagnostic strategy. *Ann Pathol* 2005;**25**:358-85.
[11] Crist WM, Raney RB, Tefft M, Heyn R, Hays DM, Newton W, et al. Soft tissue sarcomas arising in the retroperitoneal space in children. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee. *Cancer* 1985;**56**:2125-32.
[12] Bories-Azeau A, Guivarc'h M. In: *Les tumeurs rétropéritonéales primitives*. Paris: Masson; 1981. p. 20-91.
[13] Vuletin JC, Wajsbort RR, Ghali V. Primary retroperitoneal angiosarcoma with eosinophilic globules. A combined light-microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 1990;**114**:618-22.
[14] Tsang WY, Chan JK. Kaposi-like infantile hemangioendothelioma. A distinctive vascular neoplasm of the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol* 1991;**15**:982-9.
[15] Kourea HP, Bilsky MH, Leung DH, Lewis JJ, Woodruff JM. Subdiaphragmatic and intrathoracic paraspinal malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 25 patients and 26 tumors. *Cancer* 1998;**82**:2191-203.
[16] Garcia G, Anfossi E, Prost J, Ragni E, Richaud C, Rossi D. Schwannome rétro péritonéal bénin : à propos de trois cas. *Prog Urol* 2002;**12**:450-3.
[17] Goodlad JR, Mentzel T, Fletcher CD. Low grade fibromyxoid sarcoma: clinicopathological analysis of eleven new cases in support of a distinct entity. *Histopathology* 1995;**26**:229-37.
[18] Miyashita T, Imamura T, Ishikawa Y, Okinaga K, Kunii O, Miyashita H. Primary retroperitoneal synovial sarcoma. *Intern Med* 1994;**33**:692-6.
[19] Ishikawa M, Ishizuka O, Nakayama T, Kobayashi S, Igawa Y, Nishizawa O, et al. Alveolar soft-part sarcoma of the retroperitoneum. *Int J Urol* 2006;**13**:1355-7.
[20] Bane BL, Evans HL, Ro JY, Carrasco CH, Grignon DJ, Benjamin RS, et al. Extraskeletal osteosarcoma. A clinicopathologic review of 26 cases. *Cancer* 1990;**65**:2762-70.
[21] Fletcher CD, Krishnan K, Mertens F, World health Organisation.. *Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone*. Lyon: IARC press; 2002.
[22] Oda Y, Tamiya S, Oshiro Y, Hachitanda Y, Kinukawa N, Iwamoto Y, et al. Reassessment and clinicopathological prognostic factors of malignant fibrous histiocytoma of soft parts. *Pathol Int* 2002;**52**: 595-606.
[23] Derré J, Lagacé R, Nicolas A, Mairal A, Chibon F, Coindre JM, et al. Leiomyosarcomas and most malignant fibrous histiocytomas share very similar comparative genomic hybridization imbalances: an analysis of a series of 27 leiomyosarcomas. *Lab Invest* 2001;**81**:211-5.
[24] Stout AP. Hemangiopericytoma; a study of 25 cases. *Cancer* 1949;**2**: 1027-54.
[25] Tsuneyoshi M, Daimaru Y, Enjoji M. Malignant hemangiopericytoma and other sarcomas with hemangiopericytoma-like pattern. *Pathol Res Pract* 1984;**178**:446-53.
[26] Folpe AL, Devaney K, Weiss SW. Lipomatous hemangiopericytoma: a rare variant of hemangiopericytoma that may be confused with liposarcoma. *Am J Surg Pathol* 1999;**23**:1201-7.
[27] Fanburg-Smith JC, Hengge M, Hengge UR, Smith Jr. JS, Miettinen M. Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 18 cases. *Ann Diagn Pathol* 1998;**2**: 351-62.
[28] Ogino S, Ro TY, Redline RW. Malignant rhabdoid tumor: a phenotype? An entity?--A controversy revisited. *Adv Anat Pathol* 2000;**7**:181-90.
[29] Tapper D, Lack EE. Teratomas in infancy and childhood. A 54-year experience at the Children's Hospital Medical Center. *Ann Surg* 1983; **198**:398-410.
[30] Curigliano G, Magni E, Renne G, De Cobelli O, Rescigno M, Torrisi R, et al. Burned out″ phenomenon of the testis in retroperitoneal seminoma. *Acta Oncol* 2006;**45**:335-6.
[31] Lopez-Rios F, Perez-Barrios A, Alberti N, Vargas J, Lozano F, de Agustin P. Fine-needle aspiration biopsy of the retroperitoneum: a series of 111 cases not including specific organs. *Diagn Cytopathol* 2002;**27**:85-9.
[32] Windham TC, Pisters PW. Retroperitoneal sarcomas. *Cancer Control* 2005;**12**:36-43.
[33] Rossi D, Delpero J-R, Jacquemier J, Resbeut M, Viens P. Tumeurs rétropéritonéales primitives. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie-Urologie. 18-083-A-10, Cancérologie, 60-18-250-A-10, 1993 : 10p.
[34] Benissa N, Soualy K, Alouta N, Fafih M, Zerouali NO. Les tumeurs rétropéritonéales primitives de l'adulte : à propos de 11 cas. *Ann Urol (Paris)* 2003;**37**:252-7.
[35] Guzman-Valdivia Gomez G, Morinelli-Urustizaga A, Martinez-Sanchez S, Ortiz-Valdivia M. Ultrasonography with contrast agent for diagnosis of benign retroperitoneal cyst. Case report. *Cir Cir* 2005;**73**: 303-5.
[36] Nishino M, Hayakawa K, Minami M, Yamamoto A, Ueda H, Takasu K. Primary retroperitoneal neoplasms: CT and MRI imaging findings with anatomic and pathologic diagnostic clues. *Radiographics* 2003;**23**: 45-57.
[37] Nishimura H, Zhang Y, Ohkuma K, Uchida M, Hayabuchi N, Sun S. MR Imaging of soft-tissues masses of the extraperitoneal spaces. *Radiographics* 2001;**21**:1141-54.
[38] Merran S, Karila-Cohen P, Vieillefond A. Primary retroperitoneal tumors in adults. *J Radiol* 2004;**85**(2Pt2):252-64.
[39] Derakhshani P, Neubauer S, Braun M, Heidenreich A, Engelmann U. Giant retroperitoneal hemangiopericytome with paraneoplasic gynecomastia. Case report and literature review. *Urol Int* 1999;**62**: 223-5.
[40] Tseng CA, Pan YS, Su YC, Jan CM, Wang WM. Extrarenal retroperitoneal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Abdom Imaging* 2004;**29**:721-3.
[41] Park JH, Kang KP, Lee SJ, Kim CH, Park TS, Baek HS. A case of a rupted pheochromocytoma with an intratumoral aneuvrysm managed by coil embolization. *Endocr J* 2003;**50**:653-6.
[42] Gupta RK, Cheung YK, alAnsari AG, Naran S, Lallu S, Fauck R. Value of image-guided needle aspiration cytology in the assessment of pelvic and retroperitoneal masses. A study of 112 cases. *Acta Cytol* 2003;**47**: 393-8.
[43] Khanna AK, Misra MK, Khanna A, Misra VK, Khanna S. Fine-needle aspiration cytology of abdominal masses. *J Surg Oncol* 1990;**44**:15-9.
[44] Van Dalent T, Hoekstra HJ, Van Geel AN, Van Coevorden F, Albus Lutter C, et al. Dutch Soft Tissue Sarcoma Group. Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance ofcure for selected patients. *Eur J Surg Oncol* 2001;**27**:564-8.
[45] Singer S, Corson JM, Demetri GD, Healey EA, Marcus K, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1995;**221**:185-95.
[46] Jenkins MP, Alvaranga JC, Thomas JM. The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1996;**32A**:622-6.
[47] Karakoussis CP, Velez AF, Gerstenbluth R. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1996;**3**:150-8.
[48] Hassan I, Parks Z, Donohue JH, Nagorney DM, Kay P, Nasciemento AG, et al. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg* 2004;**239**:244-50.
[49] Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;**235**: 424-34.
[50] Jaques DP, Coit DG, Hadju SI, Brennan MF. Management of primary and recurrent soft tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg* 1990;**212**:51-9.
[51] Bevilacqua RG, Rogatko A, Hajdu SI, Brennan MF. Prognostic factors in primary retroperitoneal soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1991;**126**: 328-34.

[52] Van Doorn RC, Gallee MP, Hart AA, Gortzak E, Rutgers EJ, van Coevor-den F, et al. Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiation therapy on local tumor control. *Cancer* 1994;**73**:637-42.

[53] Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E, Lagarde P, Thomas L, Kind M, et al. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2002;**65**:137-43 [Comment on: *Radiother Oncol* 2002 Dec;65: 133-6.].

[54] Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T, Glatstein E, Tepper J, Costa J, et al. Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery* 1985;**97**:316-23.

[55] Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;**128**:402-10.

[56] McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence Jr. W, DeMay RM, Kay S, Horsley 3rd JS, et al. Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg* 1984;**200**:200-4.

[57] Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff JM, Casper ES, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997;**15**:2832-9.

[58] Catton CM, O'Sullivan B, Kotwall C, Cummings B, Hao Y, Fornasier V. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**29**:1005-10.

[59] Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001;**92**:359-68.

[60] Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**50**:127-31.

[61] Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B, Couture J, Heisler RL, Kandel RA, et al. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2002;**9**:346-54 [Comment in: *Ann Surg Oncol* 2002 May;9:324-5.].

[62] Bonvalot S, Vanel D, Terrier P, Robert C, Le Cesne A, Le Pechoux C. Management of recurrent soft tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Bull Cancer* 2004;**91**:845-52.

[63] Eilber FC, Eilber KS, Eilber FR. Retroperitoneal sarcomas. *Curr Treat Options Oncol* 2000;**1**:274-8.

[64] Mendelhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN, Hemming AW, Gormyer SR. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 2005;**104**: 669-75.

[65] Réseau de santé en cancérologie de la Région Lorraine, ONCOLOR. Référentiels Sarcomes des parties molles (adulte) disponible sur internet http: //www.oncolor.org/referentiels/locomoteur/sarc_mou_ad_acc.htm.

[66] O'Byrne K, Steward WP. The role if adjuvant chemotherapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998; **27**:221-7.

[67] Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;**19**:1238-47.

[68] Sarcoma meta analysis collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997;**350**:1647-54.

[69] Kole AC, Nieweg OD, Van Ginkel RJ, Pruv MJ, Hoekstra HJ, Paans AM. Detection of local recurrence of soft tissue sarcoma with positron emission tomography using (18F) fluoro deoxy glucose. *Ann Surg Oncol* 1997;**4**:57-63.

Pour en savoir plus

Binh MB, Sastre-Garau X, Guillou L, de Pinieux G, Terrier P, Lagacé R, et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol* 2005;**10**:1340-7.

Bonvalot, Le Péchoux. *Cancer Radiother* 2006:41-9 (Juin).

G. Garcia (ggarcia_urologie@hotmail.com).
Service d'urologie, Hôpital Nord, chemin des Bourrelys, 13915 Marseille cedex 20, France.

S. Garcia.
Service d'anatomopathologie, Hôpital Nord, chemin des Bourrelys, 13915 Marseille cedex 20, France.

M. Baciuchka.
Service d'oncologie, Hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France.

L. Georges.
Service de radiothérapie, Hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France.

A. Sarran.
Service de radiologie, Hôpital Nord, chemin des Bourrelys, 13915 Marseille cedex 20, France.

D. Rossi.
Service d'urologie, Hôpital Nord, chemin des Bourrelys, 13915 Marseille cedex 20, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Garcia G., Garcia S., Baciuchka M., Georges L., Sarran A., Rossi D. Tumeurs rétropéritonéales primitives de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-083-A-10, 2008.



Fibrose rétropéritonéale

M. Postel, F. Audenet, D. Joly, A. Méjean

La fibrose rétropéritonéale (FRP) est une maladie rare, caractérisée par la présence d'un tissu fibro-inflammatoire aberrant centré sur l'aorte, entre le pédicule rénal et le promontoire, engainant plus ou moins l'aorte, la veine cave inférieure et les uretères. La FRP entraîne une compression uni- ou bilatérale de la voie excrétrice urinaire, pouvant conduire à une insuffisance rénale en l'absence de diagnostic ou de traitement adapté. La forme idiopathique est la plus fréquente mais il existe des formes secondaires à l'utilisation de certains médicaments, à des causes tumorales, infectieuses, traumatiques, iatrogènes (chirurgie, radiothérapie) ou dysimmunitaires. Le traitement habituel des FRP idiopathiques repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs. Une prise en charge chirurgicale est parfois nécessaire en cas d'insuffisance rénale obstructive secondaire à l'engainement des uretères.

Mots-clés : Fibrose rétropéritonéale ; Syndrome hyper-IgG_4 ; Inflammation chronique ; Hydronéphrose ; Corticothérapie

Plan

Introduction

La fibrose rétropéritonéale (FRP) est une maladie rare, caractérisée par un engainement fibreux et inflammatoire des structures principales du rétropéritoine [1]. L'aorte abdominale et les artères iliaques sont fréquemment le point de départ de cet engainement, qui peut s'étendre aux organes voisins du rétropéritoine (uretères, veine cave inférieure). La FRP entraîne alors une compression uni- ou bilatérale de la voie excrétrice urinaire, pouvant conduire à une insuffisance rénale en l'absence de diagnostic ou de traitement adapté. La physiopathologie de cette maladie est encore mal connue et son évolution imprévisible. La forme idiopathique est la plus fréquente mais il existe des formes secondaires qu'il faut s'efforcer de rechercher, car leur prise en charge est spécifique. Dans tous les cas, la prise en charge au long cours des patients nécessite une collaboration multidisciplinaire entre urologues, néphrologues, radiologues et anatomopathologistes, afin de prévenir au mieux les complications rénales.

Historique

La première description de FRP idiopathique est attribuée à Albarran, qui a rapporté en 1905 le traitement chirurgical d'une FRP extensive responsable d'une obstruction urétérale bilatérale [2]. Cette pathologie n'est identifiée comme une entité anatomoclinique que depuis 1948, suite aux travaux d'Ormond [3]. Depuis, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension et le traitement de la FRP. L'introduction des traitements médicaux fondés sur la corticothérapie a nettement amélioré le pronostic des patients, et les techniques d'imagerie, comme le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ont permis un diagnostic et un suivi plus faciles.

Épidémiologie

La FRP est une maladie rare dont les caractéristiques épidémiologiques sont mal établies. Les seules données disponibles concernent les formes idiopathiques, qui représentent environ

Volume 8 > n°3 > juillet 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)60340-5

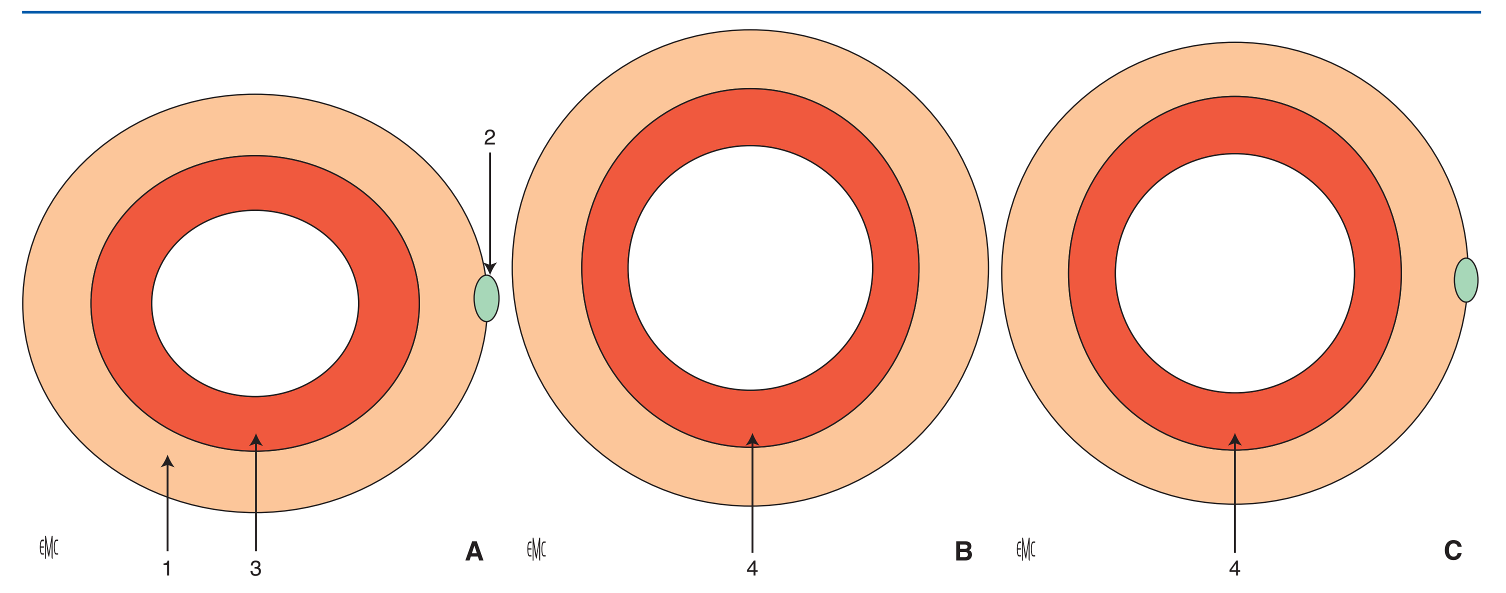


Figure 1. Représentation schématique de la fibrose rétropéritonéale idiopathique (A), de l'anévrisme inflammatoire de l'aorte abdominale (B) et de la fibrose périanévrismale (C) (d'après [11]). 1. Fibrose périaortique ; 2. uretère ; 3. aorte non dilatée ; 4. aorte dilatée.

deux tiers des cas. L'incidence de la FRP idiopathique est estimée inférieure à 1/100 000 et la prévalence aux alentours de 1,4/100 000 [4, 5]. Les hommes sont deux à trois fois plus touchés que les femmes. L'âge moyen au diagnostic est 50 à 60 ans, mais les formes de l'enfant et du sujet âgé ne sont pas exceptionnelles [6]. Récemment, une étude cas témoins a montré que l'asbestose et le tabac étaient des facteurs de risque importants de FRP idiopathique [7].

■ Physiopathologie

Formes idiopathiques

La physiopathologie de la FRP idiopathique n'est pas totalement élucidée. La théorie actuellement admise a été proposée par Mitchinson et Parums qui ont décrit la périaortite chronique comme un cadre nosologique, incluant la FRP. Elle est caractérisée par une maladie athéromateuse évoluée, un amincissement de la média et une inflammation adventitielle et périaortique associée à une fibrose [8–10]. Trois entités ont les mêmes caractéristiques histologiques : la FRP idiopathique dans laquelle l'aorte n'est pas dilatée et où le tissu fibro-inflammatoire peut ou non engainer les structures adjacentes, l'anévrisme aortique inflammatoire où le tissu fibro-inflammatoire se développe autour d'une aorte dilatée sans engainer les structures adjacentes, et la FRP périanévrismale où le tissu fibro-inflammatoire se développe autour d'une aorte dilatée en engainant les structures adjacentes [11] (Fig. 1).

Cette périaortite chronique pourrait être la conséquence d'une réaction inflammatoire locale causée par les *low density lipoproteins* (LDL) oxydés et les céroïdes (un polymère lipoprotéique insoluble qui résulte de l'oxydation des LDL à l'intérieur de la plaque par les macrophages), qui sont souvent retrouvés dans la plaque d'athérosclérose au niveau de l'aorte abdominale. Lorsque la média de l'aorte est amincie ou rompue, ces lipides oxydés sont présentés par les macrophages de la plaque aux cellules immunocompétentes telles que les lymphocytes T et B ; cette action engendre une réponse inflammatoire autoentretenue qui conduit à une inflammation de la paroi de l'aorte (principalement au niveau de la média et de l'adventice). Plusieurs travaux confirment cette hypothèse [12]. L'axe éotaxine/CCL11-CCR3, qui joue un rôle majeur dans la réaction allergique, interviendrait notamment dans le recrutement des polynucléaires éosinophiles et des mastocytes [13].

Cependant, les patients avec une FRP idiopathique ont souvent des concentrations élevées des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation, des autoanticorps positifs et des pathologies auto-immunes impliquant d'autres organes. Ainsi, la FRP serait davantage l'expression d'une maladie auto-immune que d'une réaction locale exagérée à l'athérosclérose [12].

Par conséquent, la physiopathologie de la FRP idiopathique est probablement multifactorielle, avec une part de prédisposition génétique. Il a ainsi été montré le rôle du gène *HLA-DRB1*03*, qui est aussi associé à d'autres pathologies auto-immunes [14]. Certains polymorphismes de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) seraient également associés au risque de développer une FRP idiopathique sans anévrisme [15].

Tableau 1.
Principales étiologies de fibrose rétropéritonéale.

Idiopathique		
Périanévrismale		
Secondaire	Médicamenteuse	Dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, méthysergide), agonistes dopaminergiques (pergolide, méthyldopa), bêtabloquants, hydralazine, bromocriptine, certains analgésiques (aspirine)
	Néoplasique	Métastases (prostate, poumon, côlon), lymphomes, sarcomes, tumeurs carcinoïdes
	Infectieuse	Tuberculose, actinomycose, histoplasmose
	Post-traumatique	Radiothérapie (cancer du testicule, adénocarcinomes du côlon ou du pancréas), chirurgie (lymphadénectomie, colectomie, hystérectomie, cure d'anévrisme)
	Histiocytose	Maladie d'Erdheim-Chester
	Dysimmunitaire	Syndrome hyper-IgG_4

Ig : immunoglobulines.

Formes secondaires

La FRP secondaire peut être la conséquence de nombreux facteurs (Tableau 1).

Historiquement, la cause la plus fréquente était médicamenteuse, notamment les dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, méthysergide) et les agonistes dopaminergiques (pergolide, méthyldopa) [16, 17]. Les bêtabloquants, l'hydralazine, la bromocriptine et certains analgésiques (aspirine) ont également été

associés à la FRP bien que leur imputabilité soit controversée [18, 19]. Le mécanisme de cette atteinte est mal connu mais ferait intervenir la voie sérotoninergique [20].

Une étiologie fréquente de FRP secondaire est la réponse desmoplastique exagérée aux métastases rétropéritonéales, notamment dans les cancers de la prostate, du poumon ou du côlon, ou aux tumeurs primitives du rétropéritoine, comme les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens et certains types de sarcomes [21]. Certaines tumeurs carcinoïdes peuvent également provoquer une FRP sans métastase, par activation de la voie sérotoninergique et prolifération de facteurs de croissance [22].

La FRP d'origine infectieuse est souvent secondaire à l'extension d'une pathologie locale, comme des abcès vertébraux et paravertébraux dans le cadre d'une tuberculose [23]. Certaines formes d'actinomycose ou d'histoplasmose ont été associées à des FRP [24].

La radiothérapie, notamment dans le cadre du traitement des séminomes testiculaires, peut aussi provoquer une FRP par un phénomène de sclérose. Dans ce cas, l'atteinte est généralement limitée à la zone d'irradiation [25].

Les autres causes décrites de FRP secondaire peuvent être, plus rarement, les traumatismes et les antécédents de chirurgie abdominale majeure (lymphadénectomie, colectomie, hystérectomie, cure d'anévrisme aortique) [26, 27]. D'autres causes rares sont représentées par les troubles prolifératifs comme la maladie d'Erdheim-Chester, une histiocytose non langerhansienne rare [28], les autres histiocytoses ou encore la maladie associée aux immunoglobulines (Ig) G_4 [29].

Fibrose rétropéritonéale dysimmunitaire : syndrome hyper-IgG_4

Le syndrome hyper-IgG_4 ou maladie fibrosclérosante multiple à IgG_4 est une entité de description récente (2002), caractérisée par une fibrose « storiforme », constituée par un infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes, majoritairement IgG_4-positif en immunohistochimie, en association avec un taux d'IgG_4 plasmatique élevé, et parfois des stigmates d'auto-immunité. Le syndrome hyper-IgG_4 a été décrit sous de nombreux autres noms dans le passé du fait de la variété des organes atteints (pancréatite auto-immune, fibrose rétropéritonéale, fibrose médiastinale, thyroïdite de Riedel, certaines thyroïdites de Hashimoto, syndrome de Mikulicz, syndrome de Kuttner, cholangite sclérosante). L'urologue peut être confronté à l'atteinte rétropéritonéale, à l'atteinte rénale (aspect de néphropathie infiltrative multifocale), et à l'atteinte prostatique [30]. Cette affection encore sous-diagnostiquée mais de reconnaissance croissante doit être évoquée devant toute fibrose rétropéritonéale récidivante, toute fibrose rétropéritonéale associée à l'atteinte d'autres organes et/ou maladie auto-immune. Le syndrome hyper-IgG_4 est habituellement corticosensible.

■ Anatomopathologie

L'aspect macroscopique typique de la FRP idiopathique est celui d'une plaque rétropéritonéale blanche, dure, d'épaisseur variable. Il s'agit d'un tissu fibro-inflammatoire aberrant formant une plaque centrée sur l'aorte entre le pédicule rénal et le promontoire, engainant l'aorte et pouvant s'étendre à la veine cave et aux uretères. L'extension présacrée n'est pas rare. En revanche, l'atteinte antérieure de la racine du mésentère ou de la moelle épinière en postérieur est exceptionnelle [31].

Dans certains cas, la FRP possède des localisations atypiques, périduodénale, péripancréatique, pelvienne, périurétérale, ou près du hile rénal, sans atteinte de l'aorte. Dans ces formes atypiques, la plaque apparaît comme une masse rétropéritonéale mal circonscrite. Cet aspect rend le diagnostic différentiel difficile et nécessite la réalisation de biopsies [32, 33] (Tableau 2).

L'aspect microscopique de FRP est souvent décrit comme un tissu fibreux, sclérotique, infiltré par un mélange de cellules mononucléaires (Fig. 2), mais la proportion des différents constituants varie en fonction du stade de la maladie. Au stade précoce, le tissu est souvent œdémateux et hautement vasculaire, il présente les caractéristiques d'une inflammation chronique avec un grand nombre de fibroblastes et de fibres de collagène [1, 12, 20]. Au stade tardif, l'analyse histologique montre une sclérose prononcée avec des calcifications diffuses. L'infiltrat inflammatoire est constitué de lymphocytes (les lymphocytes B sont plus nombreux que les T), macrophages, cellules plasmatiques et éosinophiles (les neutrophiles sont habituellement absents) [12]. L'infiltrat peut être à la fois diffus et organisé en nodules périvasculaires, avec, dans certains cas, une infiltration transmurale associée à une nécrose fibrinoïde des petits et moyens vaisseaux rétropéritonéaux [1, 12, 31]. La paroi aortique subit également des changements : dégénérescence athéroscléreuse de l'intima, amincissement de la média, inflammation importante de l'adventice.

L'inflammation de la paroi de l'aorte a été retrouvée au niveau de l'aorte thoracique, même en l'absence de fibrose périaortique. Cette constatation corrobore l'idée qu'une aortite peut précéder la FRP idiopathique [34].

L'aspect macroscopique et microscopique de la plupart des formes secondaires de la maladie est identique à celui de la forme idiopathique [20]. Cependant, lorsqu'il s'agit d'une forme secondaire à une pathologie tumorale, la FRP est généralement plus irrégulière, avec des localisations atypiques, par comparaison avec la forme idiopathique. L'analyse histologique est alors très utile pour le diagnostic différentiel, car l'examen microscopique révèle généralement la présence de cellules néoplasiques intercalées à l'intérieur du tissu fibreux, avec une infiltration possible des muscles voisins et des structures osseuses [20]. Dans les lymphomes, l'infiltrat inflammatoire peut être monoclonal [35]. La présence de granulomes peut suggérer une tuberculose sous-jacente. Les dépôts d'hémosidérine indiquent habituellement une hémorragie, qui peut être la conséquence d'un traumatisme. En cas de FRP induite par radiothérapie, le tissu est principalement sclérotique, avec une petite quantité de cellules inflammatoires [25].

Tableau 2.
Indications à la réalisation de biopsies guidées par tomodensitométrie ou tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose ou biopsie chirurgicale.

Indications : doute diagnostique
Imagerie Localisation atypique : – au-dessus des artères rénales – au-dessous de la bifurcation iliaque Pas d'attraction médiane des uretères Grande asymétrie
Clinique Cancer ? Infection ?

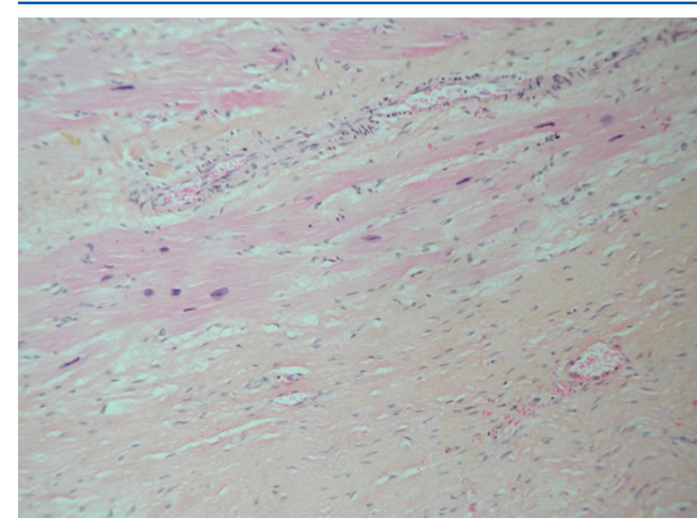


Figure 2. Inflammation chronique du tissu fibrograisseux.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de la FRP sont aspécifiques. Il n'existe pas d'arguments cliniques permettant de distinguer les formes idiopathiques et secondaires.

Cependant, les patients rapportent habituellement deux types de manifestations :

- signes localisés : dus à la présence de la masse rétropéritonéale et à son effet mécanique compressif ;
- signes généraux : dus à la nature inflammatoire de la pathologie.

Le symptôme le plus fréquent est la douleur, abdominale ou dorsale irradiant vers l'avant [36]. Il s'agit d'une douleur sourde, insidieuse, continue, à type de pesanteur, sans facteur déclenchant retrouvé. En cas de compression urétérale, la douleur peut être à type de colique néphrétique. Les uretères sont atteints par la fibrose dans environ 80 % des cas, à des degrés différents. Cette atteinte est le plus souvent bilatérale. La présence d'une hématurie, d'une polyurie et d'infections urinaires est parfois rapportée, ainsi que des épisodes d'oligoanurie chez les patients à un stade avancé d'obstruction bilatérale des uretères.

Les œdèmes des membres inférieurs peuvent être retrouvés en cas de compression lymphatique ou veineuse (réseau veineux profond rétropéritonéal) [20]. La thrombose veineuse profonde est parfois une complication tardive de la FRP, résultant d'une compression veineuse chronique. On retrouve fréquemment la présence de varicocèle ou d'hydrocèle, par compression des vaisseaux gonadiques. Une anéjaculation peut apparaître par compression progressive des fibres sympathiques périaortiques. Sur le plan digestif, la constipation n'est pas rare. Exceptionnellement, il peut y avoir des manifestations en rapport avec une obstruction duodénale. La claudication intermittente des membres inférieurs et l'angor mésentérique sont très rares [37].

Dans la plupart des cas, les signes localisés sont précédés ou coexistent avec des signes généraux : asthénie, fébricule, nausées, anorexie, perte de poids et myalgies [12]. Ces manifestations peuvent être insidieuses et d'une durée variable.

En raison de la nature non spécifique de la symptomatologie, il existe souvent un retard diagnostique important, conduisant aux complications de la FRP : obstruction urétérale avec insuffisance rénale aiguë ou chronique (hydronéphrose chronique). Lors du diagnostic, l'atteinte urétérale est souvent bilatérale, mais en cas d'atteinte d'allure unilatérale, l'évolution controlatérale peut survenir très rapidement [38].

Signes biologiques

Les marqueurs biologiques de l'inflammation (vitesse de sédimentation [VS], *C reactive protein* [CRP]) sont élevés dans 80 à 100 % des cas [12, 39, 40]. Ces tests biologiques sont souvent utilisés pour surveiller l'évolution clinique [39], même s'ils ne reflètent pas toujours l'activité de la maladie [36].

La fonction rénale doit être évaluée car la créatininémie est augmentée dans 55 % des cas. La kaliémie et l'urémie dépendent du degré d'obstruction urétérale. La recherche d'une protéinurie oriente vers une compression d'une veine rénale.

La présence d'une anémie légère à modérée est souvent multifactorielle : inflammation chronique, apparition d'une insuffisance rénale chronique.

Les marqueurs d'auto-immunité peuvent être recherchés. Leur incidence ainsi que leur signification clinique sont mal connues. Cependant, ils sont utiles pour le dépistage des maladies auto-immunes associées à la FRP (Tableau 3). Soixante pour cent des patients atteints de FRP idiopathique possèdent des anticorps antinucléaires [12]. Le facteur rhumatoïde et les anticorps antimuscles lisses sont aussi parfois positifs. Dans la plupart des cas, le titre de ces anticorps est faible et leur positivité peut être non spécifique. Chez certains patients, ils peuvent orienter vers une connectivite ou une vascularite associée [12, 36, 41]. La présence d'anticorps dirigés contre les microsomes thyroïdiens et la thyroglobuline oriente vers une thyroïdite auto-immune, qui est la maladie auto-immune la plus souvent associée à la FRP [12].

La recherche de biomarqueurs augmentés chez les patients atteints de FRP et corrélés à l'activité de la maladie fait l'objet de nombreux travaux. Plusieurs biomarqueurs de fibrogenèse ont récemment été identifiés comme des candidats pour le diagnostic et la surveillance de la FRP [42].

Tableau 3.
Principales maladies auto-immunes associées à la fibrose rétropéritonéale.

Thyroïdites auto-immunes Thyroïdite de Hashimoto Thyroïdite de Riedel Maladie de Graves
Vascularites Granulomatose de Wegener Polyartérite noueuse Polyangéite microscopique Cryoglobulinémie liée au virus de l'hépatite C
Spondylarthrite ankylosante
Lupus érythémateux disséminé
Polyarthrite rhumatoïde
Glomérulonéphrites Glomérulonéphrite rapidement progressive à ANCA Néphropathie membraneuse
Cholangite sclérosante
Cirrhose biliaire primitive
Pancréatite sclérosante
Uvéite

ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Explorations radiologiques

Les études d'imagerie sont essentielles pour le diagnostic positif et le suivi de la fibrose rétropéritonéale. Elles peuvent également parfois aider au diagnostic étiologique en faisant la différence entre les formes idiopathiques et secondaires.

L'échographie est un examen de première ligne, notamment dans le cadre du bilan d'une insuffisance rénale. La FRP idiopathique apparaît comme une masse hypoéchogène ou isoéchogène, qui peut comprimer les uretères et, par conséquent, provoquer une hydronéphrose unilatérale ou bilatérale.

L'urographie intraveineuse n'est plus indiquée de nos jours. Classiquement, elle montrait une triade : déviation vers le dedans, compression extrinsèque des uretères et hydronéphrose [32] (Fig. 3). Cependant, cet aspect peut être causé par des tumeurs de l'uretère, un processus inflammatoire et la présence d'adénopathies. De plus, la position de l'uretère en situation médiale est retrouvée jusqu'à 20 % des cas dans la population générale [43].

L'urétéropyélographie rétrograde (UPR) réalisée au bloc opératoire dans le cadre de l'urgence, au moment du drainage de la voie excrétrice urinaire supérieure, permet de montrer le niveau de la compression extrinsèque et son étendue. Malgré l'importance de la sténose, la mise en place d'une sonde urétérale est souvent facilement réalisable.

La tomodensitométrie (TDM) et l'IRM sont les examens les plus fiables pour le diagnostic de la FRP idiopathique. La FRP idiopathique apparaît généralement sur la TDM non injectée comme une plaque homogène, entourant l'aorte abdominale inférieure et les artères iliaques primitives, et enveloppant souvent les uretères et la veine cave inférieure [20, 32] (Fig. 4). Contrairement à la forme idiopathique, les formes secondaires ont tendance à déplacer l'aorte antérieurement et les uretères latéralement (Fig. 5). L'injection de produit de contraste rehausse la plaque de FRP au début de la maladie (stade inflammatoire) mais pas dans les stades plus tardifs. Cependant, l'intensité de la prise de contraste ne permet pas d'évaluer de manière fiable l'activité métabolique de la FRP idiopathique. L'IRM permet d'éviter l'injection de produit de contraste néphrotoxique et fournit une meilleure définition pour évaluer l'envahissement des tissus environnants, surtout lorsque les séquences en saturation de graisse sont utilisées. En



Figure 3. Aspect classique de fibrose rétropéritonéale idiopathique en urographie intraveineuse.

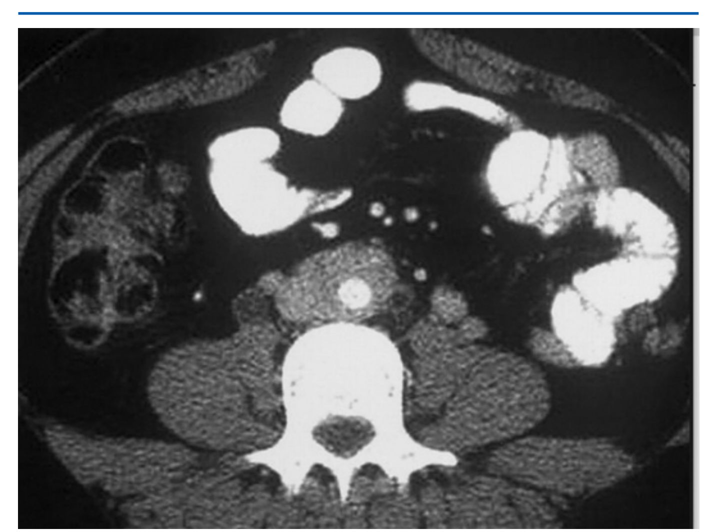


Figure 4. Aspect scanographique d'une fibrose rétropéritonéale idiopathique montrant une masse tissulaire périaortique de densité comparable à celle des muscles.

pondération T1, la FRP idiopathique est hypo-intense. En pondération T2, l'intensité des images est élevée lors de la phase active, au début de la maladie, en raison de l'œdème des tissus [20, 32]. La présence d'un signal homogène sur les images pondérées en T2 est en faveur d'une FRP maligne [44].

La tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) est une imagerie fonctionnelle de plus en plus utilisée dans l'évaluation des maladies inflammatoires, notamment dans le cadre des vascularites touchant les gros vaisseaux [45]. Bien que la TEP-FDG ne soit pas utile pour le diagnostic de la FRP,

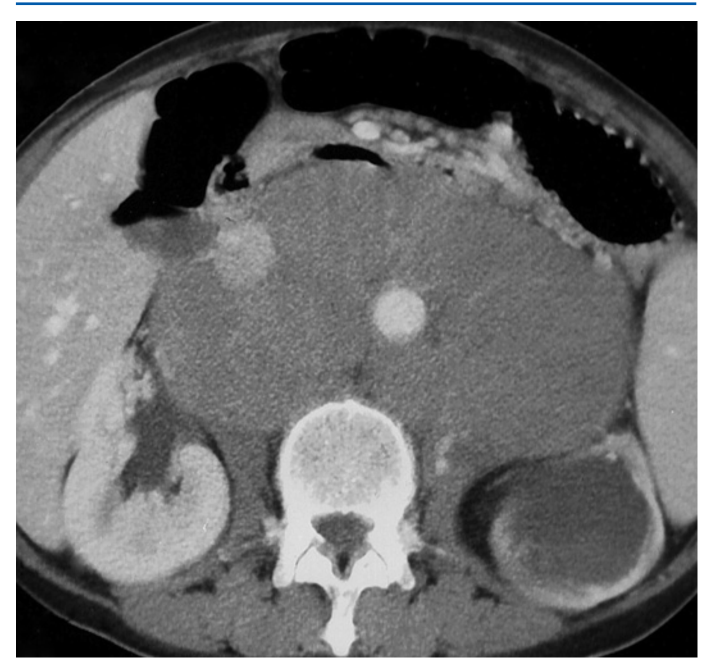


Figure 5. Aspect atypique de fibrose rétropéritonéale à la tomodensitométrie avec prise de contraste, refoulement de l'aorte en avant et des uretères latéralement, correspondant à un lymphome.

en raison de sa faible spécificité, elle peut être considérée comme un moyen fiable d'évaluation de l'activité métabolique de la masse rétropéritonéale [46].

La TEP-FDG permet également, grâce à son analyse corps entier, de révéler d'autres sites atteints par la fibrosclérose et/ou de détecter un processus néoplasique ou infectieux [47, 48]. Enfin, en cas de FRP idiopathique, la TEP-FDG peut être utile pour évaluer l'étendue de l'atteinte inflammatoire de la paroi vasculaire.

■ Diagnostic différentiel

Quatre types de lésions doivent être envisagés dans le diagnostic différentiel de la FRP.

Tumeurs rétropéritonéales primitives

Il s'agit de tumeurs rares, le plus souvent malignes. La moitié de ces lésions sont des sarcomes [49]. Compte tenu de l'espace dans lequel elles se développent, elles sont souvent découvertes alors qu'elles atteignent une très grande taille. Elles sont classées en fonction de leur origine embryonnaire :

- tumeurs mésodermiques bénignes : lipome, léiomyome, fibromatose rétropéritonéale (dans le cadre d'un syndrome de polypose colique familiale de Gardner), tumeurs vasculaires (lymphangiome kystique, hémangiome, hémangiopéricytome) ;
- tumeurs mésodermiques malignes : sarcomes rétropéritonéaux : liposarcome, histiocytome fibreux malin, fibrosarcome, léiomyosarcome, rhabdomyosarcome ;
- tumeurs ectodermiques d'origine neurogène : schwannome (bénin ou malin), neurofibrome, paragangliome ;
- tumeurs vestigiales : kyste wolffien ou mullérien, kyste dermoïde ou tératome, chordome.

L'imagerie en coupe (TDM et IRM) permet d'apporter des éléments d'orientation étiologique.

Adénopathies rétropéritonéales

Les localisations rétropéritonéales des lymphomes concernent essentiellement les lymphomes non hodgkiniens avec une fréquence de 40 %. Dans les lymphomes hodgkiniens, l'atteinte

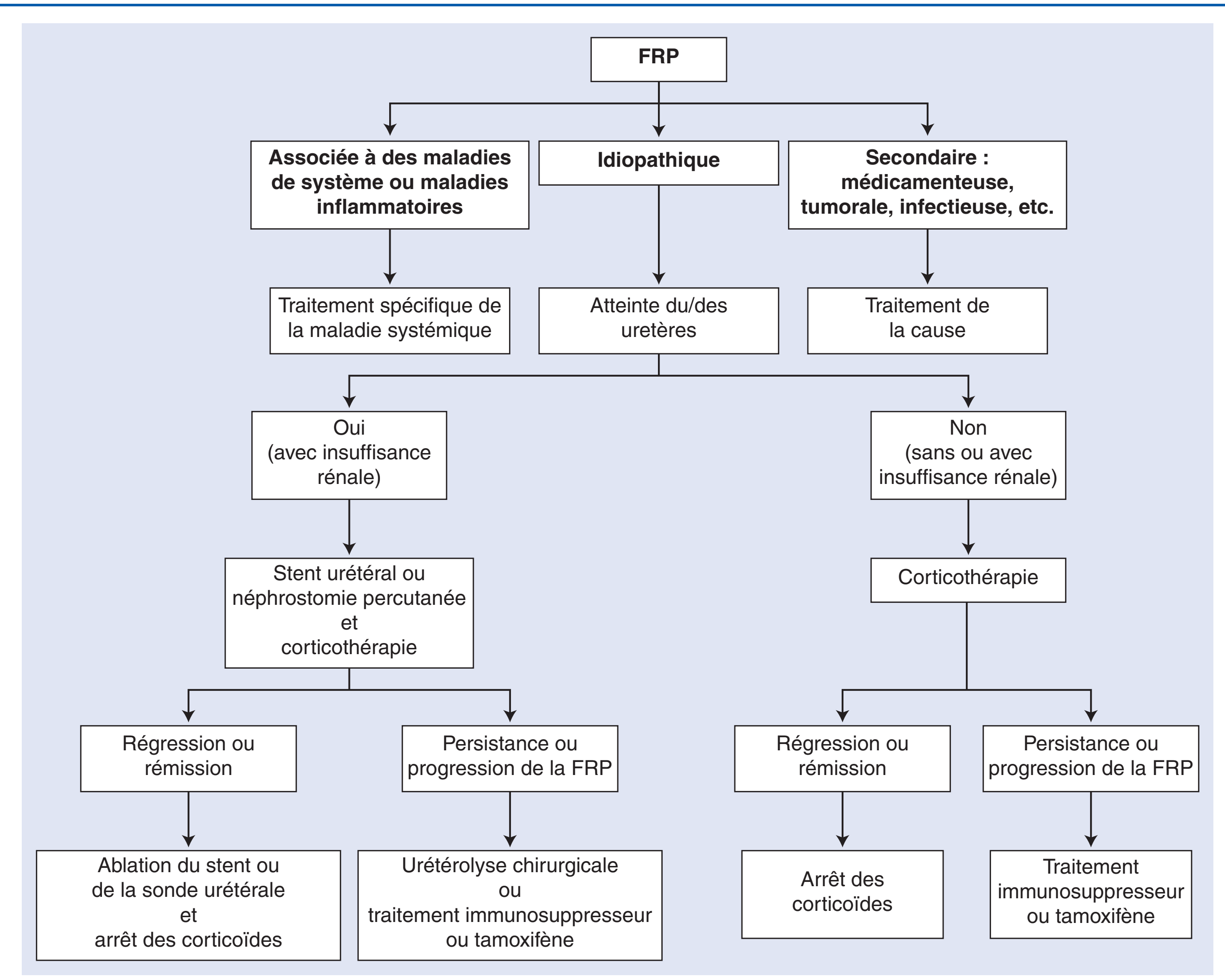


Figure 6. Arbre décisionnel. Prise en charge d'une fibrose rétropéritonéale (FRP).

rétropéritonéale est moins fréquente, d'environ 25 %. Les adénopathies forment des masses tissulaires, homogènes, polycycliques et confluentes, non modifiées par l'injection de produit de contraste. Typiquement, ces masses sont périvasculaires. Elles soulèvent les vaisseaux contrairement à la FRP qui a tendance à les plaquer sur le rachis.

Les autres étiologies des adénopathies rétropéritonéales sont les métastases de tumeurs urogénitales, la tuberculose et plus largement les adénopathies d'origine infectieuse (dont les pathologies intercurrentes du virus de l'immunodéficience humaine) et la maladie de Castleman (affection bénigne correspondant à une angiodysplasie ganglionnaire).

Métastases rétropéritonéales

Dans le rétropéritoine, il existe des métastases autres que des adénopathies métastatiques. Les plus fréquentes proviennent du mélanome, du carcinome rénal à cellules claires et du cancer du poumon (métastases extrasurrénaliennes) [50].

Lésions du compartiment psoas

- L'hématome de la gaine du psoas survient principalement chez les patients sous anticoagulants surdosés ou à l'occasion d'un traumatisme.
- L'abcès du psoas est le plus souvent consécutif à une extension de contiguïté d'une lésion rénale, pancréatique ou rachidienne (spondylodiscite ou spondylite).
- L'hématome rétropéritonéal est de diagnostic facile en TDM à la période aiguë ou subaiguë. Il est localisé en périaortique (fissuration d'anévrisme) ou en périrénal lors des complications des biopsies rénales ou de saignements d'origine tumorale.

■ Traitements

Les objectifs du traitement de la FRP idiopathique sont multiples : arrêter la progression de la fibrose inflammatoire, diminuer ou supprimer la compression des uretères ou des autres structures du rétropéritoine et prévenir les récidives (Fig. 6).

Traitement médical

Les corticostéroïdes sont les médicaments les plus utilisés. Ils suppriment la synthèse de la plupart des cytokines impliquées dans la réaction inflammatoire à la phase aiguë, réduisent l'inflammation et inhibent la maturation et la synthèse du collagène [51]. La corticothérapie permet une amélioration rapide des symptômes, une diminution de la taille de la masse et une réduction des complications obstructives rétropéritonéales [1, 36, 38, 39]. Cependant, de rares patients sont résistants aux stéroïdes. La dose optimale et la durée de la corticothérapie ne sont pas clairement établies, car la plupart des études publiées concernent de petites séries rétrospectives et sont non contrôlées. Une dose d'attaque de 40 à 60 mg/j de prednisone durant 4 à 8 semaines est habituellement administrée et un traitement d'entretien allant de neuf mois jusqu'à deux ans de corticothérapie est parfois recommandé pour éviter les récidives [39, 52].

Les immunosuppresseurs sont également fréquemment utilisés. Parmi eux, le cyclophosphamide et l'azathioprine peuvent permettre des rémissions durables et une régression de la masse, mais au prix d'une toxicité parfois élevée [40, 52, 53]. L'utilisation du méthotrexate, de la ciclosporine et du mycophénolate mofétil a également été rapportée de manière anecdotique [54, 55]. À ce jour, aucune étude randomisée n'a comparé l'efficacité et la toxicité des immunosuppresseurs avec les stéroïdes.

Enfin, le tamoxifène a été utilisé avec succès dans plusieurs cas [56, 57]. Mais une étude randomisée a montré que la prednisone était plus efficace que le tamoxifène pour la prévention des récidives dans la FRP idiopathique [58].

Par conséquent, Vaglio et al. recommandent, dans la pratique courante, d'utiliser les immunosuppresseurs et le tamoxifène comme un traitement de deuxième ligne, chez les rares patients réfractaires au traitement par corticothérapie [11]. Dans les formes résistantes au traitement standard, les molécules immunomodulatrices comme l'infliximab (anticorps monoclonal anti-*tumor necrosis factor* [TNF]-α) et le tocilizumab (anticorps monoclonal antirécepteur de l'interleukine [IL]-6) semblent donner des résultats intéressants [59, 60].

Traitement chirurgical

Le recours à la chirurgie est parfois nécessaire pour lever l'obstruction urétérale.

Le drainage de la voie excrétrice est réalisé le plus souvent en urgence et de préférence par voie rétrograde. Il représente le premier temps du traitement en cas de compression extrinsèque de l'uretère et peut conduire à des changements itératifs de sonde double J. En cas de disparition du syndrome obstructif sous corticothérapie et de normalisation des marqueurs biologiques, l'arrêt du drainage peut être tenté [39]. Une étude rétrospective incluant 97 patients a montré que dans 63 % des cas, il était possible de sevrer les patients de la sonde double J après traitement médical. Cependant, la chirurgie reste nécessaire dans plus de 25 % des cas [61]. Les stents urétéraux métalliques ont récemment été évalués dans cette indication avec une efficacité de 78 % [62].

Le traitement endo-urologique par sonde à ballonnet à haute pression a été proposé et abandonné du fait du manque d'efficacité.

L'urétérolyse avec transposition intrapéritonéale est considérée comme la meilleure approche chirurgicale [1, 20, 38]. Elle est réalisée par voie ouverte ou cœlioscopique. Les gestes de transposition urétérale (intrapéritonisation ou transposition latérocolique) ou de protection urétérale (interposition d'un lambeau épiploïque ou péritonéal, ou d'un film biorésorbable Seprafilm®) sont différentes techniques décrites pour prévenir la récidive, avec de bons résultats à moyen terme [63–65]. L'urétérolyse par cœlioscopie a également montré son efficacité pour la réalisation de biopsies multiples rétropéritonéales en cas de doute diagnostique [66]. Cependant, la prise en charge chirurgicale de l'obstruction n'empêche pas la progression de la maladie et la récidive. Elle n'a, de plus, aucun effet sur les manifestations systémiques [38].

Ainsi, lorsque la clinique, l'imagerie et les résultats biologiques sont compatibles avec le diagnostic de FRP idiopathique, une approche conservatrice (mise en place de sonde double J ou de sonde de néphrostomie) suivie d'un traitement médical est recommandée. La chirurgie est réservée aux cas réfractaires au traitement médical.

Lorsque la fibrose rétropéritonéale se développe autour d'un anévrisme aortique (anévrisme inflammatoire), différentes options thérapeutiques sont possibles. Les risques de rupture, de complications postopératoires ou de récidive à distance ne sont pas différents selon qu'il s'agit d'un anévrisme de l'aorte abdominale inflammatoire et non inflammatoire [67, 68]. Le traitement chirurgical par voie ouverte est la méthode traditionnelle lorsque le diamètre de l'aorte dépasse 4,5 à 5 cm [69, 70]. L'utilisation de prothèse endovasculaire est controversée. Même si la régression de la fibrose périaortique a été décrite dans plusieurs cas [71], les résultats de plusieurs études indiquent qu'elle persiste fréquemment après traitement endovasculaire [72]. Dans cette situation, la place de la corticothérapie postopératoire est discutée.

Traitement des formes secondaires

- Le traitement des formes secondaires de FRP nécessite, lorsque cela est possible, un traitement étiologique.
- Dans la FRP médicamenteuse, l'arrêt du médicament responsable suffit généralement à faire disparaître la fibrose [73]. Toutefois, la corticothérapie est parfois nécessaire.
- Pour la FRP d'origine infectieuse, le traitement par corticoïdes est contre-indiqué et une antibiothérapie spécifique est recommandée.
- En cas de FRP secondaire à une pathologie maligne ou à d'autres troubles prolifératifs, tels que l'histiocytose, l'approche thérapeutique varie d'un patient à l'autre. La chimiothérapie, la radiothérapie, ou l'association des deux, peuvent être indiquées, en fonction du type de tumeur [74].
- Pour les autres FRP secondaires, comme celles causées par un cancer incurable, un traumatisme, une intervention chirurgicale majeure ou la radiothérapie, il n'existe pas d'indication claire à un traitement médical systémique et une approche chirurgicale palliative, visant à alléger les complications obstructives par un drainage des voies urinaires, est souvent la seule solution.

■ Suivi

Après le début du traitement, les patients avec une FRP sont généralement suivis par la clinique et l'évaluation régulière de la fonction rénale et du syndrome inflammatoire biologique. L'échographie, examen non invasif, est utile dans le suivi de l'obstruction de l'uretère. Le scanner et l'IRM sont fiables pour l'évaluation de la taille de la masse rétropéritonéale.

Le pronostic des patients est à l'atteinte rénale, avec un risque d'insuffisance rénale chronique pouvant aller jusqu'au stade terminal.

Aucun facteur prédictif de réponse au traitement ou de récidive n'a été identifié. Le taux de récidive après arrêt du traitement est difficile à établir, notamment parce que la plupart des études publiées n'ont pas un suivi adéquat. Cependant, l'obstruction urétérale récidive chez la moitié des patients qui subissent une chirurgie seule et dans environ 10 % des cas chez ceux traités de façon concomitante par des corticoïdes [38, 40]. Dans certains cas, malgré un traitement médical efficace, un tissu rétropéritonéal résiduel persiste, souvent constitué d'un tissu scléreux cicatriciel.

■ Conclusion

La FRP est une maladie complexe. De nombreuses incertitudes demeurent quant à sa physiopathologie et son évolution. Des critères diagnostiques plus précis, ainsi que de nouveaux examens complémentaires sont nécessaires pour le diagnostic différentiel entre les formes idiopathiques et secondaires de la maladie. Les études sur la physiopathologie complexe des formes idiopathiques devraient permettre d'élucider le rôle des mécanismes immunitaires et de fournir de nouvelles pistes thérapeutiques. Enfin, la dose optimale et la durée du traitement par corticoïdes ainsi que le rôle d'autres agents potentiellement utiles (comme les immunosuppresseurs) devraient faire l'objet d'études cliniques multicentriques prospectives.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Gilkeson GS, Allen NB. Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;**22**:23–38.

[2] Albarran J. Retention rénale par periurétérité. Libération externe de l'uretère. *J Assoc Fr Urol* 1905;**9**:511–7.

[3] Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948;**59**:1072–9.

[4] Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Metsärinne K, Saha H, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004;**363**:1422–6.

[5] van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine* 2009;**88**:193–201.

[6] Miller OF, Smith LJ, Ferrara EX, McAleer IM, Kaplan GW. Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2003;**38**:1685–8.
[7] Goldoni M, Bonini S, Urban ML, Palmisano A, De Palma G, Galletti E, et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 2014;**161**:181–90.
[8] Mitchinson MJ. Chronic periaortitis and periarteritis. *Histopathology* 1984;**8**:589–600.
[9] Parums DV. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990;**16**:423–31.
[10] Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990;**114**:383–7.
[11] Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;**367**:241–51.
[12] Vaglio A, Corradi D, Manenti L, Ferretti S, Garini G, Buzio C. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003;**114**:454–62.
[13] Mangieri D, Corradi D, Martorana D, Malerba G, Palmisano A, Libri I, et al. Eotaxin/CCL11 in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:3875–84.
[14] Martorana D, Vaglio A, Greco P, Zanetti A, Moroni G, Salvarani C, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum* 2006;**55**:126–30.
[15] Atzeni F, Boiardi L, Vaglio A, Nicoli D, Farnetti E, Palmisano A, et al. TLR-4 and VEGF polymorphisms in chronic periaortitis. Stover CM, editor. *PLoS ONE* 2013;**8**:e62330.
[16] Koep L, Zuidema GD. The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery* 1977;**81**:250–7.
[17] Agarwal P, Fahn S, Frucht SJ. Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Mov Disord* 2004;**19**:699–704.
[18] Waters VV. Hydralazine, hydrochlorothiazide and ampicillin associated with retroperitoneal fibrosis: case report. *J Urol* 1989;**141**:936–7.
[19] Finan BF, Finkbeiner AE. Renal papillary necrosis and retroperitoneal fibrosis secondary to analgesic abuse. *J Urol* 1981;**126**:533–4.
[20] Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996;**34**:1259–75.
[21] Thomas MH, Chisholm GD. Retroperitoneal fibrosis associated with malignant disease. *Br J Cancer* 1973;**28**:453–8.
[22] Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Carcinoid tumors and fibrosis: an association with no explanation. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:2466–78.
[23] Seth A, Ansari MS, Trikha V, Mittal R. Retroperitoneal fibrosis: a rare complication of Pott's disease. *J Urol* 2001;**166**:622–3.
[24] Monev S. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prompt diagnosis preserves organ function. *Cleve Clin J Med* 2002;**69**:160–6.
[25] Moul JW. Retroperitoneal fibrosis following radiotherapy for stage I testicular seminoma. *J Urol* 1992;**147**:124–6.
[26] Rabbani F, Farivar-Mohseni H, Leon A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Clinical outcome after retroperitoneal lymphadenectomy of patients with pure testicular teratoma. *Urology* 2003;**62**:1092–6.
[27] Hautekeete ML, Babany G, Marcellin P, Gayno S, Palazzo E, Erlinger S, et al. Retroperitoneal fibrosis after surgery for aortic aneurysm in a patient with periarteritis nodosa: successful treatment with corticosteroids. *J Intern Med* 1990;**228**:533–6.
[28] Serratrice J, Granel B, De Roux C, Pellissier JF, Swiader L, Bartoli JM, et al. "Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000;**27**:1550–3.
[29] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG_4-related disease. *N Engl J Med* 2012;**366**:539–51.
[30] Zaidan M, Adam J, Cervera-Pierot P, Joly D. The case I a 69-year-old man with a 10-year history of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Kidney Int* 2011;**80**:1379–80.
[31] Mitchinson MJ. The pathology of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Clin Pathol* 1970;**23**:681–9.
[32] Vivas I, Nicolás AI, Velázquez P, Elduayen B, Fernández-Villa T, Martínez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol* 2000;**73**:214–22.
[33] Mirault T, Lambert M, Puech P, Argatu D, Renaud A, Duhamel A, et al. Malignant retroperitoneal fibrosis: MRI characteristics in 50 patients. *Medicine* 2012;**91**:242–50.
[34] Mitchinson MJ. Aortic disease in idiopathic retroperitoneal and mediastinal fibrosis. *J Clin Pathol* 1972;**25**:287–93.
[35] Wu J, Catalano E, Coppola D. Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease): clinical pathologic study of eight cases. *Cancer Control* 2002;**9**:432–7.
[36] Vaglio A, Buzio C. Chronic periaortitis: a spectrum of diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005;**17**:34–40.
[37] Demko TM, Diamond JR, Groff J. Obstructive nephropathy as a result of retroperitoneal fibrosis: a review of its pathogenesis and associations. *J Am Soc Nephrol* 1997;**8**:684–8.
[38] Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC, Menzies EA, Cattell WR, Whitfield HN, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol* 1987;**60**:497–503.
[39] Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol* 2002;**168**:550–5.
[40] Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F, Busa M, Noventa F, Bassi P, et al. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med* 2004;**116**:194–7.
[41] Vaglio A, Manenti L, Allegri L, Ferrozzi F, Corradi D, Buzio C. ANCA-positive periaortic vasculitis: does it fall within the spectrum of vasculitis? *J Intern Med* 2002;**251**:268–71.
[42] Kukuk S, Kretschmer A, Bruck H, Roth S, Brandt AS. Retroperitoneal fibrosis: development of a biomarker profile for diagnosis and therapy monitoring. *Urologe A* 2015;**54**:52–61.
[43] Saldino RM, Palubinskas AJ. Medial placement of the ureter: a normal variant which may simulate retroperitoneal fibrosis. *J Urol* 1972;**107**:582–5.
[44] Arrivé L, Hricak H, Tavares NJ, Miller TR. Malignant versus nonmalignant retroperitoneal fibrosis: differentiation with MR imaging. *Radiology* 1989;**172**:139–43.
[45] Schirmer M, Calamia KT, Wenger M, Klauser A, Salvarani C, Moncayo R. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: a new explorative perspective. *Exp Gerontol* 2003;**38**:463–70.
[46] Vaglio A, Versari A, Fraternali A, Ferrozzi F, Salvarani C, Buzio C. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and follow-up of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2005;**53**:122–5.
[47] Chander S, Ergun EL, Chugani HT, Chugani DC, Juhasz C, Shields AF, et al. High 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose accumulation in a case of retroperitoneal fibrosis following resection of carcinoid tumor. *Mol Imaging Biol* 2002;**4**:363–8.
[48] Drieskens O, Blockmans D, Van den Bruel A, Mortelmans L. Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis in multifocal fibrosclerosis: positron emission tomographic findings. *Clin Nucl Med* 2002;**27**:413–5.
[49] Merran S, Karila-Cohen P, Vieillefond A. Tumeurs rétropéritonéales primitives de l'adulte. *J Radiol* 2004;**85**(2Pt2):252–64.
[50] Shirkhoda A. Computed tomography of perirenal metastases. *J Comput Assist Tomogr* 1986;**10**:435–8.
[51] Oikarinen AI, Vuorio EI, Zaragoza EJ, Palotie A, Chu ML, Uitto J. Modulation of collagen metabolism by glucocorticoids. Receptor-mediated effects of dexamethasone on collagen biosynthesis in chick embryo fibroblasts and chondrocytes. *Biochem Pharmacol* 1988;**37**:1451–62.
[52] Harreby M, Bilde T, Helin P, Meyhoff HH, Vinterberg H, Nielsen VA. Retroperitoneal fibrosis treated with methylprednisolon pulse and disease-modifying antirheumatic drugs. *Scand J Urol Nephrol* 1994;**28**:237–42.
[53] Warnatz K, Keskin AG, Uhl M, Scholz C, Katzenwadel A, Vaith P, et al. Immunosuppressive treatment of chronic periaortitis: a retrospective study of 20 patients with chronic periaortitis and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:828–33.
[54] Grotz W, Zedtwitz von I, Andre M, Schollmeyer P. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet* 1998;**352**:1195.
[55] Marzano A, Trapani A, Leone N, Actis GC, Rizzetto M. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis* 2001;**60**:427–8.
[56] Loffeld RJ, van Weel TF. Tamoxifen for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 1993;**341**:382.
[57] Bourouma R, Chevet D, Michel F, Cercueil JP, Arnould L, Rifle G. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with tamoxifen. *Nephrol Dial Transplant* 1997;**12**:2407–10.
[58] Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**378**:338–46.
[59] Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Versari A, Boiardi L, et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;**30**:776–8.
[60] Loricera J, Blanco R, Castañeda S, Humbría A, Ortego-Centeno N, Narváez J, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014;**32**(3 Suppl. 82):S79–89.

[61] Brandt AS, Kukuk S, Dreger NM, Müller E, Roth S. Therapy of retroperitoneal fibrosis: functional therapeutic outcome. *Urologe A* 2015;**54**:62–9.
[62] Bourdoumis A, Kachrilas S, Kapoor S, Zaman F, Papadopoulos G, Buchholz N, et al. The use of a thermoexpandable metal alloy stent in the minimally invasive management of retroperitoneal fibrosis: a single center experience from the United Kingdom. *J Endourol* 2014;**28**:96–9.
[63] Lodde M, Pycha A, Palermo S, Comploj E, Hohenfellner R. Uretero-ureterocutaneostomy (wrapped by omentum). *BJU Int* 2005;**95**:371–3.
[64] Kamihira O, Hirabayashi T, Yamaguchi A, Hirabayashi H, Moriya Y, Fukatsu A, et al. A new treatment for retroperitoneal fibrosis: initial experiences of using Seprafilm® to wrap the ureter. *BJU Int* 2014;**114**:563–7.
[65] Arvind NK, Singh O, Ali Q, Singh J, Gupta SS, Sahay S. Laparoscopic ureterolysis and omental wrapping in patients with retroperitoneal fibrosis and obstructive uropathy: a single-center experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014;**24**:159–64.
[66] Fugita OE, Jarrett TW, Kavoussi P, Kavoussi LR. Laparoscopic treatment of retroperitoneal fibrosis. *J Endourol* 2002;**16**:571–4.
[67] Tambyraja AL, Murie JA, Chalmers TA. Ruptured inflammatory abdominal aortic aneurysm: insights in clinical management and outcome. *J Vasc Surg* 2004;**39**:400–3.
[68] Sasaki S, Yasuda K, Takigami K, Yamauchi H, Shiiya N, Sakuma M. Inflammatory abdominal aortic aneurysms and atherosclerotic abdominal aortic aneurysms–comparisons of clinical features and long-term results. *Jpn Circ J* 1997;**61**:231–5.
[69] Jois RN, Gaffney K, Marshall T, Scott DG. Chronic periaortitis. *Rheumatology* 2004;**43**:1441–6.
[70] Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2005;**365**:1577–89.
[71] Bonati L, Rubini P, Japichino GG, Parolari A, Contini S, Zinicola R, et al. Long-term outcome after inflammatory abdominal aortic aneurysm repair: case-matched study. *World J Surg* 2003;**27**:539–44.
[72] Fritschen von U, Malzfeld E, Clasen A, Kortmann H. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: a postoperative course of retroperitoneal fibrosis. *J Vasc Surg* 1999;**30**:1090–8.
[73] Kunkler RB, Osborn DE, Abbott RJ. Retroperitoneal fibrosis caused by treatment with pergolide in a patient with Parkinson's disease. *Br J Urol* 1998;**82**:147.
[74] Jendro MC, Zeidler H, Rosenthal H, Haller H, Schwarz A. Improvement of Erdheim-Chester disease in two patients by sequential treatment with vinblastine and mycophenolate mofetil. *Clin Rheumatol* 2004;**23**:52–6.

M. Postel.
F. Audenet (francois.audenet@aphp.fr).
Service d'urologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.
Université Paris Descartes, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

D. Joly.
Service de néphrologie et de transplantation rénale, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.
Université Paris Descartes, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

A. Méjean.
Service d'urologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.
Université Paris Descartes, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Postel M, Audenet F, Joly D, Méjean A. Fibrose rétropéritonéale. EMC - Urologie 2015;8(3):1-9 [Article 18-090-A-10].



Cancer du rein

T. Charles, V. Lindner, A. Matau, C. Roy, H. Lang

Le cancer du rein représente de 2 % à 3 % des cancers de l'adulte. Son incidence est en augmentation. Le sex ratio est de deux hommes pour une femme. Dans 80 % des cas, il s'agit de carcinome à cellules rénales. Les facteurs pronostiques les plus déterminants sont cliniques (symptômes et performance status*), histologiques (la classification pTNM 2009, le sous-type histologique, le grade de Fuhrman, le contingent sarcomatoïde et la nécrose tumorale). L'échographie abdominale en routine a permis d'augmenter le taux de découverte fortuite à 70 %. La tomodensitométrie demeure l'examen de référence pour le diagnostic positif, mais l'imagerie par résonance magnétique et l'échographie abdominale avec produit de contraste améliorent l'analyse des petites lésions et des kystes compliqués ou suspects. Le seul traitement curatif du cancer du rein est chirurgical. La prise en charge des cancers localisés évolue vers la chirurgie conservatrice. En cas de contre-indications chirurgicales ou de récidives itératives des cancers du rein héréditaires notamment, le recours aux traitements ablatifs in situ (radiofréquence et cryoablation) est une option satisfaisante. Le traitement de référence des cancers du rein localement avancés reste la néphrectomie totale élargie par voie ouverte. Au stade métastatique, l'utilisation des antiangiogéniques est devenue le traitement de première intention après la réalisation de la néphrectomie totale élargie.*

Mots clés : Cancer du rein ; Anatomopathologie du rein ; Radiologie du rein ; Traitement du cancer du rein ; Chirurgie du cancer du rein

Plan

■ Introduction

Le cancer du rein représente 3 % des cancers solides de l'adulte. Le traitement est chirurgical en première intention. En cas de cancer limité au rein, la néphrectomie partielle et la néphrectomie radicale sont les traitements de choix pour les tumeurs respectivement de taille inférieure à 4 cm et supérieure à 7 cm. Entre 4 et 7 cm, la néphrectomie partielle peut se discuter en fonction de la localisation. Les techniques ablatives in situ (radiofréquence et cryoablation) sont indiquées chez les

patients qui ne peuvent être opérés ou qui ont de multiples lésions rénales récidivantes dans le cadre d'une maladie héréditaire. Le traitement de référence des cancers du rein localement avancés reste la néphrectomie totale élargie par voie ouverte. Au stade métastatique, l'utilisation des antiangiogéniques est devenue le traitement de première intention après la réalisation de la néphrectomie totale élargie en l'absence d'efficacité des chimiothérapies actuelles et de la radiothérapie.

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie et de la tomodensitométrie abdominale a permis d'augmenter de 70 % le diagnostic des cancers du rein à un stade présymptomatique. Cependant, 20 % à 30 % des tumeurs du rein non métastatiques progressent ensuite, à distance de la chirurgie. Malgré l'arrivée des thérapies ciblées (les antiangiogéniques) dans la prise en charge du cancer du rein, celui-ci reste une tumeur de pronostic défavorable dans ses formes évoluées.

■ Épidémiologie

> **Point fort**
>
> - Le cancer du rein :
>   - représente 3 % des cancers solides de l'adulte ;
>   - est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme ;
>   - atteint des personnes de plus de 65 ans en moyenne.
> - Les facteurs de risque sont principalement : l'obésité, l'hypertension artérielle, le tabagisme et l'insuffisance rénale terminale.
> - Les formes héréditaires de cancer du rein sont rares. Le cancer du rein est la principale cause de décès des patients atteints de la maladie de von Hippel-Lindau.
> - Le mode de diagnostic le plus fréquent est la découverte fortuite par un examen d'imagerie.
> - Le dépistage est individuel et réservé aux patients atteints de la maladie de von Hippel-Lindau, aux familles ayant présenté des cancers du rein avant l'âge de 45 ans et aux insuffisants rénaux terminaux.

Épidémiologie descriptive

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital, après ceux de la prostate et de la vessie. Il représente 3 % des cancers solides de l'adulte et est la sixième cause de décès par cancer dans les pays industrialisés [1].

Son incidence est d'environ 12,2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 5,7 pour 100 000 chez la femme dans les pays industrialisés, soit 150 000 nouveaux cas de patients atteints de cancer du parenchyme rénal découverts chaque année dans le monde dont 7 500 en France en 2006 [1]. L'incidence du cancer du rein est jusqu'à dix fois plus importante en Amérique du Nord et en Europe qu'en Asie et en Afrique. L'incidence du cancer du rein varie de façon importante en France, notamment en Alsace où celle-ci est de 16 pour 100 000 habitants chez l'homme alors qu'elle est de 7 pour 100 000 habitants chez l'homme dans le Tarn [2]. L'incidence du cancer du rein après un pic dans les années 1990 (en partie lié aux progrès de l'imagerie [3]), semble légèrement diminuer depuis 2002 dans les pays du nord de l'Europe [4].

Le sex ratio est d'environ deux hommes pour une femme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes [5]. Près de 80 % des cancers du rein sont des carcinomes à cellules rénales (CCR). La taille des CCR au moment du diagnostic a beaucoup diminué du fait de l'augmentation de 70 % des découvertes fortuites grâce aux échographies et tomodensitométries (TDM) réalisées pour d'autres motifs, passant de 4,1 à 3.6 cm en moyenne entre 1993 et 2004 (données de l'Institut national du cancer américain) [3].

De 20 % à 30 % des tumeurs non métastatiques lors du diagnostic progresseront à distance de la chirurgie vers un stade métastatique.

La survie après le diagnostic à 5 ans s'accroît de façon régulière et est légèrement moins bonne chez les hommes (52 %) que chez les femmes (56 %). La mortalité par cancer du rein représente 3 600 décès par an en France (2 300 hommes et 1 300 femmes), et est en légère augmentation depuis 20 ans [5].

Facteurs de risque

L'étude des liens entre un facteur de risque et une maladie ne peut se faire qu'a posteriori, ce qui rend difficile l'identification des facteurs de risque responsables de l'augmentation de l'incidence du cancer du rein.

Facteurs de risque liés au patient

En dehors des caractéristiques constitutionnelles du patient (prédispositions génétiques, âge et sexe), les facteurs de risque ayant un lien de causalité bien étayé sont l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'insuffisance rénale au stade terminal avec dialyse et l'obésité.

Facteurs génétiques

Les formes héréditaires de cancer du rein sont rares (2 % des cancers du rein). Dans les formes héréditaires de cancers du rein, les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux formes sporadiques. Ceci est dû au fait que les patients avec des formes héréditaires ont hérité d'une copie non fonctionnelle du gène suppresseur de tumeur et qu'un seul événement sur l'autre copie du gène est suffisant pour introduire la tumorigenèse. Dans les formes sporadiques de cancers du rein, deux événements séparés dans l'organe affecté sont nécessaires pour inactiver les deux copies du gène. Ceci explique l'apparition plus tardive des formes sporadiques, le plus souvent solitaires. La survenue à un jeune âge, le taux élevé de bilatéralité et le haut risque de récidive sont des facteurs essentiels pour l'utilisation d'une chirurgie conservatrice chez ces patients.

Syndromes héréditaires. De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence des cancers du rein [6]. Les principales sont les suivantes.

Maladie de von Hippel-Lindau (*VHL*). C'est la cause la plus fréquente des formes familiales de cancer du rein. La maladie de von Hippel-Lindau est une phacomatose héréditaire rare (1/36 000 naissances) à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène *VHL* sur le bras court du chromosome 3 (3p25-p26). Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central, des kystes et tumeurs endocrines pancréatiques, des kystes et CCR (plus de 70 % à 60 ans), des tumeurs du sac endolymphatique, des cystadénomes de l'épididyme ou du ligament large.

Les CCR représentent la cause de décès la plus fréquente de la maladie de von Hippel-Lindau. L'âge moyen de survenue est de 39 ans. Le cancer du rein dans la maladie de VHL se caractérise par l'âge précoce de survenue, la fréquence de la multifocalité, de la bilatéralité et le taux élevé de récidive locale. Il s'agit le plus souvent de tumeurs d'évolution lente et de grade faible, mais leur potentiel de croissance est extrêmement variable. Ces lésions sont en général indolentes et il apparaît indispensable de surveiller les patients pour les détecter au plus tôt, leur pronostic étant amélioré en cas de prise en charge précoce.

CCR conventionnelles, familial et non lié à VHL. C'est une maladie autosomique dominante à pénétrance variable qui se traduit par une survenue de CCR avant 45 ans. La plupart des patients ont une translocation équilibrée impliquant le bras court du chromosome 3 en position 3p14 (gène *FHIT*).

CCR papillaire héréditaire. Il est caractérisé par le développement de CCR papillaire de type 1 lié à la mutation du proto-oncogène *MET*.

Tableau 1.
Formes héréditaires de tumeurs rénales chez l'adulte [6].

Maladie	Gène	Type de tumeur rénale	Autres manifestations cliniques
Maladie de von Hippel-Lindau	*VHL* 3p25-26	CCR claires multifocal et bilatéral	Hémangioblastomes du SNC et de la rétine, kystes rénaux, phéochromocytomes, kystes et tumeurs endocrines du pancréas, tumeur du sac endolymphatique
Translocation constitutionnelle du chromosome 3p	? / *VHL* 3p24	CCR claires multifocal et bilatéral	Non
CCR clair familial non lié à VHL	inconnu	CCR claires multifocal et bilatéral	Non
CCR papillaire héréditaire	*MET* 7q31	CCR papillaire (type 1) bilatéral et multifocal	Non
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	*BHD* 17q11.2	Tumeurs hybrides, CCR chromophobe, oncocytomes, CCR clairs ou papillaires	Fibrofolliculomes, trichodiscomes, acrochordons, kystes pulmonaires et pneumothorax, polypes colorectaux
Léiomyomatose cutanéo-utérine héréditaire	*FH* 1q42-43	CCR papillaire (de type 2) CCR des tubes collecteurs	Léiomyomes cutanés et utérins, léiomyosarcomes utérins (cancer sein et vessie)
Paragangliome héréditaire	*SDHB* 1p36	CCR claires	Paragangliomes, phéochromocytomes
Sclérose tubéreuse de Bourneville	*TSC1*, 9q34 *TSC2*, 16p13	CCR claires, angiomyolipomes	Kystes rénaux, angiofibromes faciaux, fibromes unguéaux, plaques en peau de chagrin, macules hypopigmentées, tubères cérébraux, rhabdomyomes cardiaques
Hyperparathyroïdie avec tumeurs des mâchoires	*HRPT2* 1q25-32	Kystes et hamartomes rénaux Tumeurs de Wilms tardives CCR papillaire (type 1)	Adénomes parathyroïdiens, tumeurs ostéofibreuses maxillomandibulaires, kystes et hamartomes rénaux
Cancer papillaire de la thyroïde	Inconnu 1q21	CCR et adénomes papillaires	Carcinome papillaire de la thyroïde
Diabète MODY5	*HNF1β* 17q21.3	CCR chromophobe	Diabète de type 2, reins dysplasiques, kystes rénaux, oligoméganéphronie, maladie glomérokystique familiale

CCR : carcinome à cellules rénales ; VHL : von Hippel-Lindau ; SNC : système nerveux central.

Autres maladies génétiques associées aux tumeurs du rein

Syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Les patients développent préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des oncocytomes. Des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés sur kystes pulmonaires et des kystes rénaux sont associés. Le syndrome est lié à la mutation du gène *BHD*.

Sclérose tubéreuse de Bourneville. Elle est associée à des angiomyolipomes et des kystes rénaux multiples dans 57 % des cas et à des CCR dans 4 %. Les gènes suppresseurs impliqués sont les gènes *TSC1* et *TSC2*. Des hamartomes multiples sont associés.

Léiomyomatose héréditaire. Syndrome autosomique dominant lié une mutation du gène de la fumarate hydratase, cette maladie associe des léiomyomes cutanés et utérins ainsi que des CCR papillaires de type 2 agressifs.

Il existe d'autres formes héréditaires plus rares de tumeurs rénales chez l'adulte dont les caractéristiques génétiques et cliniques sont résumées dans le Tableau 1 [6].

Insuffisance rénale chez les patients dialysés

Le risque de cancer du rein est dix fois plus important chez les patients en insuffisance rénale terminale qui sont dialysés que dans la population générale. Ce risque augmente avec l'ancienneté de la dialyse, avec la dysplasie multikystique acquise qui est plus fréquente chez les patients dialysés que chez les patientes dialysées. Ce surrisque justifie une surveillance échographique annuelle des reins chez les patients dialysés. Le type anatomopathologique de cancer du rein le plus fréquemment retrouvé dans cette population est le carcinome tubulopapillaire [2].

Patients transplantés

Les reins natifs sont principalement exposés au développement d'un carcinome rénal chez les patients transplantés. Le surrisque de cancer du rein est au moins identique à celui des patients dialysés, voire plus élevé [7].

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle en elle-même est un des facteurs de risque reconnu de cancer du rein [8]. L'augmentation du risque de survenue d'un cancer du rein lors de la prise prolongée d'antihypertenseur notamment les diurétiques n'a pas été confirmée [8].

Obésité

L'obésité est considérée comme un facteur de risque indépendant de cancer du rein dans les deux sexes. Les études de cohortes ont montré une augmentation de ce risque liée à l'augmentation de l'indice de masse corporelle [2].

Diabète

Le diabète sucré est associé dans plusieurs études à une augmentation du risque de cancer du rein ; néanmoins, les facteurs de confusion associés comme l'obésité et l'hypertension artérielle ne sont pas faciles à différencier [9].

Facteurs hormonaux

Pour expliquer la différence d'incidence du cancer du rein entre les deux sexes, différentes hypothèses ont été émises : exposition aux toxiques, tabac, hypertension artérielle plus fréquente chez l'homme mais aussi le statut hormonal (prise de contraception orale, ovariectomie, ménopause [10]). Une récente étude de cohorte canadienne a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du rein avec le nombre de grossesses, mais pas de modification du risque avec l'utilisation de traitement hormonosubstitutif postménopausique ou de contraception (voire une diminution de ce risque) [11].

Facteurs environnementaux

Tabagisme

C'est l'un des facteurs de risque de cancer du rein lié aux comportements individuels dont le lien de causalité est le mieux établi.

Le risque relatif de développer un CCR est deux fois plus grand chez un fumeur [2]. Ce surrisque est dose-dépendant et s'infléchit après une période de sevrage de 10 ans. Le tabagisme passif entraîne également un surrisque.

Exposition professionnelle

Les carcinogènes professionnels qui augmentent le risque relatif du cancer du rein sont difficiles à étudier (difficultés de mesurer l'exposition aux carcinogènes, faibles effectifs, etc.). Néanmoins, différents composés chimiques semblent impliqués : cadmium, plomb, hydrocarbures et amiante [10]. Cependant, des méta-analyses ne confirment pas l'implication de l'amiante comme facteur de risque de cancer du rein [2]. L'exposition au trichloroéthylène est associée à une augmentation du risque de cancer du rein dans plusieurs études récentes, mais l'implication de celui-ci dans des mutations somatiques du gène *VHL* n'a pas été confirmée [10].

Alimentation

La consommation de fruits et légumes semblait être associée à une diminution du risque du cancer du rein, mais n'a pas été validée par des études prospectives et une méta-analyse [12, 13]. De même, la surconsommation de thé, de café ou d'aliments protéinés incriminée dans l'augmentation du risque de cancer du rein [10] n'a pas été confirmée dans une méta-analyse [13]. L'activité physique semble être associée à une diminution de ce risque [10].

Alcoolisme

L'alcoolisme modéré (un verre par jour) semblerait associé à une diminution de l'incidence du CCR [14].

Chimioprévention

Les études qui ont porté sur l'utilisation de statines ont montré une diminution du risque de cancer du rein [15].

Différentes molécules ont été testées (antioxydants : α-tocophérol [vitamine E], carotène [vitamine A], vitamine D, fer, suppléments calciques, graine de nigelle, etc.), mais les résultats sont variables et contradictoires [2].

Dépistage du cancer du rein

Population générale

Si le diagnostic de cancer du rein fait à un stade asymptomatique permet d'avoir un meilleur pronostic, la faible prévalence de cette maladie dans la population générale ne permet pas la mise en place d'un dépistage systématique par échographie (sensibilité environ 91 % et spécificité 96 %) ou par TDM, dont le coût n'est pas négligeable et qui entraîne une surdétection de tumeur dont le potentiel évolutif n'est pas certain [16].

Chez les sujets à risques

Risque génétique

Le dépistage du cancer du rein repose sur le diagnostic génétique :

- dans le cadre d'une maladie de von Hippel-Lindau [6] :
  - typage génétique du ou des sujets atteint(s) de la maladie (mise en évidence de la mutation du gène *VHL* et identification de sujets prédisposés dans la famille),
  - le diagnostic génétique est proposé dès l'âge de 5 ans dans les familles atteintes,
- en l'absence de maladie de von Hippel-Lindau [6], devant un cancer à cellules rénales bilatéral ou multiple, ou survenant avant 45 ans, une consultation avec un généticien est recommandée.

Le suivi de ces patients à risque génétique est le suivant :

- chez les patients porteurs ou apparentés à une maladie de von Hippel-Lindau, une surveillance rénale et surrénalienne annuelle est nécessaire dès l'âge de 5 ans par échographie, TDM ou imagerie par résonnance magnétique (IRM). Il est nécessaire également d'effectuer un fond d'œil annuel à la recherche d'un hémangioblastome rétinien et d'effectuer une IRM cérébrale et médullaire ;
- dans le cadre des cancers du rein familiaux ou survenant chez un sujet de moins de 45 ans, en l'absence de signes de maladie de VHL, le dépistage tous les 2 ans par échographie rénale peut être débuté dès l'âge de 30 ans, ou 10 ans avant l'âge correspondant à l'âge du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille.

Risque acquis

Les insuffisants rénaux et les transplantés nécessitent une surveillance annuelle par une échographie de leurs reins natifs.

Pour les patients qui présentent des facteurs de risque comme une obésité, une hypertension artérielle, un tabagisme ou l'association de ces différents facteurs de risque, il n'y a pas d'intérêt à un dépistage systématique du cancer du rein.

Il n'y a pas de surveillance spécifique des patients exposés à des risques professionnels.

■ Biologie moléculaire

La compréhension des rôles physiologiques des gènes identifiés dans les maladies héréditaires prédisposant aux CCR, dont certains sont aussi impliqués dans les tumeurs rénales sporadiques, permet non seulement un diagnostic présymptomatique, mais également d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques en cancérologie. La recherche d'altérations génétiques permet également une caractérisation génotypique des tumeurs sporadiques, complétant la classification histologique.

Les mutations survenant sur les gènes peuvent être activatrices ou inactivatrices. En pathologie rénale, les mutations connues sont, dans la majorité des cas, associées à une inactivation du second allèle tumoral, le plus souvent par perte de la région chromosomique contenant le gène en question. Les gènes cibles de ces mutations inactivatrices sont des gènes « suppresseurs de tumeur ».

Gènes suppresseurs de tumeur et cancer du rein

Pour conduire à une transformation maligne, le gène suppresseur de tumeurs doit être inactivé sur ses deux allèles [6].

La maladie de von Hippel-Lindau est ainsi liée au niveau moléculaire au mode d'action récessif du gène suppresseur *VHL* dont le rôle est capital dans la réponse tissulaire à l'hypoxie via le *hypoxia inducible factor* (HIF). La protéine VHL forme le complexe d'ubiquitine ligase avec les élongines B et C (elong B et C), la culline 2 (Cul-2), Rbx1 et l'ubiquitine ligase E2.

En condition normoxique, le HIF-α se lie au domaine β du VHL et est alors dégradé par le protéasome (26S), après ubiquitination (Ub).

En condition hypoxique ou en absence d'une protéine VHL fonctionnelle, le HIF-α est stabilisé, se dimérise avec le HIF-β et joue son rôle de facteur de transcription pour les gènes de la néoangiogenèse et de la survie cellulaire notamment (Fig. 1).

D'autres gènes suppresseurs de tumeurs ont par ailleurs été décrits dans les formes familiales de cancer du rein :

- le *FH*, gène de la fumarate hydratase (enzyme mitochondriale), intervenant entre autres dans la léiomyomatose héréditaire et le CCR papillaire de type 2 ;
- le *BHD*, gène du syndrome de Birt-Hogg-Dubé, localisé en 17p11.2, codant la folliculine ;
- les *TSC1* et *2*, deux gènes montrant des mutations dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville, codant respectivement l'hamartine et la tubérine ;
- le *HRPT2* identifié en 1q24-32, codant une nouvelle protéine de fonction inconnue appelée parafibromine.

La mutation du gène *p53* impliquée dans la cancérogénèse de nombreuses tumeurs est rarement décrite dans le carcinome rénal, à l'exception de certains CCR de type chromophobe [17].

Oncogènes et cancers du rein

Les études menées ces dernières années ont permis de mettre en évidence au sein des tumeurs rénales un certain nombre d'oncogènes impliqués dans la carcinogenèse.

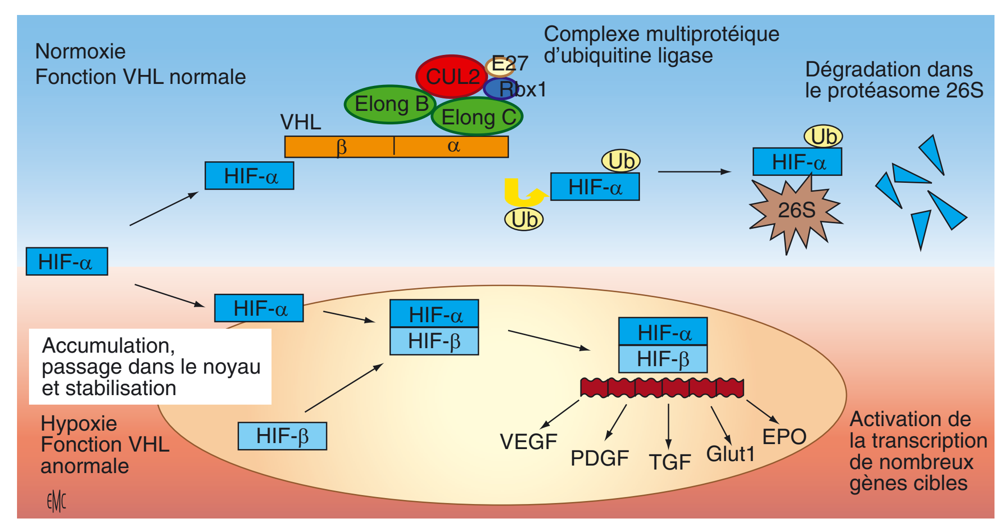


Figure 1. Le système VHL/HIF (von Hippel-Lindau/*hypoxia inducible factor*). VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; PDGF : *platelet-derived growth factor* ; TGF : *transforming growth factor* ; EPO : érythropoïétine ; Glut 1 : *glucose transporter 1*.

L'oncogène *Ras* et sa cascade des *mitogen-activated protein* kinases (MAPK) sont abordés dans les voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse (cf. infra).

L'expression du proto-oncogène *c-myc* est élevée dans le cancer du rein à un stade tardif alors que *c-erbB* interviendrait plus précocement, en particulier dans le CCR conventionnelles. L'expression de *c-myc* est particulièrement marquée dans les carcinomes papillaires de haut grade. Le proto-oncogène *c-met*, qui code une protéine ayant un rôle de récepteur tyrosine kinase pour le facteur de croissance *hepatocyte growth factor* (HGF), intervenant dans les processus de croissance et différenciation cellulaires, est observé dans les carcinomes rénaux sporadiques essentiellement de type papillaire [6].

■ Anatomie pathologique du cancer du rein

Classification anatomopathologique et génétique des cancers du rein

Les tumeurs rénales chez l'adulte sont représentées pour près de 90 % par le CCR et par quelques tumeurs bénignes telles que l'oncocytome et l'angiomyolipome.

L'examen pathologique de la pièce est essentiel dans l'identification de ces tumeurs. Cet examen, qui suit les recommandations internationales, est réalisé à partir des pièces de néphrectomie totale ou partielle. Il est basé sur une première étape macroscopique suivie de prélèvements de la tumeur et des tissus environnants (tissu rénal non tumoral, sections chirurgicales vasculaires et de l'uretère, surrénale, ganglions, etc.) qui permettront de porter un diagnostic histologique de la tumeur et de préciser les facteurs pronostiques histopathologiques [18].

Les tumeurs rénales primitives sont classées selon leur origine tissulaire. Cette classification par origine initialement proposée en 1997 à Heidelberg par les experts de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Comittee (AJC) a été détaillée dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2004 [19] (Tableau 2) [20].

Carcinome à cellules rénales

Définition

C'est la tumeur rénale de l'adulte la plus fréquente, représentant environ 80 % à 85 % de toutes les tumeurs rénales. Dans ce groupe, on rassemble les tumeurs malignes développées à partir de structures épithéliales tubulaires rénales matures. Ces tumeurs sont appelées CCR dans la nomenclature actuelle, historiquement appelées hypernéphrome, tumeur de Grawitz, ou adénocarcinome rénal.

Dans la classification OMS 2004, les CCR sont subdivisés selon leurs caractéristiques histologiques, cytogénétiques et évolutives [19] (Tableau 2).

Quatre principaux types

Carcinome à cellules rénales claires (et/ou acidophiles) ou conventionnelles

C'est le type histologique le plus fréquent, représentant près de 70 % des CCR, prenant son origine à partir du tube contourné proximal.

Aspect macroscopique. La plupart de ces tumeurs sont isolées (4 % de multifocalité et 0,5 % à 3 % de bilatéralité). Cette tumeur est le plus souvent périphérique, bombant à la surface corticale. La limite entre la tumeur et le tissu rénal est en général bien définie, avec formation d'une pseudocapsule, d'aspect plutôt refoulant qu'infiltrant (Figure 2A). La pseudocapsule peut être infiltrée par la tumeur qui va poursuivre son extension. Les volumineuses tumeurs peuvent comporter des territoires de nécrose parfois pseudokystiques, ou encore des remaniements hémorragiques, fibreux, et des calcifications ou des zones d'ossification.

Le tissu néoplasique est typiquement de couleur jaune d'or ou plus brune lorsqu'il existe une composante à cellules éosinophiles. L'extension de la tumeur dans la lumière de la veine rénale, de ses branches ou de la veine cave est classique.

Aspect microscopique. L'architecture est le plus souvent acineuse (en grappes), tubuleuse (alvéolaire), kystique ou solide avec un stroma pauvre mais une grande richesse en vaisseaux fins et anastomosés. Les cellules ont un cytoplasme riche en lipides et en glycogène, expliquant la couleur jaune de la tumeur à la macroscopie. Ce contenu lipidique du cytoplasme est dissout par les techniques histologiques, donnant un aspect clair, « vide », au cytoplasme, surligné par une membrane cytoplasmique bien visible (Fig. 2E). Le glycogène n'est pas identifiable en coloration standard (hématoxyline-éosine [HE]). Ces cellules claires sont associées à des cellules éosinophiles (apparaissant rouges en HE) en abondance variable. Le noyau est de taille et forme variables selon les tumeurs, permettant d'établir un grade nucléaire de Fuhrman, articulé sur quatre grades et représentant un paramètre pronostique [19].

Aspect génétique. Il est distinct des autres types de CCR de par sa délétion spécifique du chromosome 3p. L'altération du chromosome 3p est un événement précoce dans la tumorigenèse rénale.

Tableau 2.
Classification de l'Organisation mondiale de la santé 2004 des tumeurs du rein [20].

Tumeurs à cellules rénales	Carcinome à cellules rénales claires (ou conventionnelles)	
	Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires	
	Carcinome à cellules rénales papillaires	
	Carcinome à cellules rénales chromophobe	
	Carcinome des tubes collecteurs de Bellini	
	Carcinome rénal médullaire	
	Carcinome avec translocation Xp11.2 avec expression de *TFE3*	
	Carcinome associé au neuroblastome	
	Carcinome fusiforme et tubuleux à stroma mucineux	
	Carcinome à cellules rénales non classé	
	Adénome papillaire cortical	
	Oncocytome rénal	
Tumeurs métanéphriques	Adénome et adénofibrome métanéphrique	
	Tumeur stromale métanéphrique	
Tumeurs néphroblastiques	Restes néphrogéniques	
	Néphroblastome	
	Néphroblastome kystique partiellement différencié	
Tumeurs neuroendocrines	Carcinoïde	
	Carcinome endocrine	
	Tumeur neuroectodermique primitive	
	Neuroblastome	
	Phéochromocytome	
Tumeurs germinales	Tératome	
	Choriocarcinome	
Tumeurs mésenchymateuses	*Survenant principalement chez les enfants*	*Survenant principalement chez les adultes*
	Sarcome à cellules claires	Léiomyosarcome
	Tumeur rhabdoïde	Angiosarcome
	Néphrome mésoblastique congénital	Rhabdomyosarcome
	Tumeur rénale ossifiante des enfants	Histiocytome fibreux malin
		Hémangiopéricytome
		Ostéosarcome
		Angiomyolipome dont la variété épithélioïde
		Léiomyome
		Hémangiome
		Lymphangiome
		Tumeur à cellules juxtaglomérulaires
		Tumeur cellulaire interstitielle rénomédullaire
		Schwanome
		Tumeur fibreuse solitaire
Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses	Néphrome kystique	
	Tumeur mixte épithéliale et stromale	
	Sarcome synovial	
Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes	Lymphome	
	Leucémie	
	Plasmocytome	
Tumeurs métastatiques		

Les séries de CCR conventionnelles non familiaux révèlent une importante fréquence d'altération du locus 3p25-26 (*VHL*). Près de 50 % d'entre eux présentent des mutations somatiques sur le gène *VHL*, et entre 10 % et 20 % de plus présentent une perte d'hétérozygotie (LOH) sur le locus VHL. De plus, 20 % encore sont porteurs d'un deuxième allèle muet par hyperméthylation de la région du promoteur [6].

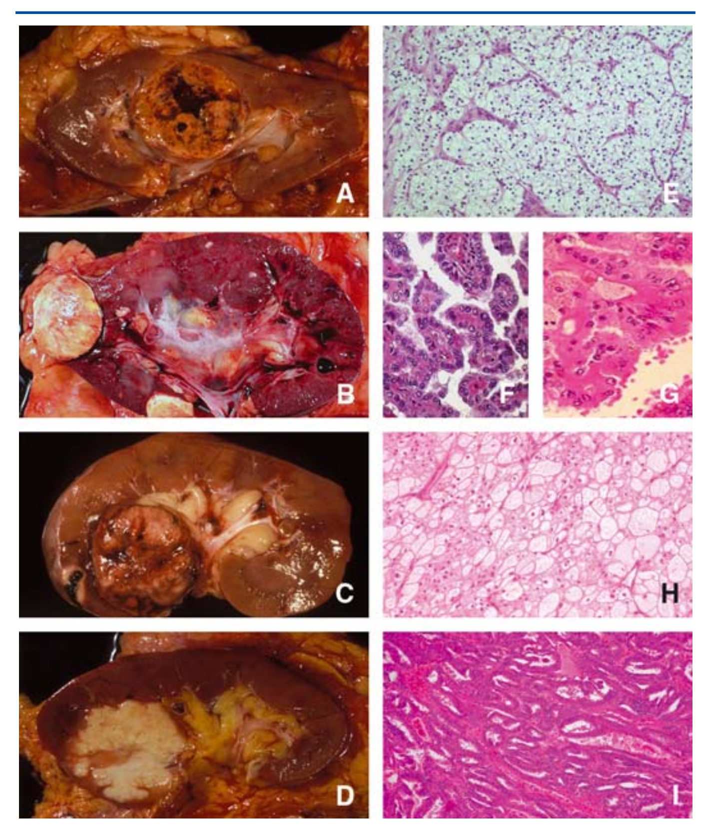


Figure 2. Aspects macroscopiques des principaux types histologiques de carcinome à cellules rénales (CCR) (A à D). Aspects microscopiques (hématoxyline-éosine [HE]) (E à I).
A. CCR conventionnelles du segment moyen du rein : la tumeur, de couleur jaune d'or, est bien limitée et est le siège de remaniements hémorragiques.
B. CCR papillaire : la tumeur est ici multifocale, de couleur plus crème, mais bien limitée, souvent de consistance molle.
C. CCR chromophobe : la tumeur, bien limitée, est de couleur plus brune avec quelques accidents hémorragiques.
D. CCR des tubes collecteurs de Bellini : la tumeur est de couleur blanche, mal limitée et nécrotique.
E. CCR conventionnelles, aux cellules d'architecture acineuse (HE, × 20).
F. CCR papillaire de type 1, aux papilles bordées de cellules unistratifiées étroites peu atypiques (HE, × 40).
G. CCR papillaire de type 2, aux papilles bordées par plusieurs assises de cellules atypiques, au cytoplasme large, éosinophile (HE, × 40).
H. CCR chromophobe, dont les cellules prennent un aspect végétal (HE, × 20).
I. CCR des tubes collecteurs de Bellini, constitué de structures glanduliformes au noyau atypique et proéminent (HE, × 20).

Carcinome à cellules rénales papillaire (tubulopapillaire)

Il représente 10 % à 15 % des CCR et son diagnostic repose sur des critères macroscopiques et histologiques précis. Il se distingue par des anomalies génétiques différentes des autres CCR.

Aspect macroscopique. Il s'agit d'une tumeur mesurant au moins 0,5 cm de diamètre, ce qui le différencie d'un adénome papillaire cortical dont l'aspect microscopique est superposable. Cette tumeur, de situation périphérique, souvent localisée à un pôle et confinée au cortex, est limitée par une pseudocapsule épaisse. Elle est de couleur jaune beige, de consistance souple, veloutée. Les remaniements hémorragiques ou nécrotiques sont cependant fréquents (Fig. 2B). Comparé aux autres types tumoraux, le CCR papillaire est souvent multifocal (39 %), voire bilatéral (4 %), et souvent associé à des adénomes papillaires corticaux.

Aspect microscopique. Le diagnostic de CCR papillaire repose sur la présence d'une architecture à prédominance papillaire ou tubulopapillaire, sans cellules claires. Les papilles sont constituées d'axes conjonctivaux vasculaires fins souvent distendus par des amas de macrophages spumeux et des calcifications, tapissées de cellules carcinomateuses. On distingue deux types morphologiques parmi les carcinomes papillaires.

Le type 1 a des papilles tapissées d'une couche unistratifiée de petites cellules au cytoplasme étroit et au noyau de petite taille. Le type 2 a des papilles tapissées de cellules plus larges, éosinophiles, pseudostratifiées, avec un noyau assez volumineux à nucléole proéminent (grade nucléaire de Fuhrman plus élevé) (Fig. 2F et G). Sur le plan immuno-histo-chimique, l'expression de la cytokératine 7 est plus fréquente dans les types 1 que les types 2.

Cette distinction a un intérêt pronostique puisque, à grade et stade égal, les patients porteurs d'un CCR papillaire de type 1 présentent une survie plus longue que ceux de type 2 [21].

Aspect génétique. Les trisomies 7 et 17 ainsi que la perte du chromosome Y sont caractéristiques des CCR papillaires, également observées dans les adénomes papillaires, faisant évoquer la relation entre ces deux entités tumorales. Une mutation du proto-oncogène *met* (7q31) est en cause dans un certain nombre de CCR papillaires (héréditaires) de type 1 et quelques mutations occasionnelles sont retrouvées dans des cas de CCR papillaires apparemment sporadiques [6].

Carcinome à cellules rénales chromophobe

Il représente environ 5 % des CCR dans les séries. Il serait développé à partir des cellules intercalaires des tubes collecteurs. Ce type histologique peut être confondu avec les oncocytomes, tumeurs rénales bénignes. Il a un meilleur pronostic que les autres types histologiques de CCR, de stade souvent peu avancé au moment du diagnostic, mais il peut cependant évoluer de façon péjorative avec survenue de métastases et décès rapide [20].

Aspect macroscopique. Souvent unilatérale, cette tumeur est bien limitée, de couleur beige à brun clair, parfois grisâtre ou jaune, souvent homogène, sans grand remaniement nécrotique ou hémorragique, pouvant atteindre une taille tumorale considérable, de 2 à 22 cm (en moyenne 8 cm) (Fig. 2C) [22].

Aspect microscopique. Le cytoplasme est caractérisé par son abondance en microvésicules en microscopie électronique. Il est le plus souvent d'architecture solide, parfois trabéculaire ou alvéolaire [22].

Les cellules ont un aspect particulier, avec une variation de teinte du cytoplasme liée au rapport entre la quantité en microvésicules et en mitochondries, avec des limites bien définies lui donnant un aspect de cellules végétales (Fig. 2H). Ces microvacuoles cytoplasmiques apparaissent colorées en bleu par la coloration au fer colloïdal de Hale. Le noyau est central ou excentré, à contours souvent discrètement irréguliers, souvent chiffonnés avec un nucléole à peine perceptible, cerné par un halo clair [22].

Ce type histologique de CCR doit être distingué de l'oncocytome, qui partage la même origine cellulaire. La distinction entre les deux tumeurs repose encore sur des éléments morphologiques (aspect du noyau, arrondi et régulier pour l'oncocytome) et sur la coloration de Hale (coloration apicale pour les cellules de l'oncocytome), les différentes études par le biais de marqueurs immunohistochimiques (dont la cytokératine 7) étant décevantes [22].

Aspect génétique. Les pertes chromosomiques combinées touchant les chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 ainsi qu'une hypoploïdie sont observées dans les CCR chromophobes. Des altérations génétiques du chromosome 3 sont rapportées dans près de 25 % des CCR chromophobes, mais aucune mutation du gène *VHL* n'a été décrite [22].

Carcinome des tubes collecteurs de Bellini

Ce carcinome est rare (moins de 1 %) ; il dérive de la partie distale du néphron, plus précisément du tube collecteur. Ses aspects morphologiques sont extrêmement variables, rendant son diagnostic difficile. Il se caractérise sur le plan clinique comme une tumeur agressive, souvent métastatique au moment de sa découverte et d'évolution rapide, avec une nette prédominance masculine, survenant en général plus tôt que les autres types de CCR, entre 45 et 55 ans.

Aspect macroscopique. La tumeur est généralement plus petite que les CCR conventionnelles, d'environ 5 cm en moyenne, de couleur blanche grise, ferme, avec de possibles territoires de nécrose. Elle est en général mal limitée et se situe dans la région médullaire pour s'étendre au sein de la graisse du sinus et dans le cortex (Fig. 2D).

Aspect microscopique. Le CCR des tubes collecteurs est constitué par des structures tubulaires, plus ou moins dilatées, parfois papillaires, tapissées d'une couche de cellules larges, acidophiles, avec un noyau proéminent en « clou de tapissier », atypique. Ces structures viennent infiltrer le tissu rénal en produisant le développement d'une stromaréaction desmoplasique, tout en laissant cependant persister quelques tubes rénaux et glomérules (Fig. 2I). L'existence d'une dysplasie du revêtement des canaux collecteurs associée à ce type de carcinome renforce l'hypothèse de son origine à partir des canaux collecteurs tout comme les données immuno-histo-chimiques (positivité des anticorps dirigés contre les marqueurs des tubes collecteurs : kératine de haut poids moléculaire (CK19 et 34βE12), antigène de membrane épithéliale EMA, lectines UEA1 et PNA) [22].

Une variante de CCR des tubes collecteurs de bas grade appelée carcinome tubulokystique est en cours d'individualisation et n'a pas encore été intégrée à la classification des tumeurs rénales de l'OMS 2004. Cette entité est en cours de description (cf. infra).

Récemment, on a rapproché du CCR des tubes collecteurs le carcinome médullaire, caractérisé par sa survenue chez des sujets à prédominance masculine, jeunes, porteurs d'un trait drépanocytaire ou d'une hémoglobinopathie SC et d'évolution rapidement péjorative. Cette tumeur est souvent nécrotique et hémorragique, avec une architecture plutôt adénoïde kystique avec présence de zones indifférenciées. L'infiltration tumorale par des polynucléaires est classique [19].

Aspect génétique. Les quelques études réalisées ont montré des anomalies génétiques variables dans les CCR collecteurs et une monosomie du chromosome 1 est assez fréquemment retrouvée dans les stades avancés. Cependant, compte tenu du faible nombre de cas de CCR des tubes collecteurs, aucune anomalie génétique n'apparaît caractéristique de ce type tumoral ou de sa variante médullaire [22].

Autres types de carcinomes rénaux

Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires

Le CCR conventionnelles peut prendre un aspect particulier à prédominance kystique, mono- ou pluriloculaire (5 % des CCR conventionnelles), avec des cavités bordées d'une assise de cellules claires et des septa renfermant de petits amas de ces mêmes cellules de faible grade nucléaire. Cette forme est caractérisée par un faible potentiel de malignité et doit être différenciée du néphrome kystique, tumeur à composante à la fois épithéliale et mésenchymateuse [22].

Carcinome rénal lié à la translocation Xp11.2 avec expression de TFE3

Cette entité récente est définie par l'existence d'une translocation concernant Xp11.2 avec expression de *TFE3*, correspondant à une protéine de fusion agissant comme un facteur de transcription aberrant. Ces carcinomes, rares, sont surtout observés au cours de l'enfance (deuxième décennie) et représentent au moins 30 % des carcinomes rénaux de l'enfant et de l'adulte jeune.

Aspect macroscopique. Il s'agit en général de tumeurs volumineuses, hémorragiques et nécrotiques, de couleur brun clair à jaune.

Aspect microscopique. L'architecture est de type papillaire, ou en nids ou alvéoles, avec des cellules claires et des calcifications. Les noyaux vésiculeux correspondent à un grade 2 à 3 de Fuhrman. Le diagnostic repose sur la recherche immuno-histo-chimique et/ou moléculaire de l'expression nucléaire de TFE3 [22].

Aspect génétique. Les formes les plus fréquentes sont liées à deux types de translocations.

La translocation t(X;17) (p11.2;q25) entraînant une fusion des gènes *TFE3* et *ASPL* (*alveolar soft part sarcoma*), correspondant à des tumeurs souvent volumineuses, étendues à la veine rénale, avec des métastases ganglionnaires et viscérales au moment du diagnostic.

Les formes liées à la translocation t(X;1) (p11.2;q21) entraînant une fusion des gènes *TFE3* et *PRCC* (*papillary renal cell carcinoma*) seraient de meilleur pronostic, avec une croissance plus lente, mais une capacité à la récidive.

Carcinome à cellules rénales fusiformes et tubuleux à stroma mucineux

L'histogenèse n'est pas encore consensuelle. Il est plutôt observé chez la femme, vers 50 ans. Il s'agit en général d'une tumeur de bon pronostic.

Aspect macroscopique. Cette tumeur est bien limitée, de couleur beige ou grise, rarement nécrotique, de localisation médullaire.

Aspect microscopique. Son appellation est liée à la présence d'un contingent tubulaire et d'un contingent fusiforme, sous-tendus par un stroma mucineux colorable au bleu alcian. Son aspect inhabituel peut générer des erreurs diagnostiques avec d'autres types histologiques de CCR. Sa fréquence est sans doute sous-estimée car les pathologistes tendant à les classer parmi les CCR de type papillaire solide ou encore à différenciation sarcomatoïde [23].



Aspect génétique. Là encore, les études réalisées montrent une grande diversité d'anomalies génétiques sous la forme de pertes ou de gains chromosomiques. Cependant, on n'observe pas d'anomalie 3p ni de trisomie 7 ou 17 que l'on retrouve dans le CCR papillaire [24].

Carcinome rénal associé au neuroblastome

Il s'agit d'une entité rare associant un carcinome rénal survenant dans l'évolution d'un neuroblastome souvent traité. L'étiologie et la pathogénie ne sont pas claires et il semble exister une susceptibilité d'ordre génétique. Il n'y a pas de sex ratio. La tumeur mesure 4 cm en moyenne, d'évolution péjorative, métastatique. Le pronostic de ces tumeurs rénales repose sur les critères classiques de stade et de grade [19].

Carcinome à cellules rénales non classé

C'est un diagnostic que l'on pose lorsque la tumeur ne répond pas aux critères macroscopiques et microscopiques des autres types histologiques. Il représente environ 4 % à 5 % des carcinomes à cellules rénales et apparaît de pronostic péjoratif [25].

Différenciation sarcomatoïde

Cette différenciation peut être présente dans n'importe quel type de CCR, raison pour laquelle elle ne représente plus un type particulier de CCR dans la nouvelle classification mais indique plutôt le caractère agressif, de mauvais pronostic, du carcinome dont elle dérive. Elle constitue des territoires blanchâtres, nécroticohémorragiques et mal limités. À l'échelon microscopique, les cellules néoplasiques, le plus souvent atypiques, comportent un cytoplasme fusiforme, rappelant celui des sarcomes.

Ces cellules conservent cependant un caractère immuno-histochimique de type épithélial, qui permet leur diagnostic différentiel avec un sarcome. De plus, la réalisation de prélèvements multiples de la tumeur permet le plus souvent de retrouver des zones de transition avec des territoires carcinomateux. Il est important que le pathologiste évalue le pourcentage de différenciation sarcomatoïde par rapport au volume tumoral global.

Carcinome tubulokystique du rein

Ce carcinome, qui n'est pas intégré dans la classification OMS 2004, semble présenter des caractéristiques morphologiques et moléculaires particulières, et doit être considéré comme une entité distincte. Il se présente comme une tumeur solido-microkystique, souvent petite, avec une prédominance masculine.

Elle est caractérisée par une architecture tubulokystique compacte, à septa fins tapissés de cellules éosinophiles à nucléoles saillants, en « clou de tapissier ». Il s'y associe parfois une composante papillaire agressive.



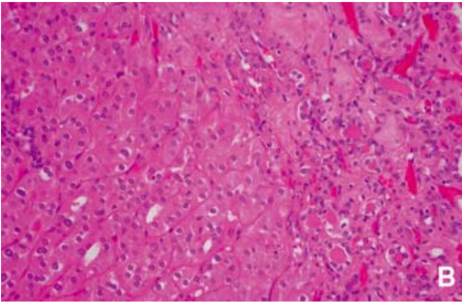


Figure 3. Oncocytome.
A. Aspect macroscopique : tumeur de couleur brun chamois avec présence d'une cicatrice fibreuse centrale stellaire, inconstante.
B. Aspect histologique : les cellules sont acidophiles, granuleuses (riches en mitochondries), monotones, agencées en petits nids (hématoxyline-éosine, × 10).

Son profil cytogénétique n'est pas strictement identique à celui du CCR papillaire. Il partage avec lui l'existence d'une trisomie des chromosomes 17p et 17q mais ne possède pas la trisomie 7 caractéristique du CCR papillaire. Son phénotype immuno-histo-chimique est plus proche de celui des CCR papillaires que des canaux collecteurs de Bellini [26].

Autres tumeurs primitives rénales fréquentes

Oncocytome

Il s'agit d'une tumeur épithéliale bénigne représentant environ 5 % des tumeurs rénales de l'adulte, de découverte le plus souvent fortuite en raison de son caractère généralement asymptomatique [27].

Aspect macroscopique

Dans plus de 95 % des cas, c'est une tumeur unilatérale, isolée, bien limitée mais non encapsulée, de couleur brun chamois, sans nécrose mais parfois marquée par quelques foyers de remaniements hémorragiques, plus rarement kystiques. La cicatrice fibreuse centrale caractéristique n'est présente que dans les tumeurs les plus volumineuses (environ 50 % des cas) (Fig. 3) [22].

Aspect histologique

Par définition, l'oncocytome n'est constitué que de cellules à cytoplasme acidophile, granuleux, lié à sa grande richesse en mitochondries. Le noyau est arrondi, uniforme, parfois nucléolé, mais sans mitose. Les cellules s'agencent en petits nids ou en cordons, au sein d'un stroma lâche et vasculaire (Fig. 3) [22].

Aspect génétique

Les oncocytomes peuvent présenter soit un caryotype normal, soit des délétions des chromosomes 1, Y ou des translocations 11q13.

Angiomyolipome

Il s'agit d'une tumeur mésenchymateuse bénigne survenant plus souvent chez la femme d'environ 40 ans et représentant de



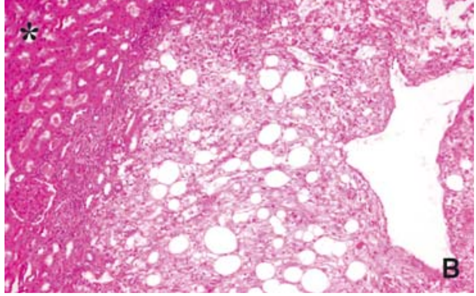


Figure 4. Angiomyolipome.
A. Aspect macroscopique : l'angiomyolipome n'est pas encapsulé, refoulant ici la capsule et le tissu adipeux périrénal. La couleur jaune du tissu tumoral est liée à l'abondance en graisse.
B. Aspect histologique : la tumeur est constituée de trois composantes : adipeuse, vasculaire et musculaire lisse. L'interface avec le tissu rénal cortical (astérisque) est nette bien qu'il n'existe pas de capsule péritumorale (hématoxyline-éosine, × 10).

0,5 % à 2 % des tumeurs rénales. Certains d'entre eux (moins de 50 %) peuvent entrer dans le cadre d'une phacomatose, en particulier d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, se caractérisant alors par leur bilatéralité et multifocalité, et leur association à des kystes rénaux.

Aspect macroscopique

C'est une lésion qui présente une taille très variable, allant de quelques millimètres à près de 20 cm, bien limitée mais non encapsulée, refoulant le tissu rénal cortical ou médullaire, de couleur variable jaune à beige, selon la proportion des différentes composantes tissulaires (Fig. 4) [24].

Aspect histologique

La tumeur est constituée de trois composantes, vasculaire à paroi épaisse, musculaire lisse et adipeuse mature, toutes agencées de façon totalement aléatoire et en proportions variables, avec de possibles remaniements hémorragiques et quelques atypies des cellules musculaires lisses (Fig. 4).

Les angiomyolipomes appartiennent au groupe des PEComes car ils dérivent des cellules périvasculaires épithélioïdes (« PEC » en anglais), caractérisées par un phénotype immuno-histochimique positif pour les marqueurs musculaires et mélanocytaires.

L'angiomyolipome est une tumeur bénigne mais il existe une variante épithélioïde dont le potentiel malin est reconnu, ainsi que des cas de sarcome de haut grade développés à partir d'angiomyolipome ou encore de PECome malin, plus souvent extrarénal que rénal primitif [28].

Tumeurs primitives rénales rares

Tumeurs métanéphriques

Adénome métanéphrique

Cette tumeur rare bénigne présenterait plutôt une prédominance féminine. Il s'agit macroscopiquement d'une tumeur arrondie constituée de petites cellules régulières monotones prenant une architecture variable, souvent papillaire.

Tumeur stromale métanéphrique

C'est une tumeur rare, considérée comme bénigne, plutôt observée chez l'enfant que chez l'adulte, beige fibreuse et lobulée, de la région médullaire. Elle est constituée de cellules allongées ou parfois épithélioïdes associées à une angiodysplasie et parfois à des territoires de différenciation hétérologue (tissu glial, cartilage, etc.).

Tumeurs néphroblastiques (blastémateuses)

Néphroblastome (ou tumeur de Wilms)

C'est une tumeur survenant rarement chez l'adulte. Il s'agit d'une tumeur embryonnaire développée à partir du blastème métanéphrogène. Il se présente comme une tumeur ronde, solide, parfois kystique, beige blanche, solitaire, bien limitée, de taille très variable. Dans sa forme classique et la plus caractéristique, il regroupe trois composantes : blastémateuse, épithéliale et stromale. Il peut cependant n'être que bi- ou monophasique, avec une composante épithéliale la plus souvent représentée. Le néphroblastome est de mauvais pronostic chez l'adulte.

Sarcome à cellules claires

C'est une tumeur pédiatrique maligne, de mauvais pronostic. Il peut exceptionnellement atteindre les adolescents et les adultes jeunes. Son diagnostic anatomopathologique est alors difficile, car il s'agit d'une lésion mal connue chez l'adulte. Il se caractérise par sa composante à cellules claires, vésiculeuses, agencées en cordons dans un stroma fibrovasculaire dans sa forme classique mais pouvant prendre des aspects très variables.

Néphrome mésoblastique congénital (ou tumeur de Bolande)

De rares cas ont été rapportés chez l'adulte, mais il s'agirait plutôt de tumeur stromale métanéphrique [22].

Tumeurs épithéliales et mésenchymateuses

Ces tumeurs sont en voie d'unification dans le cadre d'un spectre lésionnel appelé *renal epithelial and stromal tumor* (REST) regroupant le néphrome kystique, et la tumeur mixte épithéliale et stromale.

En effet, il existe entre ces deux entités des points communs, comme la survenue chez des sujets féminins d'âge moyen, la coexistence d'un contingent épithélial et stromal, la similitude de texture du stroma rappelant celui de l'ovaire, caractérisé par une positivité immuno-histo-chimique pour les récepteurs hormonaux estrogéniques et progestéroniques.

La différence entre les deux lésions repose sur la taille des kystes et l'épaisseur des cloisons séparant ces kystes. Les kystes sont plus petits, avec des cloisons plus épaisses dans la tumeur mixte épithéliale et mésenchymateuse que dans le néphrome kystique. Cette différence leur confère un aspect macroscopique différent, solidokystique pour la tumeur mixte et multikystique sans véritable territoire solide pour le néphrome kystique. On note cependant de rares cas d'évolution métastatique dans les tumeurs mixtes épithéliales et stromales, alors que le néphrome kystique est toujours bénin [29].

Tumeurs mésenchymateuses

Tumeurs mésenchymateuses bénignes

Tumeur à rénine (à cellules juxtaglomérulaires). Cette tumeur bénigne est unilatérale, de petite taille le plus souvent, généralement solide, parfois kystique. Les cellules qui la constituent sont de forme variable, rondes à fusiformes, mais uniformes avec un cytoplasme granuleux.

Tumeur cellulaire interstitielle rénomédullaire, également appelée fibrome médullaire. Cette tumeur de localisation médullaire n'excède pas 0,6 cm de diamètre et est constituée par des cellules de morphologie superposable à celles des cellules interstitielles.

Léiomyome. Cette tumeur musculaire lisse bien limitée, de couleur beige, est constituée microscopiquement de cellules fusiformes régulières agencées en faisceaux.

Lipome. Il s'agit d'une tumeur jaune et souple constituée de cellules adipeuses matures, à différencier de l'angiomyolipome.

Hémangiome. Il est de type plutôt caverneux que capillaire. Lorsqu'ils sont multifocaux, les hémangiomes peuvent entrer dans le cadre d'un syndrome de Klippel-Trenaunay ou de Sturge-Weber.

Lymphangiome. Exceptionnel, il survient plutôt chez le sujet jeune et présente une architecture caverneuse.

Tumeur fibreuse solitaire. Elle est rare et d'évolution plutôt bénigne dans le rein [19].

Tumeurs mésenchymateuses malignes (sarcomes)

Léiomyosarcome. C'est le plus fréquent des sarcomes du rein, à côté des liposarcomes (le plus souvent de type myxoïde au niveau rénal), des fibrosarcomes, des histiocytofibromes malins, des rhabdomyosarcomes, des angiosarcomes et des ostéosarcomes. Ces sarcomes ont en général un point de départ périrénal capsulaire ou directement intrarénal. Il s'agit de tumeurs de grande taille en général et de pronostic péjoratif [22].

Synovialosarcome. Rare dans le rein, il se présente comme une tumeur volumineuse et nécrotique avec quelques petits kystes. Il est caractérisé par une translocation spécifique t(X;18)(p11.2;q11) et apparaît le plus souvent monophasique (son caractère biphasique, c'est-à-dire l'existence d'une différenciation épithéliale est plus commune dans les tissus mous) [22].

Tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées ou carcinoïdes sont rarement primitives rénales et rarement accompagnées d'un syndrome carcinoïde [30]. Des carcinomes neuroendocrines à petites cellules sont également décrits au rein, de localisation péripyélique préférentielle, de mauvais pronostic.

Les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) ou sarcome d'Ewing sont des tumeurs malignes rares, souvent volumineuses, survenant plutôt chez l'adulte jeune et constituées de petites cellules rondes et sombres. Ces tumeurs sont caractérisées par une translocation créant un transcrit de fusion entre le gène EWS (sarcome d'Ewing) et l'oncogène ETS (en particulier Fli-1) [31].

Il convient avant de poser ces diagnostics d'exclure l'éventualité d'une localisation métastatique.

Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes

Il s'agit le plus souvent de lymphome secondaire, survenant au cours de l'évolution d'un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) par le biais d'un envahissement ganglionnaire rétropéritonéal. Ces lymphomes sont peu symptomatiques mais sont fréquemment retrouvés à l'autopsie. Les lymphomes primitifs rénaux sont beaucoup plus rares, en raison de l'absence de tissu lymphoïde dans le tissu rénal, plus souvent symptomatiques.

Ces lymphomes correspondent dans la majorité des cas de LMNH diffus à grandes cellules de phénotype B, beaucoup plus exceptionnellement à des LMNH périphériques angiocentriques de phénotype T, dont les lésions atteignent également le poumon et la peau [19].

Tumeurs métastatiques

Leur diagnostic est en général aisé car elles surviennent dans un contexte tumoral connu. Elles sont souvent multiples, parfois bilatérales. Il s'agit le plus souvent de carcinomes primitifs pulmonaire, mammaire, digestif, ovarien, rénal controlatéral, de mélanome malin [22].



Un certain nombre de carcinomes rénaux de morphologie distincte sont en cours de description et ne figurent pas dans la classification OMS 2004.

■ Facteurs pronostiques du cancer du rein

Facteurs pronostiques cliniques

L'altération du *performance status* (ECOG, Karnofsky), la présence de symptômes locaux, d'une cachexie ou d'anémie sont des facteurs péjoratifs de survie [32].

Tableau 3.
Classification TNM et pTNM des carcinomes à cellules rénales (7e édition, 2009) [33].

Stade	Signification
T	**Tumeur primitive**
Tx / pTx	Tumeur primitive ne peut être évaluée
T0 / pT0	Absence de tumeur primitive décelable
T1 / pT1	Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension
T1a / pT1a	*Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension*
T1b / pT1b	*Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension*
T2 / pT2	Tumeur limitée au rein > 7 cm dans sa plus grande dimension
T2a / pT2a	*Tumeur limitée au rein > 7 et ≤ 10 cm dans sa plus grande dimension*
T2b/pT2b	*Tumeur limitée au rein > 10 cm dans sa plus grande dimension*
T3 / pT3	Tumeur étendue aux vaisseaux et aux tissus périrénaux mais pas à la surrénale et sans dépassement du fascia de Gérota
T3a / pT3a	*Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la (les) veine(s) rénale(s) ou ses branches segmentaires (avec tunique musculaire) ou envahissant les tissus périrénaux et/ou la graisse du sinus hilaire (péripyélique) mais sans dépasser le fascia de Gérota*
T3b / pT3b	*Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique*
T3c / pT3c	*Tumeur s'étendant macroscopiquement dans la veine cave sus-diaphragmatique ou envahissant la paroi de la veine cave*
T4 / pT4	Tumeur dépassant le fascia de Gérota (incluant l'extension directe à la surrénale homolatérale)
N	**Ganglions locorégionaux (hilaires, para-aortiques abdominaux et paracaves)**
Nx	L'envahissement ganglionnaire ne peut être évalué
N0	Absence de métastase(s) ganglionnaire(s)
N1	Présence de métastase(s) ganglionnaire(s)
M	**Métastase(s) à distance**
Mx	Métastase à distance non évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Point fort

Facteurs pronostiques du cancer du rein utilisés en routine
- Le *performance status*
- La classification TNM et pTNM (2009)
- Le grade de Furhman
- La distinction entre les différents types histologiques
- La recherche de micro-angio-invasion

Facteurs pronostiques histopathologiques

Stadification pTNM

L'examen anatomopathologique permet d'établir un stade p (pour *pathological*) TNM (*tumor*, *node*, *metastasis*) du CCR (Tableau 3).

Cette stadification est régulièrement révisée et une 7e édition vient d'être proposée fin 2009-début 2010 par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et l'UICC (Union for International Cancer Control) [33, 34].

Tumeur

La nouvelle édition du TNM introduit un certain nombre de modifications.

Les stades T1 et T2 sont basés sur la taille tumorale. Dans la dernière version du TNM, le stade T2 a été divisé selon un *cut-off* fixé à 10 cm de grand axe (T2a ≤ 10 cm et T2b > 10 cm). Pour ces stades localisés, les limites de taille tumorale sont sujettes à nombreux débats [33, 35].

Les tumeurs envahissant la graisse périrénale ou celles du sinus sont également classées dans le stade T3a. Il apparaît effectivement important de rechercher un envahissement de la graisse du sinus (péripyélique et hilaire) en raison de sa richesse lymphatique [36, 37].

Les tumeurs avec envahissement de la veine rénale ont été séparées de celles avec envahissement de la veine cave et sont reclassées en stade T3a. L'atteinte de la veine rénale apparaît en effet moins péjorative que celle de la veine cave inférieure [38].

Malgré ces modifications, le groupe des stades pT3 semble encore hétérogène. Les études passées et présentes évaluant le pronostic des patients de stade pT3 avec l'ancienne et la nouvelle stadification montrent un taux de survie spécifique à 5 ans restant très variable, de 17,9 % à 64,7 % [32, 35].

Les tumeurs étendues de façon contiguë à la surrénale homolatérale sont reclassées en T4 (un envahissement non contigu correspondant à un stade métastatique M1). En effet, l'atteinte de la surrénale entraînerait un pronostic plus sombre que l'envahissement de la graisse périrénale avec une survie à 5 ans allant de 0 % à 22 % [36].

Ganglions

Pour les ganglions (N), c'est le nombre d'adénopathies métastatiques régionales qui importe (une ou plusieurs) et il serait souhaitable de pouvoir examiner au minimum huit ganglions, ce qui est rarement réalisé. Le *staging* ganglionnaire de la 7e édition du TNM a été simplifié en stades N0 et N1 (absence ou présence de métastase ganglionnaire) [33, 34].

En effet, la version antérieure du TNM prenait en compte le nombre de ganglions envahis (métastase unique ou multiple), mais celui-ci ne représente pas un élément pronostique pertinent [39].

Grade

Même si l'on reconnaît la difficulté de reproductibilité et d'application des systèmes de gradation, c'est le grade nucléaire de Fuhrman (grade 1 à 4) qui est le plus communément utilisé. Il est basé sur les atypies nucléaires prenant en compte la taille du noyau, son contour, l'existence et la taille du nucléole, ou encore l'existence de cellules bizarres et monstrueuses. Le grade retenu correspond au grade le plus élevé, même si celui-ci n'est présent que focalement. Il représente un critère pronostique indépendant du stade clinique, en particulier dans les stades peu avancés (T1 et T2) [32].

Pour de nombreux auteurs, il serait judicieux de simplifier ce système de gradation, ce d'autant que plusieurs études ont montré l'existence d'une variabilité inter- et intraobservateur dans l'utilisation des quatre grades de Fuhrman [40, 41].

Type cellulaire

L'agressivité des CCR apparaît décroissante dans l'ordre suivant : canal collecteur, cellules claires (et/ou acidophiles), papillaire, chromophobe, en soulignant cependant le caractère péjoratif d'une éventuelle composante sarcomatoïde associée ainsi que la nécessité de diviser les carcinomes papillaires en types 1 et 2 (le type 2 étant associé à un pronostic plus péjoratif) [27]. Ce schéma est très vraisemblablement valable en cas de forme localisée, mais dans les stades extrarénaux le pronostic de ces différents types histologiques se rejoint et le type histologique n'apparaît plus comme un facteur pronostique indépendant [32].

Micro-angio-invasion

La micro-angio-invasion apparaît liée significativement à la taille tumorale, le grade de Fuhrman, le stade, la progression métastatique ainsi qu'à la survie à travers différentes études uni- et multivariées [42].

Tableau 4.
Différentes classes de marqueurs pronostiques biomoléculaires.

Marqueurs de la prolifération	Ploïdie et phase S (cytométrie en flux)
	Organisateurs nucléolaires (AgNor)
	Ki67 (Mib1)
Marqueurs de l'apoptose	Bcl2
	p53
	Survivine
Immunomodulateurs	B7H4
	B7H1
Régulateurs du cycle cellulaire	p21 (waf1/cip1)
	p27 (Kip1)
	PTEN (*phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome* 10)
Marqueurs de l'angiogenèse	VEGF (*vascular endothelial growth factor*)
	Densité microvasculaire
	VHL
Molécules d'adhésion cellulaire	E-Cadhérine
	N-Cadhérine
	cadhérine 6
	MUC1 (EMA)
	CD44
Autres marqueurs biomoléculaires	CA IX (anhydrase carbonique IX)
	HIF (*hypoxia-inducible factor*)-1α
	Cavéoline

Facteurs potentiellement pronostiques

Atteinte des voies excrétrices

L'atteinte des voies excrétrices n'est pas un élément entrant dans le cadre du stade TNM, mais elle pourrait correspondre à un élément possiblement pronostique, en particulier pour les tumeurs confinées au rein [43].

Nécrose tumorale

La présence de nécrose tumorale au sein de la tumeur serait un facteur prédictif de décès, particulièrement dans les CCR conventionnelles et chromophobes. La nécrose entre dans le cadre du système pronostique de la Mayo Clinic (SSIGN pour *stage*, *size*, *grade*, *necrosis*) (cf. infra) [32].

Densité microvasculaire

Le CCR est une tumeur très vascularisée, en particulier dans sa forme à cellules conventionnelles. La densité microvasculaire apparaît inversement proportionnelle au grade, au stade, à la micro-angio-invasion, à la survie et à la survenue de métastases, sans représenter un facteur indépendant [44].

Facteurs pronostiques biomoléculaires

Le cancer du rein est l'objet de très nombreux travaux à la recherche de marqueurs biomoléculaires probants. La plupart de ces marqueurs ne sont pas utilisés en routine et ne sont pas statistiquement indépendants en termes pronostiques. Les plus pertinents et prometteurs sont détaillés dans le Tableau 4.

Quelques auteurs ont exploré l'intérêt d'incorporer des marqueurs moléculaires dans des systèmes pronostiques (cf. infra) [45].



Ces marqueurs sont évaluables par dosage de leur activité biologique, par technique de western blot ou encore par immuno-histo-chimie.

Compte rendu anatomopathologique

Un certain nombre d'éléments indispensables à une prise en charge thérapeutique optimale du patient doivent figurer dans le compte rendu anatomopathologique.

Ces éléments, qui viennent compléter les renseignements cliniques et les modalités de prélèvement, sont regroupés dans

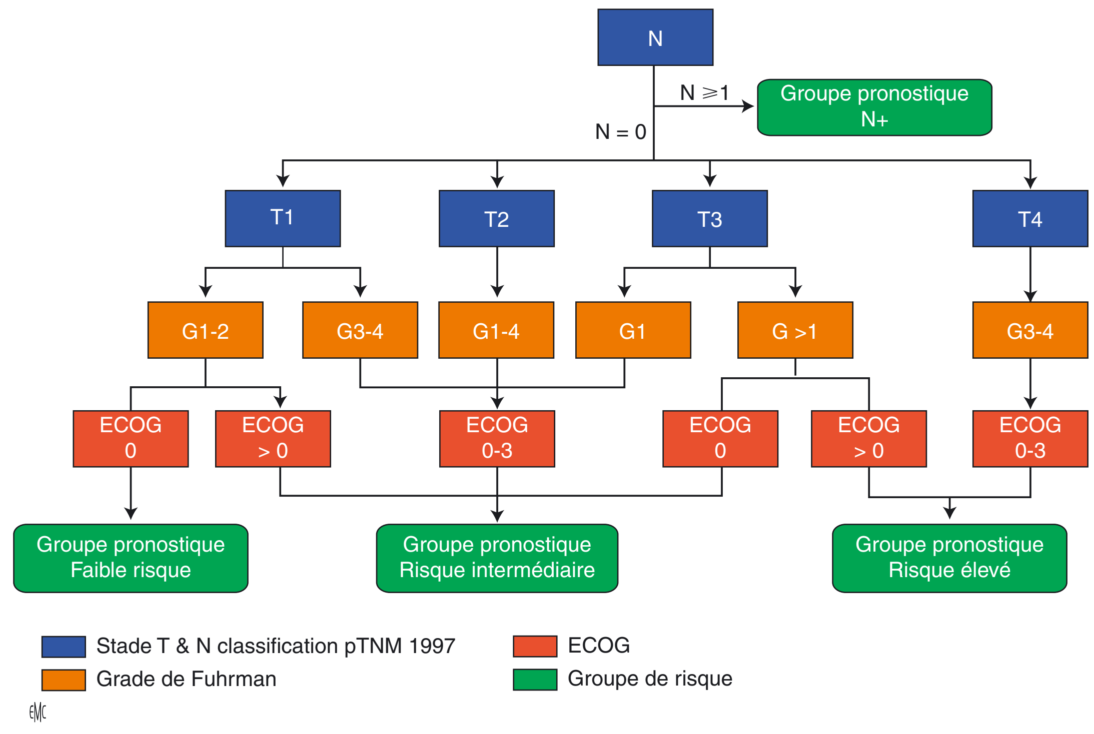


Figure 5. Algorithme de classification University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS). ECOG (Eastern Cooperative Oncomogy Group) : 0 = activité normale ; 1 = restriction de l'activité ; 2 = alité moins de 50 % du temps ; 3 = alité plus de 50 % du temps : 4 = invalide.

le compte rendu standardisé en pathologie cancérologique des pièces de néphrectomie (édité sous l'égide de l'Institut national du cancer, de la Société française de pathologie et de l'Association française d'urologie). À l'heure actuelle, ces éléments à renseigner ne sont pas encore intégrés à l'ensemble des logiciels informatiques utilisés en routine.

Un certain nombre de paramètres macroscopiques sont à renseigner comme :

- la taille et le poids du rein ainsi que la taille de la tumeur, son caractère uni- ou multifocal, sa localisation ;
- l'existence d'une atteinte vasculaire macroscopique (veine rénale et ses branches, ou veine cave) ;
- le nombre de blocs réalisés.

Sur le plan histologique, on doit faire figurer :

- le type histologique de la tumeur ;
- l'existence d'une composante sarcomatoïde et l'appréciation de sa proportion en pourcentage par rapport au volume tumoral global ;
- le grade nucléaire de Fuhrman ;
- le stade pTNM avec le nombre de ganglions envahis sur le nombre total de ganglions prélevés (obligatoirement mentionné) ;
- l'existence d'un envahissement veineux microscopique ;
- l'existence de la voie excrétrice (pyélocalicielle et urétérale) ;
- l'atteinte ou non de la surrénale, par contiguïté ou par métastase ;
- la qualité macroscopique et histologique des sections chirurgicales : vasculaires, urétérale et éventuellement rénale en cas de chirurgie partielle.

Nomogrammes et systèmes pronostiques

La modification du mode de présentation des CCR (taille plus petite des lésions) et les nouvelles thérapeutiques ont rendu plus complexe la décision du clinicien quant à l'attitude à avoir vis-à-vis d'un patient donné. Ce qui a entraîné l'émergence de systèmes prédictifs du risque de récidive et de survie : les nomogrammes.

Prédire le risque de récidive avant néphrectomie

Ces systèmes pronostiques sont surtout utiles pour les méthodes ablatives in situ où l'histologie n'est pas toujours disponible, mais leur taux de prédiction validé en externe ne dépasse pas 67 % dans une étude multicentrique comprenant 2 404 patients, ce qui les rend peu intéressants [46].

Prédire la survie et le risque de progression après néphrectomie en utilisant les caractéristiques histologiques de la tumeur

Ces systèmes sont les plus utilisés et validés, car ils permettent de prédire les patients à haut risque de rechute, c'est-à-dire les patients qui pourraient bénéficier de traitements adjuvants, qui bénéficieraient d'une surveillance plus rapprochée et de l'instauration d'un traitement de rattrapage.

Le système University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS) est le plus utilisé (Fig. 5). Il a été validé en interne sur 814 patients opérés et en externe dans une étude multicentrique sur 4 202 patients avec une valeur prédictive de 73 % à 86 % pour la survie à 5 ans des patients atteints d'un CCR à un stade localisé alors qu'elle n'était que de 30 % pour les patients métastatiques [47].

Le score SSIGN proposé par la Mayo Clinic (Tableau 5) est aussi un bon modèle prédictif de survie avec un coefficient de corrélation de 85 % validé par des études monocentriques en interne sur 1 801 patients et en externe sur 388 patients [48].

Prédire la survie après néphrectomie chez les patients métastatiques

Le modèle le plus utilisé pour les patients métastatiques devant bénéficier de traitement complémentaire est celui de Motzer qui est basé sur des paramètres cliniques (absence de néphrectomie élargie première, délai entre le diagnostic et l'évolution métastatique inférieur à 1 an, indice de Karnofsky inférieur à 80 %) et biologiques (hémoglobine inférieure à la normale, lacticodéshydrogénase supérieure à 1,5 fois la normale, calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dl). L'inconvénient de ce score est que seuls 45 % des patients qui ont servis à la validation de celui-ci n'ont pas eu de néphrectomie, ce qui grève la survie des différents groupes pronostiques [49].

Tableau 5.
Score *tumor stage, size, grade, necrosis* (SSIGN). Les données sont ensuite reportées sur un nomogramme permettant de déterminer les groupes pronostiques.

Critères		Score
Stade T	pT1	0
	pT2	1
	pT3a	2
	pT3b	2
	pT3c	2
	pT4	0
Stade N	pNx	0
	pN0	0
	pN1	2
	pN2	2
Stade M	pM0	0
	pM1	4
Taille de la tumeur	< 5 cm	0
	≥ 5 cm	2
Grade nucléaire	1	0
	2	0
	3	1
	4	3
Nécrose tumorale	Absente	0
	Présente	3

Clinique

Découverte fortuite

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie, de la TDM abdominale et plus récemment de l'IRM a permis d'augmenter à près de 70 % le diagnostic des cancers du rein à un stade présymptomatique. L'étude du registre américain du cancer montre une augmentation du nombre de tumeurs de moins de 3 cm diagnostiquées, passant de 32,5 % en 1993 à 43,4 % en 2004 [3].

Symptomatologie urologique

La triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire) n'est que rarement présente et est généralement associée à un stade avancé [50]. Le plus souvent, un ou deux de ces symptômes sont présents, dont les plus fréquents sont l'hématurie et la douleur. L'hématurie, classiquement macroscopique, totale, spontanée et capricieuse, peut être isolée dans 20 % des cas. La douleur lombaire peut être liée à des hémorragies intratumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux. La présence d'un de ces symptômes est un facteur pronostique péjoratif [51].

L'hématome spontané rétropéritonéal doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein [52].

Signes généraux

L'altération de l'état général, comprenant l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, ainsi que les sueurs nocturnes sont aspécifiques du cancer du rein. Dans 10 % des cas, ces signes sont isolés et révélateurs d'une maladie à un stade avancé.

Manifestations liées à une localisation secondaire

Les sites métastatiques sont, par ordre de fréquence : les poumons, les ganglions, le foie, l'os, le cerveau, la surrénale, le rein controlatéral. Les métastases synchrones représentent 15 % à 25 % des cas. Elles sont présentes dans 28 % des formes symptomatiques et 9 % des découvertes fortuites [50].

Syndromes paranéoplasiques

Dans 20 % des cancers du rein, il existe une ou plusieurs manifestations de ce type, qui régressent à l'ablation de la tumeur et réapparaissent en cas de récidive. Ces syndromes sont la conséquence, soit d'une production d'hormones spécifiques par la tumeur, soit de la réponse immune à la tumeur [53].

L'hypercalcémie est liée à la production de PTHrP, mais peut être secondaire à une atteinte métastatique osseuse.

L'hypertension peut avoir pour origine une élévation du taux de rénine plasmatique chez les patients présentant un cancer du rein à un stade avancé. Par ailleurs, elle peut être secondaire à une fistule artérioveineuse au sein de la tumeur, à une compression de l'artère rénale et ses branches par la tumeur, à une hypercalcémie, à une obstruction urétérale, à une métastase cérébrale ou à une polyglobulie.

La polyglobulie s'explique par la production accrue d'érythropoïétine par la tumeur ou par le tissu rénal sain en réponse à l'hypoxie induite par la tumeur.

Le syndrome de Stauffer se caractérise par une atteinte de la fonction hépatique associée à des plages de nécrose intrahépatiques non métastatiques, de la fièvre et une leucopénie. Sa présence signe un pronostic très défavorable.

La fièvre au long cours et le syndrome inflammatoire peuvent s'expliquer par la sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou par une réponse immunitaire qui libère des cytokines.

L'anémie peut être liée à la sécrétion par la tumeur d'une substance toxique entraînant une sidération médullaire ou d'un anticorps antiérythrocytaire.

Le syndrome de Cushing ou hypercorticisme est dû à la sécrétion d'une substance *adrenocorticotrophic hormone-like*.

D'autres manifestations plus rares peuvent être retrouvées : galactorrhée (hyperprolactinémie), maladies auto-immunes (manifestations cutanées lupiques), amylose et neuromyopathie.

Les syndromes paranéoplasiques régressent en général après le traitement de la tumeur rénale par chirurgie ou antiangiogéniques.

Imagerie du cancer du rein [54]

> *Point fort*
>
> • L'échographie rénale avec produit de contraste améliore la sensibilité et la spécificité de l'échographie pour la caractérisation des masses rénales ou kystiques.
> • La TDM avec injection de produit de contraste et différents passages est l'examen de référence pour la caractérisation et la planification opératoire des lésions rénales ainsi que pour l'évaluation de l'extension locorégionale.
> • L'IRM permet de mieux caractériser les lésions de petites dimensions, les limites de l'extension et la nature des thrombus tumoraux ou cruoriques.
> • La TDM postopératoire sert de point de référence pour la surveillance.

Les apports des différents examens d'imagerie dans le diagnostic du cancer du rein et dans le bilan d'extension sont résumés dans les Figures 6 et 7.

Échographie conventionnelle et Doppler. Échographie de contraste (ECUS)

Diagnostic

L'échographie est l'examen clé dans le dépistage du cancer du rein (Fig. 8) : près de 80 % des cas diagnostiqués sont de découverte fortuite lors d'examens échographiques réalisés pour une autre symptomatologie.

Classiquement, le cancer du rein apparaît comme une masse arrondie corticomédullaire, qui désorganise l'architecture normale du rein, déformant les contours, d'échostructure

Échographie abdominale
Tumeur rénale
Kystique
Solide
Kyste simple Bosniak I ou II
Kyste atypique
Arrêt
Uro-TDM (ou uro-IRM si insuffisance rénale modérée ou sévère, masse indéterminée)
Contenu liquidien (1-2 septa, quelques calcifications fines)
Kyste multicloisonné
Gaz ± lithiase
Contenu lipidique
Cicatrice centrale stellaire
Réhaussement
Kyste suspect ou compliqué Bosniak IIF
Pyélonéphrite xantho-granulomateuse
Angiomyolipome
Probable oncocytome
Biopsie
Tumeur maligne
Surveillance ± ECUS
Kyste réhaussé Bosniak III ou IV
Corticale
Intrasinusale
Bilatérale multifocale ± adénopathies
Cancer rénal
Tumeur des voies excrétrices (carcinome urothélial)
Maladie génétique et tumeurs rénales
Métastases ou lymphome rénal

Figure 6. Arbre décisionnel. Apports des différents examens d'imagerie dans le diagnostic du cancer du rein. ECUS : échographie avec produit de contraste ultrasonore ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie.

variable : hypo-, iso- ou hyperéchogène par rapport au parenchyme rénal normal, hétérogène s'il s'agit d'une grosse masse, avec d'éventuelles calcifications ou plages de nécrose. Le Doppler confirme parfois l'existence d'une vascularisation anarchique intratumorale avec mise en évidence de shunts artérioveineux.

La sensibilité de l'échographie est de 80 % pour les lésions supérieures à 3 cm et de 60 % pour des tumeurs de moins de 2 cm, avec une taille seuil de détection aux alentours de 1 cm. Les petites lésions sont en général homogènes et isoéchogènes (détectables seulement s'il existe une déformation des contours du rein) ou hyperéchogènes, impossibles à distinguer de l'angiomyolipome.

La sensibilité de l'échographie conventionnelle a été augmentée par l'apparition relativement récente de l'échographie avec contraste (ECUS), qui complète la sémiologie, permettant une étude en temps réel de la microvascularisation [55]. Les produits de contraste (PCUS) utilisés sont des suspensions de microbulles gazeuses, non néphrotoxiques, qui demeurent strictement dans le compartiment vasculaire. L'ECUS augmente de façon significative le signal cortical avec une meilleure détection des petites masses (même en dessous de 1 cm), en raison d'une altération de l'architecture vasculaire, apparaissant comme zones arrondies de prise de contraste différente et moins homogène que celle du parenchyme adjacent. L'ECUS permet une meilleure détection de la néovascularisation tumorale. La visualisation du contingent nécrotique est également améliorée par l'injection des PCUS. La classification des masses kystiques selon les critères de Bosniak est facilitée car l'ECUS permet une très bonne analyse de l'architecture interne de ces lésions en étant très sensible pour la détection de la néovascularisation dans les septa et les nodules muraux [56]. L'ECUS est nettement plus sensible que le Doppler pour repérer des signaux de flux au sein de la paroi ou des cloisons intratumorales.



Diagnostic différentiel

En échographie, 80 % des masses rénales sont des kystes simples. La détection en échographie d'une masse du rein transsonore avec renforcement postérieur franc et parois fines suffit à affirmer le diagnostic d'un kyste simple du rein et ne nécessite pas de complément d'exploration. L'imagerie doit exclure également les anomalies de développement. L'hypertrophie d'une colonne de Bertin est un des pièges classiques en échographie. Typiquement, il s'agit d'une masse en continuité avec le parenchyme périphérique et dont l'échostructure est

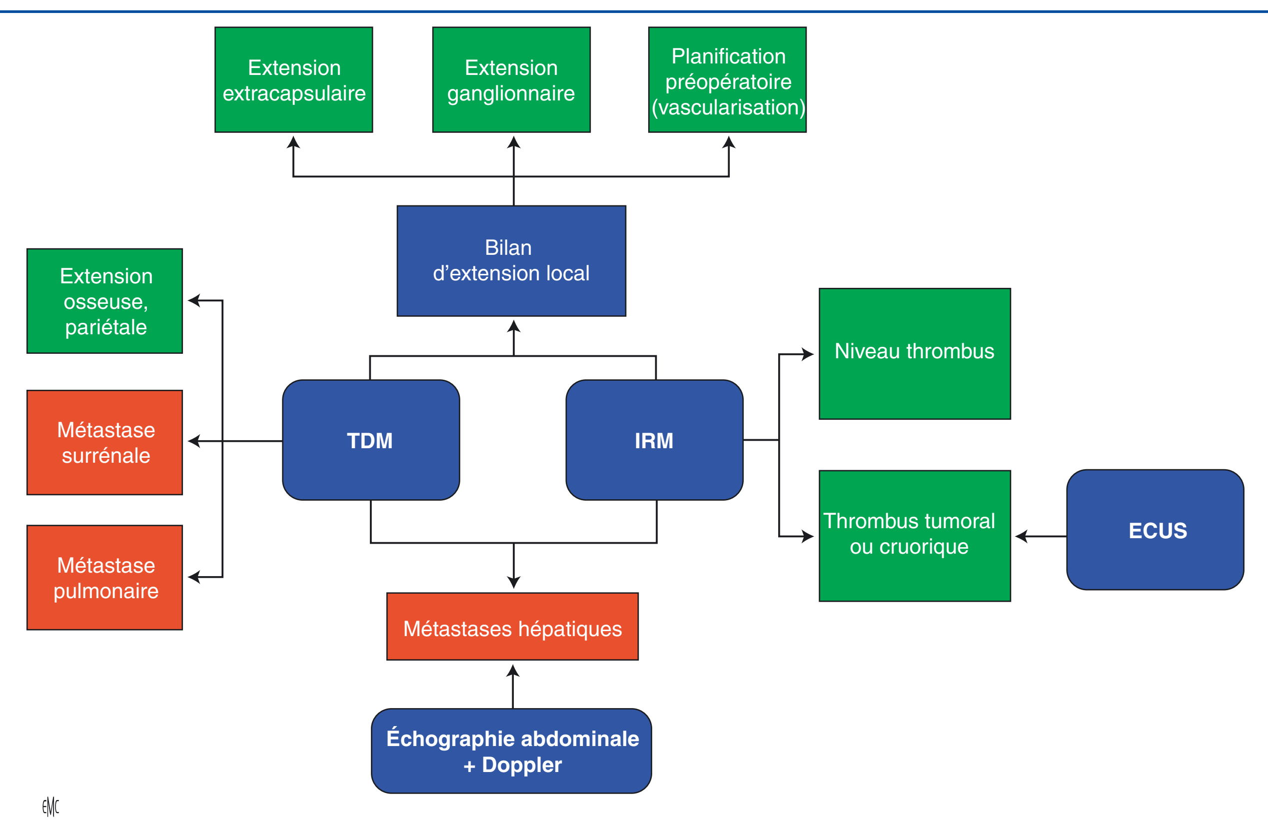


Figure 7. Apports des différents examens d'imagerie dans le bilan d'extension du cancer du rein. ECUS : échographie avec produit de contraste ultrasonore ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie.

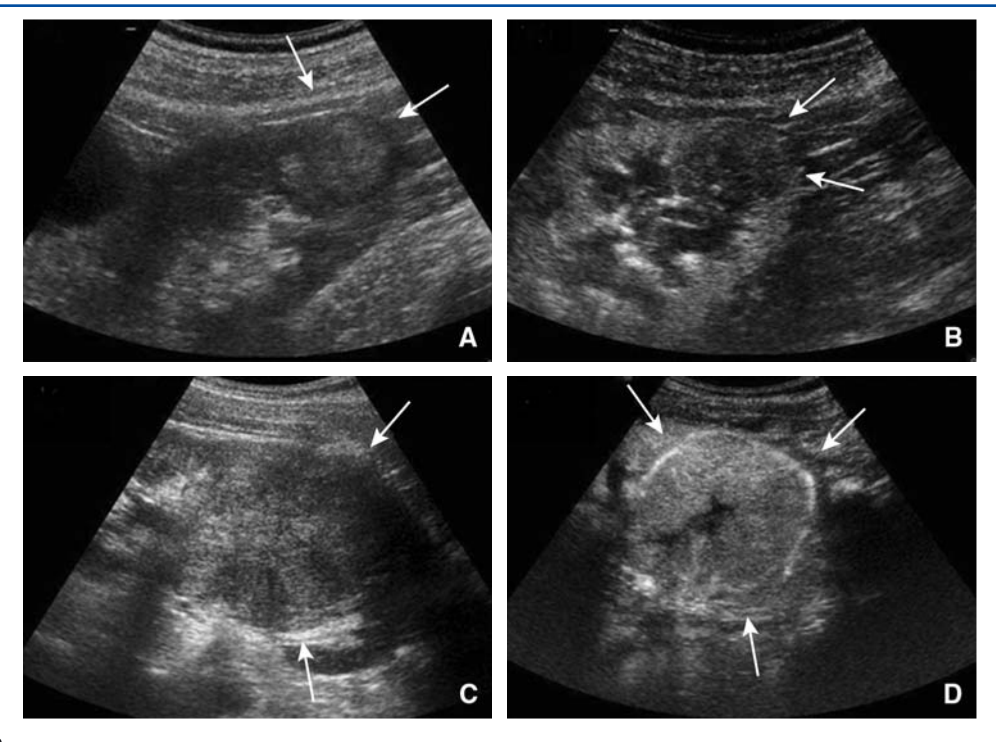


Figure 8. Échographie.
A, B. Carcinomes à cellules rénales papillaires. Échographie noire et blanc : masse échogène et hétérogène du pôle inférieur du rein (A) ; échographie avec injection de contraste ultrasonore (B). Elle montre un très faible rehaussement discrètement hétérogène caractéristique de ce type tumoral (flèches).
C, D. Oncocytome. Échographie noire et blanc : volumineuse masse échogène et hétérogène du pôle inférieur du rein (C) ; échographie avec injection de contraste ultrasonore (D). Elle montre un très fort rehaussement périphérique avec une couronne rehaussée et l'aspect caractéristique de la cicatrice centrale stellaire non rehaussée (flèches).

identique à celle du cortex sain. L'ECUS permet dans ce cas un diagnostic de certitude, mettant en évidence une vascularisation intrarénale non désorganisée identique à celle du cortex adjacent. L'angiomyolipome est typiquement hyperéchogène, homogène, mais le cancer peut prendre le même aspect. En échographie de contraste, il ne présente pas de caractéristiques de rehaussement particulières, le diagnostic étant du ressort du scanner. L'oncocytome doit être suspecté devant une masse présentant une



Figure 9. Carcinome à cellules rénales conventionnelles, rénal droit.
A-D. Tomodensitométrie avec quatre phases d'acquisition et mesure de la prise de contraste. Sans injection (A) ; temps artériel précoce (B), elle montre la prise de contraste intense et hétérogène (flèches) ; temps parenchymateux (C) ; temps excréteur (D), la masse est hypodense par rapport au parenchyme (flèches).
E. Tomodensitométrie, reformation frontale du temps artériel précoce. Elle montre la localisation de la lésion (flèches).
F, G. Tomodensitométrie, reformations volumiques globales de face (F) et centrée en oblique (G) du temps artériel précoce. Elles démontrent la présence d'une plaque athéromateuse calcifiée ostiale avec une dysplasie fibreuse de l'artère à droite (flèche). Remarquer également la présence d'une ectasie anévrismale à l'origine des artères segmentaires dans le sinus du rein gauche (F) (flèches).

cicatrice fibreuse centrale hypoéchogène avec une distribution radiaire des vaisseaux intratumoraux repérable en Doppler couleur et, de façon plus sensible, en échographie avec PCUS.

Bilan d'extension locorégionale

L'échographie permet de commencer d'emblée le bilan d'extension. L'examen Doppler apparaît incontournable pour apprécier l'état du pédicule vasculaire, l'intégrité de la veine rénale et de la cave inférieure.

L'extension cave se traduit par une masse échogène endoluminale partiellement ou totalement occlusive avec déformation du bord antérieur de la veine cave et élargissement localisé de celle-ci.

Lorsque le thrombus est partiellement occlusif, sa mobilité peut être appréciée. La présence d'une néovascularisation au sein du thrombus néoplasique est parfois visible en Doppler couleur. L'ECUS s'avère très utile en cas de thrombus tumoral, montrant une prise de contraste intense en son sein. Sa limite supérieure est bien identifiée par l'échographie abdominale, éventuellement complétée par une échographie cardiaque ou au mieux par une échographie transœsophagienne. Cette dernière permet aussi, si nécessaire, de monitorer le bourgeon en peropératoire.

Le rein controlatéral est exploré avec soin pour détecter une lésion bilatérale.

L'extension ganglionnaire est sous-évaluée par l'examen échographique. Lorsqu'elle est visible, il s'agit de masses polycycliques d'échogénicité variable, échogènes à hypoéchogènes, autour des hiles rénaux et dans le rétropéritoine. Les métastases hépatiques sont également recherchées par l'échographie avec une fiabilité satisfaisante. Le diagnostic différentiel avec des localisations secondaires rénales d'un autre cancer est impossible en échographie, ces dernières étant totalement aspécifiques. Seul le caractère multifocal et bilatéral peut faire évoquer le diagnostic dans un contexte néoplasique.

Si l'échographie oriente vers le diagnostic de masse solide, elle ne permet pas le diagnostic de nature maligne et il est nécessaire de recourir à une autre modalité d'imagerie comme le scanner ou l'IRM, voire la biopsie échoguidée, pour préciser la nature des lésions observées.

L'échographie de contraste est un complément extrêmement intéressant dans la caractérisation des tumeurs rénales kystiques et solides ainsi que dans le cas des pseudotumeurs. Elle s'avère très utile pour l'appréciation de l'extension veineuse, surtout dans le diagnostic d'un thrombus néoplasique.

En cas de lésions multifocales en imagerie, il peut être proposé une échographie peropératoire à la recherche d'autres minimes lésions parenchymateuses.

Examen tomodensitométrique [57, 58]

Diagnostic



Technique

La TDM avec acquisition spiralée et injection de produit de contraste est la méthode idéale, à la fois pour la détection et la caractérisation d'une tumeur rénale, mais aussi pour le bilan d'extension (Fig. 9).

Le scanner multibarettes permet actuellement des acquisitions en coupes millimétriques, avec plusieurs passages en différents temps avant et après injection, chaque phase apportant des éléments diagnostiques complémentaires. L'insuffisance rénale n'est qu'une contre-indication relative, fonction de sa sévérité.

Le passage sans injection est obligatoire, permettant d'établir le volume à explorer, ainsi que la détection des foyers de graisse intratumorale (caractéristique de l'angiomyolipome), des calcifications ou des plages hémorragiques. Le cancer du rein apparaît sous forme d'un syndrome de masse le plus souvent hypodense ou isodense au reste du parenchyme, parfois hyperdense s'il existe une composante hémorragique. Des calcifications fines ou en amas sont observées dans 30 % des cas. Ce passage permet également de calculer la densité spontanée, afin de pouvoir apprécier le rehaussement tumoral après injection.

La phase artérielle (à moins de 30 secondes après l'injection de produit de contraste) est le temps de la cartographie artérielle rénale et tumorale à l'aide des reconstructions multiplanaires et 3D.

La phase corticomédullaire (70 secondes après le début de l'injection) apporte l'élément clé de la caractérisation tumorale qu'est le rehaussement, considéré comme significatif au-delà de 12 UH par rapport à la phase sans injection. Classiquement, les CCR conventionnelles se rehaussent de façon intense, hétérogène dans cette phase, en raison de l'hypervascularisation. Une lésion hypovasculaire, homogène, oriente vers une tumeur papillaire, moins vascularisée. Dans cette phase, il existe un pic du rehaussement veineux permettant l'analyse des variantes anatomiques et de la perméabilité des veines rénales et de la veine cave.

La phase parenchymateuse ou néphrographique (de 90 à 120 secondes) durant laquelle le parenchyme devient homogène est la plus sensible dans la détection des petites lésions hypodenses. L'étude hépatique et thoracique est également réalisée dans cette phase.

La phase excrétoire (à partir de 300 secondes) a un intérêt particulier si une néphrectomie partielle est envisagée, mettant en évidence les rapports de la tumeur avec les cavités pyélocalicielles. Dans cette phase, la masse devient hypodense par rapport au parenchyme rénal.

Aspect typique du cancer rénal

Carcinome rénal à cellules conventionnelles. Il s'agit classiquement d'une masse tissulaire bien limitée, parfois avec une pseudocapsule, prenant le contraste de façon intense, hétérogène plutôt qu'homogène (rehaussement à plus de 100 UH au temps corticomédullaire), fréquemment nécrotique ou nécroticohémorragique en cas de lésions volumineuses. L'aspect hétérogène est en rapport avec la nécrose, l'hémorragie ou des calcifications.

Tumeurs papillaires. Elles sont classiquement hypovascularisées et de petites dimensions. Elles sont peu denses avant injection, se rehaussant tardivement de façon peu importante et homogène sur l'acquisition retardée. En revanche, certaines lésions papillaires sont identiques à un CCR conventionnelles avec la présence de zones nécrotiques.

La TDM est fiable pour la détection des lésions de taille inférieure ou égale à 1 cm, mais les petites tumeurs dont la taille est comprise entre 1 et 1,5 cm sont difficiles à caractériser car la valeur de la densité est faussée par l'effet de volume partiel. Une tumeur de très grande taille refoulant les organes de voisinage pose également des problèmes de son origine, en particulier surrénalienne.

Diagnostic différentiel

Masses kystiques

Le kyste simple ne pose pas de problème si sa taille est supérieure à 1,5 à 2 cm. En revanche, l'apparition de cloisons, de calcifications fines et régulières, alors que le contenu du kyste est hyperdense, impose d'autres examens complémentaires ou une surveillance. Des cloisons épaisses et mesurables, des calcifications irrégulières ou un bourgeon endokystique, ou encore un aspect multiloculaire sont très suspects, évoquant une tumeur nécrosée, et imposent l'échographie et l'IRM avec injection de produit de contraste. Des difficultés diagnostiques peuvent être rencontrées dans plusieurs circonstances : une masse kystique à densité élevée avant injection par hémorragie intralésionnelle, un kyste polaire, une dilatation des cavités dont le remplissage apparaît sur les coupes tardives, un kyste compliqué à parois épaisses mais régulières.

Masses solides bénignes

Angiomyolipome. Le diagnostic est, en théorie, facile. La présence de densités négatives, graisseuses (moins de – 20 UH), avant injection de produit de contraste, sans présence de calcifications, est pathognomonique. Parfois, le diagnostic est difficile lorsqu'il y a très peu de graisse. Une masse contenant des plages graisseuses et des calcifications doit être considérée, jusqu'à preuve du contraire, comme étant un cancer.

Oncocytome. Il présente typiquement une cicatrice centrale d'aspect stellaire en « rayons de roue », cependant non spécifique (visible dans 30 % des cas). Cet aspect peut également se voir dans les cancers avec nécrose centrale ischémique. En pratique, toute lésion tissulaire qui se rehausse après injection de produit de contraste, sans tissu graisseux détectable, est à considérer comme une tumeur solide, potentiellement maligne.

Masses solides malignes

Les métastases rénales ont la particularité d'être multiples et bilatérales. Les lymphomes se présentent sous quatre aspects différents : nodule solide isolé de petite dimension, totalement aspécifique ; nodules multiples et bilatéraux de taille variable avec néphromégalie sans déformation des contours du rein ; engainement périrénal bilatéral ; volumineuses adénopathies rétropéritonéales. Les zones tumorales se rehaussent de façon modérée après injection de produit de contraste.

Bilan d'extension locorégionale

L'extension extracapsulaire dans l'espace périrénal est soupçonnée devant des spicules ou des nodules dans la graisse périrénale avec un épaississement des fascias périrénaux. Ces éléments ont une spécificité médiocre et une très faible sensibilité. L'extension veineuse à la veine rénale et à la veine cave inférieure peut être visualisée directement sous la forme d'une masse intraluminale, hypodense, homogène, élargissant le calibre du vaisseau. S'il s'agit d'un thrombus tumoral, il se rehausse après injection de produit de contraste de façon similaire au rehaussement du processus tumoral. L'extension ganglionnaire est recherchée dans les hiles rénaux et les chaînes lomboaortiques. Classiquement, il s'agit de nodules situés autour des gros vaisseaux rétropéritonéaux, de densité tissulaire et se rehaussant après injection de produit de contraste. Ils sont volontiers multiples formant, lorsqu'ils sont volumineux et regroupés, des masses à contours polycycliques refoulant les structures vasculaires. Un ganglion de taille supérieure à 1,5 cm de diamètre est considéré comme suspect de métastase.

L'extension aux viscères voisins est difficile à apprécier. La perte du liseré graisseux entre deux organes n'est pas un élément formel, d'autant plus que le phénomène de volume partiel est important.

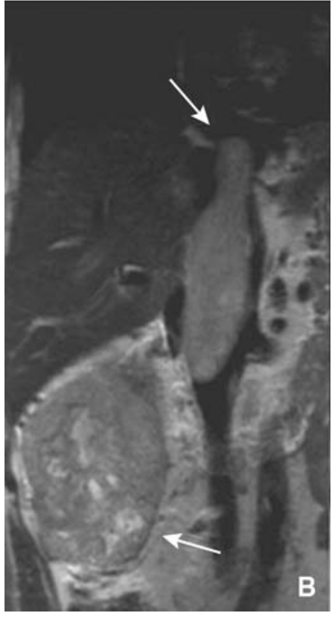
L'analyse du rein controlatéral est fondamentale à la recherche d'une lésion bilatérale et pour apprécier l'épaisseur du parenchyme.

La TDM est un examen sensible pour le diagnostic d'envahissement pariétal et/ou osseux par contiguïté dans le cas d'une grosse tumeur, mais la scintigraphie osseuse est la plus utile pour la recherche de localisations secondaires sur l'ensemble du squelette.

L'examen TDM est plus performant pour détecter des métastases pulmonaires ou la présence d'adénopathies médiastinales que le cliché standard du thorax.

Au total, l'examen TDM est en routine l'examen le plus fiable, d'une part pour confirmer le diagnostic de tumeur rénale, d'autre part pour faire le bilan locorégional. De plus, les reformations multiplanaires et volumiques permettent de bien montrer les détails anatomiques pour poser l'indication d'une chirurgie conservatrice et sa voie d'abord. Elles démontrent





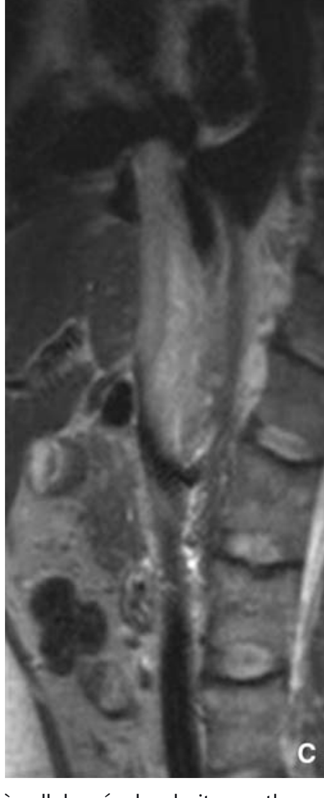


Figure 10. Volumineux carcinome à cellules rénales droit avec thrombus cave. Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée en T2.
A. Coupe axiale. Le volumineux thrombus s'étend de la veine rénale à la veine cave inférieure (flèches).
B, C. Coupes frontale et sagittale : le thrombus atteint l'oreillette droite et la veine cave inférieure sous-rénale est libre (flèches). Le signal du thrombus est identique à celui de la tumeur.

également l'importance d'une circulation collatérale péritumorale et ces rapports avec les veines lombaires. En revanche, en cas de volumineuse lésion ou d'extension veineuse détectée, l'appréciation topographique cave est plus performante en IRM.

Imagerie par résonance magnétique [59] (Fig. 10)

Diagnostic

Les critères sémiologiques sont voisins de ceux de la TDM, fondés sur l'analyse du signal et la cinétique de la prise de contraste. Le cancer rénal dans sa forme classique est caractérisé en T1 par un isosignal ou un signal légèrement inférieur à celui du cortex rénal, parfois discrètement hétérogène avec des zones en hypersignal au sein de la tumeur dues à une composante hémorragique. En T2, il a un signal intense, le plus souvent hétérogène, traduisant la présence de zones nécrotiques, ou plus rarement un iso- ou hyposignal par rapport au parenchyme environnant. L'injection de produit de contraste entraîne un rehaussement de signal. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale très sévère et à discuter en fonction du rapport risque/bénéfice. Les séquences dynamiques après injection montrent, dans les tumeurs hypervascularisées, un rehaussement de signal intense et précoce avec interruption de la différenciation corticomédullaire et plus tardivement un rehaussement de signal moins intense et hétérogène. Pour la détection des petites tumeurs, les performances de l'IRM se sont considérablement améliorées. La sensibilité, tous types de lésions confondus, varie de 91,1 % à 93,8 % pour la TDM et de 91,6 à 93,5 % pour l'IRM, mais avec de meilleures performances de l'IRM pour des lésions de petite dimension (inférieures à 3 cm). Les cancers de type papillaire habituellement de petite taille ont la particularité d'être homogènes, bien limités, en hyposignal T1 et T2, et peu vascularisés, par opposition aux cancers de plus grande taille à cellules conventionnelles généralement hétérogènes et hypervascularisés. Ce caractère hypovasculaire se traduit par un rehaussement très faible ou absent en phase précoce après injection et faible en phase retardée.

Au total, l'IRM détecte les lésions de 1 cm, voire moins, et améliore la caractérisation des masses indéterminées en TDM, en particulier pour le diagnostic de kyste compliqué ou suspect.

Bilan d'extension locorégionale

Le seul signe fiable d'extension tumorale dans l'espace périrénal est la rupture de la pseudocapsule péritumorale bien visible en T2 sous forme d'un liseré en hyposignal. La présence de travées ou spicules péritumoraux de signal faible ou intermédiaire en T1 et en T2 a comme en scanner une faible sensibilité et une spécificité médiocre. La taille de la tumeur n'est pas un critère fiable. Le rôle principal de l'IRM dans le cadre du bilan d'extension d'une tumeur rénale est l'appréciation de l'envahissement veineux. Le problème majeur est de localiser le pôle supérieur du thrombus (par rapport aux veines sus-hépatiques, à l'oreillette droite et en intracardiaque) et l'éventuelle extension tumorale ou surtout cruorique sous-rénale. L'avantage de l'IRM est de réaliser des séquences dans le plan frontal et sagittal. Elles sont particulièrement utiles pour apprécier l'extension crâniale d'un thrombus intracave, avec une bonne résolution et un excellent contraste. L'IRM a une efficacité de 100 % pour prédire l'envahissement de la veine cave, de 80 % pour l'envahissement de la veine rénale et de 80 % pour l'atteinte de l'oreillette. Elle précise les dimensions de la lésion. La séquence d'angio-IRM avec injection de produit de contraste associant une phase précoce artérielle puis tardive veineuse est actuellement proposée avec des résultats satisfaisants à la fois pour les veines rénales et la veine cave inférieure (sensibilité et spécificité de 100 %).

L'IRM distingue un thrombus tumoral d'un thrombus cruorique, qui est fréquent en amont dans la veine cave inférieure sous-rénale. Ces thrombus cruoriques sont de signal faible à intermédiaire et ne sont pas rehaussés après injection. Quoi qu'il en soit, l'IRM est la meilleure méthode de détection et d'évaluation d'un thrombus veineux, avec une efficacité extrêmement élevée et des valeurs prédictives négatives voisines de 99 %.

Pour l'atteinte ganglionnaire, l'IRM et la TDM ont les mêmes critères sémiologiques basés sur la taille. Les limitations sont les mêmes, c'est-à-dire un envahissement microscopique dans un ganglion de taille normale ou une hyperplasie inflammatoire dans des ganglions de plus de 1,5 cm. Leurs performances sont identiques (90 % de fiabilité globale). L'IRM est plus performante que la TDM pour distinguer une adénopathie d'une circulation collatérale. Grâce à l'approche multiplanaire, les rapports avec les organes de voisinage et leur éventuel envahissement est plus précis. Au total, l'IRM a deux principaux avantages par rapport à la TDM :

- une meilleure détection et une meilleure caractérisation des petites lésions suspectes ;
- un bilan d'extension précis, en particulier des thrombus veineux et l'envahissement des organes de voisinage.



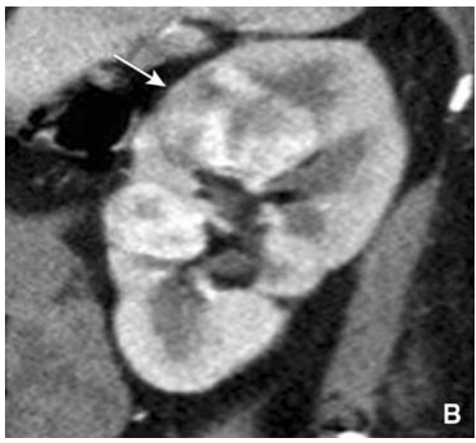




Figure 11. Récidive multifocale d'un carcinome à cellules rénales conventionnelles (néphrectomie droite 3 ans auparavant). Tomodensitométrie avec injection.
A. Coupe axiale au temps artériel. Volumineuse masse tumorale de la lèvre antérieure (flèche).
B. Reformation sagittale. Elle démontre la présence de deux formations tumorales (flèche).
C. Reformation volumique. La position des lésions par rapport aux structures vasculaires est bien démontrée (flèche).

Artériographie

Elle n'a plus d'indication, en dehors des exceptionnelles indications d'embolisation. Elle peut permettre une cartographie artérielle, bien que celle-ci puisse aujourd'hui être envisagée par les méthodes d'imagerie en coupe sur les appareils de dernière génération.

Imagerie de l'appareil urinaire opéré (Fig. 11)

Généralités

L'exploration radiologique de l'imagerie de l'appareil urinaire opéré repose sur la TDM pour détecter les complications postopératoires précoces suspectées cliniquement et pour assurer la surveillance carcinologique à long terme [54].

L'échographie est moins fiable en raison essentiellement des structures digestives qui, remplies de gaz, créent des artefacts acoustiques masquant la loge opératoire et qui, remplies de liquides, peuvent être responsables de faux diagnostics de collection.

Aspect normal

En cas de chirurgie radicale

Une petite collection de quelques centimètres dans la loge de néphrectomie de densité séreuse ou sérohématique est habituelle. Elle contient fréquemment de petites bulles d'air ainsi que dans les tissus sous-cutanés jusqu'à 10 jours après l'acte chirurgical.

Progressivement, les organes voisins occupent la loge opératoire. À droite, la partie inférieure du foie est plus interne, la tête du pancréas et le duodénum glissent le long du bord latéral droit du corps vertébral, simulant parfois une masse anormale en cas de duodénum collabé. Le côlon et les anses grêles peuvent parfois occuper la loge opératoire. À gauche, la queue du pancréas devient postéro-interne, et adhère au pilier du diaphragme et au corps vertébral. Le grêle et le côlon gauche occupent la loge.

La présence d'une rate accessoire est à noter pour ne pas être confondue ultérieurement avec une récidive tumorale dans la loge opératoire.

L'hypertrophie compensatrice du rein restant dépend de sa valeur fonctionnelle, de l'âge du patient et de l'ancienneté des troubles ayant conduit à la néphrectomie totale. L'hypertrophie compensatrice est globale et harmonieuse si le rein restant était sain. Elle atteint 75 % de sa valeur 1 mois après la néphrectomie ; elle est complète après 1 à 2 ans. L'hypertrophie compensatrice est d'autant plus importante que le patient est jeune et que le rein enlevé avait une bonne valeur fonctionnelle. Si le rein a été antérieurement lésé, l'hypertrophie se produit uniquement dans les zones de parenchyme sain entraînant un aspect pseudotumoral sans anomalie de densité.

En cas de chirurgie conservatrice

L'ensemble du rein a une position plus postérieure dans le rétropéritoine adhérent à la paroi abdominale postérieure avec une réaction fibreuse dans l'espace périrénal. Il s'y associe fréquemment une désaxation.

En cas de petite lésion tumorale, un defect à bords linéaires dans le parenchyme rénal est typiquement visible en scanner ou en IRM. Si de la graisse périrénale a été interposée dans le lit opératoire, elle peut simuler un angiomyolipome, même à distance. Si un matériau hémostatique a été positionné, il contient des bulles gazeuses, voire des poches d'air simulant un abcès (mais sans symptomatologie clinique). L'air est réabsorbé en 10 à 15 jours, rarement en 1 mois, après la chirurgie.

Le diagnostic d'abcès est basé sur les circonstances cliniques et l'apparition de liquide avec modification de la graisse périrénale associée.

Le clampage artériel transitoire durant la dissection peut léser l'intima, ce qui conduit à une thrombose qui est reconnue en période postopératoire précoce sous forme d'un infarctus rénal avec ultérieurement une atrophie localisée du rein (fonction du territoire atteint). L'hématome est une complication classique. La formation d'un pseudoanévrisme ou d'une fistule artérioveineuse par blessure des artères intrarénales lors de la dissection vasculaire est plus rare.

Complications en période postopératoire récente

Abcès postopératoire

C'est une masse peu dense se rehaussant en périphérie, avec ou sans niveaux hydroaériques.

Hématome

Il a une densité spontanée variable, fonction de son ancienneté et fréquemment une position déclive ou un niveau entre deux densités.

Lymphocèle

C'est une masse arrondie ou ovalaire de densité hydrique rétropéritonéale secondaire au curage ganglionnaire. Elle est rarement symptomatique.

Effraction des voies excrétrices

Elle produit un écoulement, d'abord diffus, puis qui se collecte formant un faux kyste urineux (urinome) qui s'épithélialise rapidement et communique avec la voie excrétrice par un étroit orifice. Par son volume, il peut être responsable d'une obstruction urinaire ou d'une compression du parenchyme

rénal restant. En cas de sclérose de l'orifice, il ne communique plus avec les cavités. En TDM, il s'agit d'une collection liquidienne périrénale entourée d'une fine paroi régulière. Si elle communique avec les voies excrétrices, le diagnostic est facile car elle se remplit progressivement de produit de contraste. L'opacification étant souvent retardée, un contrôle TDM tardif est réalisé. En l'absence de remplissage tardif, c'est la topographie de la collection qui oriente le diagnostic.

Complications tardives

La fistule cutanée est rare. Une fistulographie sous TDM peut être réalisée pour objectiver le trajet.

L'atrophie globale du rein est secondaire à un clampage pédiculaire trop long en cas de chirurgie conservatrice et peut se compliquer d'hypertension artérielle. Des encoches corticales localisées sont secondaires à des infarctus segmentaires s'il est possible de distinguer des séquelles infectieuses sans connaissance du contexte.

La sténose de la voie urinaire est possible avec dilatation d'amont après chirurgie conservatrice.

La principale complication tardive est la présence d'une récidive tumorale qui est fonction du stade initial de la tumeur. Elle précède l'extension métastatique. L'atteinte du rein controlatéral est une notion classique.

Les éléments diagnostiques sont identiques à ceux de la tumeur initiale. Dans la loge de néphrectomie, il peut s'agir d'une masse, avec des caractéristiques de prise de contraste élevée au temps artériel précoce, localisée dans la loge ou dans le muscle psoas.

Les localisations métastatiques pancréatiques sont également classiques ; un faux positif peut être dû à une rate accessoire non signalée lors de l'examen de contrôle après chirurgie.

Après chirurgie conservatrice, le diagnostic différentiel entre fibrose et récidive est fiable en IRM, car la fibrose présente un hyposignal caractéristique en séquence pondérée en T2. En cas de doute, une ponction biopsie est réalisée. Les adénopathies rétropéritonéales sont de diagnostic facile. En pratique, la TDM est actuellement l'examen le plus sensible pour le diagnostic de récidive locale. Un scanner postopératoire de référence sert de point de départ à la surveillance.

Aspects post-traitements ablatifs (radiofréquence et cryoablation)

Les critères d'imagerie appréciant l'efficacité thérapeutique de ces techniques mini-invasives sont bien codifiés, tant en TDM qu'en IRM. Les séquences dynamiques avec injection de produit de contraste complétées par les séquences en soustraction offrent les informations les plus précises pour distinguer le tissu sain et le tissu nécrosé. Des nuances sont cependant à apporter selon la technique de thermoablation employée : la radiofréquence induit une fibrose précoce souvent peu évolutive ; au contraire, la cryoablation induit une lyse cellulaire avec résorption beaucoup plus rapide, voire la disparition du tissu nécrosé. Ces critères d'imagerie restent cependant imparfaits et l'imagerie post-thermoablation reste d'interprétation délicate, notamment en phase précoce. En effet, certains granulomes inflammatoires précoces peuvent être sources de faux positifs et, a contrario, un contingent tumoral viable peut persister malgré l'absence de rehaussement. La confrontation aux clichés antérieurs est donc essentielle et, dans les cas douteux, un suivi supplémentaire est nécessaire [60].

Imagerie nucléaire

Imagerie métabolique

La tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) peut être indiquée pour sa très bonne valeur prédictive positive pour la recherche de récidives locales ou de métastases à distance lorsqu'il existe un point d'appel (douleurs, doute sur des anomalies non biopsiables). Néanmoins, du fait de la faible valeur prédictive négative de cet examen, un résultat négatif ne permet pas d'exclure une récidive tumorale [61].

Imagerie fonctionnelle

La scintigraphie osseuse n'a d'intérêt qu'en cas de signes d'appel ou de lésions métastatiques associées (métastases pulmonaires, cérébrales, etc.) [61].

> “ *Point fort*
>
> • La biopsie percutanée d'une tumeur du rein est recommandée pour les masses rénales découvertes dans un contexte de cancer extrarénal connu (métastases, lymphomes) et pour les masses rénales justifiant d'un traitement mini-invasif (radiofréquence, cryoablation).
>
> • La biopsie percutanée rénale n'est pas indiquée dans les cas où l'imagerie et la clinique portent le diagnostic :
> - d'angiomyolipome (risque hémorragique) ;
> - de carcinome urothélial (risque de dissémination) ;
> - de tumeurs kystiques.

Les progrès et la généralisation des techniques d'imagerie ont permis la mise en évidence de masses rénales de plus petite taille, parmi lesquelles les tumeurs bénignes sont plus fréquentes (15 % des tumeurs de moins de 3 cm au lieu de 10 % pour les tumeurs de plus de 3cm [16]). Malgré ces progrès, la capacité à distinguer les tumeurs bénignes des CCR est d'autant moins bonne que la masse rénale est petite, ce qui implique dans certaines conditions le recours à des biopsies rénales percutanées afin d'orienter la prise en charge.

Indications

Les biopsies rénales percutanées sont indiquées notamment lors d'une suspicion de lymphome rénal ou lorsque la masse rénale est découverte dans un contexte de cancer extrarénal connu et que l'imagerie ne permet pas de différencier formellement une métastase rénale du cancer extrarénal d'un CCR. Dans près de 50 % des cas, ces masses rénales sont des CCR.

La biopsie des masses rénales qui sont traitées par les techniques mini-invasives ablatives (radiofréquence ou cryothérapie) est indispensable en pré- ou perprocédure pour pouvoir affirmer le diagnostic.

La biopsie rénale trouve une place dans les cas de cancer rénal non extirpable (localement avancé et/ou multimétastatique) afin d'obtenir le diagnostic histologique de CCR et de pouvoir proposer au patient un traitement complémentaire (thérapeutiques ciblées, immunothérapie). Cette attitude ne s'envisage qu'à la condition que les risques de complications de la biopsie rénale soient moindres que ceux d'une biopsie d'une lésion secondaire.

Chez des patients qui ont de fortes comorbidités, la réalisation de biopsies peut être une alternative à la surveillance par imagerie des petites masses rénales (inférieures ou égales à 4 cm) qui sont suspectes mais nature indéterminée par l'imagerie (ce qui représente entre 7 % et 25 % des masses rénales solides).

Contre-indications

Les meilleures conditions pour réaliser la biopsie rénale sont une tension artérielle contrôlée, des urines stériles et un bilan de coagulation normal.

Les contre-indications spécifiques à la biopsie rénale sont :

- les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic d'angiomyolipome en raison du risque hémorragique lié à leur ponction ;
- les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic de carcinome urothélial en raison du risque de dissémination tumorale de ces tumeurs.

Résultats

Les résultats sont globalement de 78 % à 97,5 % de biopsies contributives, de 9 % à 21 % n'ont pas permis de définir

l'histologie tumorale (matériel tissulaire non tumoral) et de 2,5 % à 20 % ont été des échecs (absence de matériel tissulaire suffisant). Dans les cas où la biopsie n'a pas été contributive, une seconde biopsie permet d'obtenir un diagnostic dans un grand nombre de cas.

L'exactitude diagnostique de la biopsie pour distinguer les tumeurs bénignes et malignes varie entre 80 % et 100 % des cas. Le résultat de la biopsie de la tumeur rénale a modifié la prise en charge des patients dans 30 % à 40 % des cas [62, 63].

Le taux de complications est de 1 % (transfusions sanguines rendues nécessaires par la survenue d'un hématome ou d'une hématurie). Il n'y a eu aucun cas rapporté de dissémination de CCR sur le trajet de ponction avec l'utilisation d'aiguille coaxiale.

■ Prise en charge thérapeutique, résultats et surveillance

Cancer du rein localisé (T1-2)

Chirurgie du rein

Le traitement chirurgical est le seul traitement efficace du cancer du rein au stade localisé.

> *Point fort*
>
> **Prise en charge thérapeutique des cancers du rein non métastatiques**
>
> • La néphrectomie partielle est le traitement à privilégier pour les tumeurs de moins de 4 cm chez des patients à faibles comorbidités, sauf en situation sinusale où elle est optionnelle en fonction de l'expérience de chacun.
>
> • La néphrectomie partielle peut être envisagée pour les tumeurs entre 4 et 7 cm en fonction de la faisabilité technique (exophytique), de l'expérience du centre et des comorbidités du patient.
>
> • Au-delà de 7 cm, et sauf cas exceptionnel de rein unique, la néphrectomie totale élargie reste le standard.
>
> • Les résultats comparatifs ne montrent pas de différences significatives en termes de survie sans récidive et de survie spécifique entre la néphrectomie totale chirurgicale et laparoscopique pour les stades pT1 et pT2.
>
> • Le choix de la voie trans- ou rétropéritonéale n'entraîne aucune différence significative sur les résultats carcinologiques ou la sécurité du geste.
>
> • La surrénalectomie devrait être réalisée si la taille tumorale est supérieure à 7 cm ou si la tumeur est au contact de la surrénale. Dans les autres cas, la surrénale peut être respectée si le scanner est normal.
>
> • Pour les patients cN0, un curage ganglionnaire extensif n'apporte pas de bénéfice de survie à 10 ans.
>
> • En cas de tumeurs T3a, b, c N0M0, le traitement chirurgical doit être réalisé dans un but curatif et donc assurer des limites d'exérèse saines. Actuellement, seule la chirurgie conventionnelle peut assurer cet objectif avec la sécurité requise.
>
> • Les traitements ablatifs par radiofréquence ou cryoablation élargissent les possibilités thérapeutiques pour permettre le contrôle local des petites tumeurs du rein inférieures à 4 cm chez des patients à haut risque chirurgical, anesthésique ou néphronique, ou en cas de récidive (von Hippel-Lindau). La voie percutanée semble la plus à même de respecter l'objectif de traitement mini-invasif. Les taux de succès sont de l'ordre de 90 %, mais avec des suivis courts et des cohortes encore limitées.

Néphrectomie totale élargie

La néphrectomie totale élargie est le traitement de référence pour les tumeurs de plus de 7 cm et pour les tumeurs du rein de moins de 7 cm qui sont difficilement accessibles à une chirurgie partielle du rein (tumeurs endophytiques ou sinusales). L'élément le plus important à respecter pour la réalisation d'une néphrectomie totale élargie est l'exérèse en dehors du fascia de Gérota permettant d'assurer des marges saines lorsqu'un franchissement capsulaire de la tumeur est suspecté.

Voie ouverte. Les voies d'abord rétropéritonéales et transpéritonéales sont équivalentes carcinologiquement dans un essai randomisé portant sur une centaine de patients [64].

Voie cœlioscopique. L'objectif est de réaliser un geste carcinologique équivalent à celui de la chirurgie conventionnelle, en réduisant la morbidité pariétale, l'analgésie et la durée d'hospitalisation par le caractère mini-invasif de la cœlioscopie [65]. Les voies d'abord rétropéritonéales et transpéritonéales cœlioscopiques sont équivalentes en termes de morbidités postopératoires dans deux essais randomisés portant sur une centaine de patients [65]. Les résultats à 7 ans sont identiques à ceux de la voie ouverte en termes de survie (93 % à 7 ans) [66] pour les tumeurs de moins de 7 cm dans les équipes entraînées.

Néphrectomie partielle

Les chirurgies partielles du rein reposent sur l'exérèse complète de la lésion avec une marge de sécurité de quelques millimètres de parenchyme sain et de graisse périrénale adjacente. L'examen extemporané des marges est utile en cas de doute macroscopique [67].

Les progrès technologiques tant de l'imagerie qui a entraîné l'augmentation de la découverte des petites tumeurs rénales et l'amélioration de la planification préopératoire (reconstruction 3D, repérage artères polaires, atteinte des voies excrétrices, etc.) que de l'instrumentation et des techniques hémostatiques ont permis une extension des indications de la tumorectomie, une diminution de la morbidité de la chirurgie partielle du rein. Le clampage pédiculaire ou parenchymateux permet une section parenchymateuse précise et réduit le risque hémorragique. Au-delà de 30 minutes de clampage pédiculaire, le risque de lésion irréversible lié à l'ischémie chaude augmente et le recours à des techniques d'ischémie froide s'avère nécessaire (glace périrénale pilée ou perfusion froide ex vivo, le refroidissement par sonde urétérale étant insuffisant) [68].

Le choix de réaliser une chirurgie partielle dépend de la taille et de la localisation de la tumeur, mais aussi de l'expérience acquise, du plateau disponible en cas de problème, de l'âge du patient, de ses comorbidités et de son statut rénal.

Indications

Chirurgie conservatrice de nécessité. La chirurgie conservatrice de nécessité est dictée par l'intérêt de la préservation néphronique.

Les indications impératives de la chirurgie conservatrice sont les patients présentant un cancer sur rein unique, une tumeur bilatérale, ou un rein controlatéral non ou peu fonctionnel.

Les maladies héréditaires à risque de CCR se caractérisent par l'âge précoce de survenue, la fréquence de la multifocalité, de la bilatéralité, le taux élevé de récidive locale, ce qui impose une chirurgie partielle afin d'épargner le capital néphronique. Jusqu'à cinq ou six lésions sur le même rein, les tumorectomies semblent licites [69].

L'indication de néphrectomie partielle peut être relative en cas de maladie pouvant altérer la fonction rénale (lithiases, pyélonéphrite chronique, sténose de l'artère rénale, reflux, diabète, hypertension artérielle).

Chirurgie conservatrice de principe. Les petites tumeurs sporadiques (moins de 4 cm) avec un rein controlatéral normal sont actuellement une bonne indication de chirurgie conservatrice chez des patients à faible risque opératoire [70], tout en ayant des résultats carcinologiques équivalents à ceux de la néphrectomie totale [68].

Si les tumeurs rénales exophytiques (limite interne à plus de 1 cm du hile) posent moins de difficultés techniques, les tumeurs endophytiques (limite interne à moins de 1 cm du hile) ou hilaire nécessitent une certaine expérience du fait d'un taux de

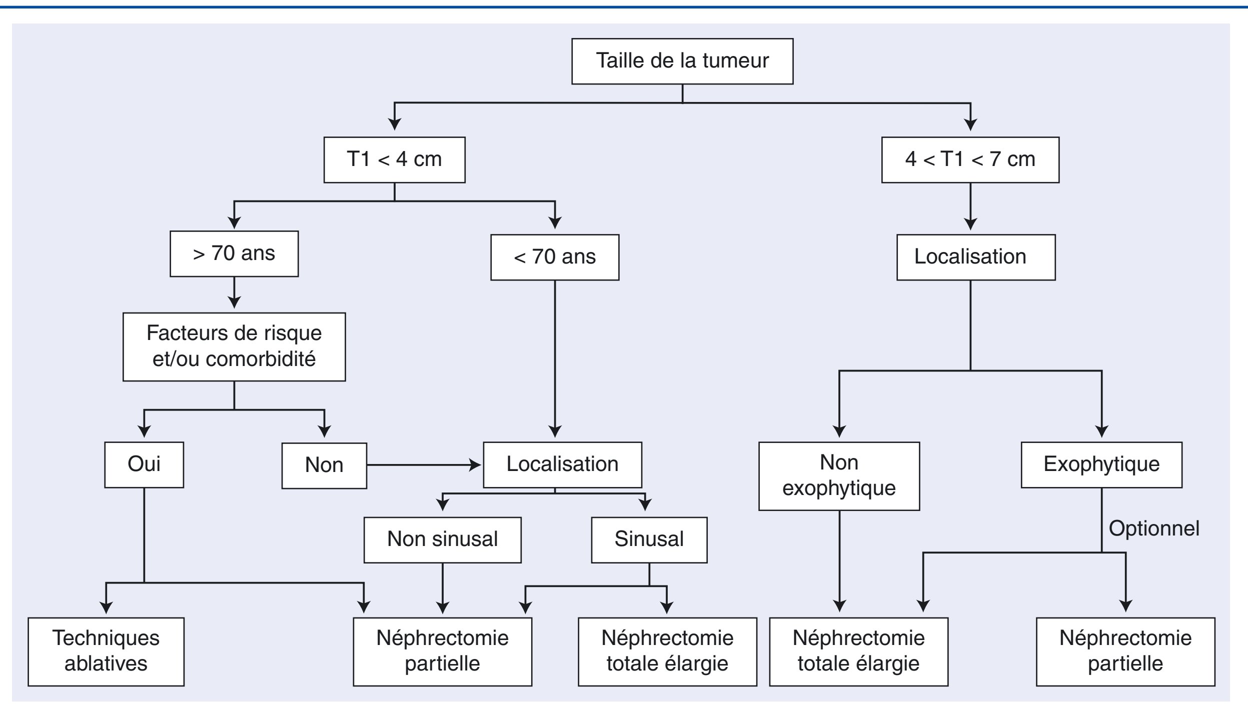


Figure 12. Arbre décisionnel. Indications chirurgicales en fonction de la taille, de l'âge et de la localisation tumorale d'après les recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie 2007.

morbidité plus élevé (pseudoanévrisme, fistule artérioveineuse et fistules urinaires) et d'un risque de marge positive plus élevé [71].

Pour certaines équipes entraînées, les tumeurs inférieures à 7 cm (T1b) peuvent aussi bénéficier d'une chirurgie partielle sans diminution significative de la survie à 5 ans, mais avec un taux de complications plus élevé [72].

Ainsi, il semble que c'est plus le caractère endophytique ou hilaire que la taille de la lésion qui peut limiter l'indication de néphrectomie partielle.

La néphrectomie partielle par voie ouverte doit être privilégiée à la néphrectomie totale chaque fois que possible en raison de son efficacité carcinologique équivalente et surtout du nombre beaucoup plus faible de patients insuffisants rénaux à long terme [69].

Voies d'abord. La voie ouverte reste la voie de référence. La voie laparoscopique pour la néphrectomie partielle expose à un risque d'allongement du temps d'ischémie chaude et de complications postopératoires plus fréquentes que par voie ouverte, mais sans différence en termes de récidive locale ou de survie calculée à 5 ans. Cependant, cet abord permet une réduction de la durée d'hospitalisation et du saignement peropératoire [73]. La chirurgie partielle rénale laparoscopique n'est qu'une option thérapeutique pour certaines tumeurs du rein (exophytique, non sinusale, etc.) en cours d'évaluation pour laquelle les données sur la survie sont limitées. Elle doit être réservée aux indications de principe et à des centres experts.

Méthodes destructives

L'augmentation des découvertes de tumeurs rénales de petite taille, notamment chez des patients plus âgés [3], a entraîné le développement du concept de traitement mini-invasif. Cependant, la place dans l'arsenal thérapeutique et les résultats à long terme de ces techniques sont encore difficiles à établir.

Radiofréquence

Les traitements par radiofréquence utilisent des rayonnements électromagnétiques non ionisants entraînant une nécrose du tissu chauffé. Le positionnement de l'électrode se fait par voie percutanée, contrôlé par imagerie (échographie, TDM ou IRM), ou par voie laparoscopique.

Il n'y a actuellement aucun critère clairement identifié d'imagerie par TDM ou IRM per- et postprocédure qui permette d'évaluer ou de mesurer l'efficacité instantanée de la radiofréquence [60], ce qui constitue un frein à cette technique.

Cryothérapie

La congélation du tissu tumoral entraîne une congélation de la matrice extracellulaire puis intracellulaire. Pendant la phase de réchauffement se constitue une ischémie de la zone traitée consécutive aux lésions endothéliales. Une sonde de cryothérapie est introduite par voie percutanée avec un repérage par imagerie (TDM, IRM ou échographie) ou par voie laparoscopique.

Les critères d'efficacité per- et postprocédure sont bien codifiés pour la cryothérapie en TDM ou IRM : diminution de la zone glacée au cours du temps jusqu'à l'apparition d'une cicatrice, absence de rehaussement et bonne détection de la zone tissu sain/tissu nécrosé [60].

Indications

Les difficultés techniques posées par les tumeurs de taille importante (plus de 5 cm), périhilaires ou antérieures, et par la contiguïté de la tumeur avec les anses digestives peuvent être surmontées par des artifices techniques (mise en place de plusieurs aiguilles, abords transhépatiques, insufflation de dioxyde de carbone, de sérum physiologique, etc.).

L'avantage de l'abord percutané en cryothérapie est la possibilité de réaliser le geste sous neuroleptanalgésie et anesthésie locale chez des patients ayant une contre-indication pour une intervention lourde. De plus, le taux de complication postprocédure en cryothérapie est moindre (hémorragies : 2 % ; complications mineures : 6 % [16, 74]) qu'en radiofréquence (nécrose des cavités pyélocalicielles).

Les indications validées de ces techniques ablatives dans l'attente des résultats à long terme dans d'autres indications sont [16] :

- tumeur inférieure à 4 cm, chez un sujet présentant des signes de comorbidité importants ou des risques néphroniques, ou chez un patient âgé de plus de 70 ans ou ayant une espérance de vie courte ;
- récidive locale d'un cancer rénal quel que soit le traitement initial ;
- nouvelle localisation tumorale de moins de 4 cm dans le cadre d'une maladie de type von Hippel-Lindau.

La Figure 12 récapitule les indications chirurgicales en fonction de la taille, de l'âge et de la localisation tumorale.

Place de l'« abstention-surveillance »

La surveillance active des petites masses rénales (moins de 4 cm) est une option thérapeutique possible chez des patients

âgés avec des comorbidités importantes associées. L'évolution des masses rénales est très variable : 30 % de ces lésions n'augmentent pas de taille en 30 mois, 70 % progressent de 0,1 à 0,9 cm par an. Seulement trois cas de progression vers un stade métastatique sont rapportés dans la littérature (1 %) [16].

Cancer du rein au stade localement avancé

Le cancer du rein localement avancé regroupe l'ensemble des cancers qui ne sont ni localisés intracapsulaires (pT1, pT2), ni métastatiques (M+). Le traitement de référence du cancer du rein localement avancé est la chirurgie.

Deux situations sont à distinguer, celle où la chirurgie est réalisée dans un but curatif (T3a, b, c N0M0) et celle où la notion de traitement curatif est plus aléatoire, voire impossible (T4, N+). Le but est donc de proposer l'exérèse la plus large possible afin de retirer l'ensemble de la masse tumorale.

Seul un essai de phase 3 de vaccination postnéphrectomie à partir de cellules tumorales autologues a montré une augmentation significative de la survie sans récidive tumorale à 5 ans dans les stades pT3 (67 % versus 50 % pour le groupe placebo) chez 115 patients, mais les résultats sont méthodologiquement discutables [75]. Des essais de traitements adjuvants par anti-angiogéniques sont actuellement en cours.

Envahissement de contiguïté (T3a)

Ce stade regroupe les cancers du rein envahissant la graisse périrénale, sinusale et la surrénale.

La surrénalectomie est indispensable en cas de lésion visible sur le bilan préthérapeutique, de tumeur du pôle supérieur du rein (majoration du risque d'invasion directe de la surrénale), en cas de tumeur de plus de 7 cm, ou de tumeurs multiples ou de stade T3, T4, car elles augmentent le risque de métastase surrénalienne [76].

Envahissement de la veine rénale et de la veine cave inférieure par un thrombus (T3b, c)

L'envahissement de la veine rénale et de la veine cave inférieure est présent dans respectivement 20 % et 7 % des cancers du rein.

Les complications précoces sont représentées par des sepsis, des hémorragies et des embolisations hépatiques et pulmonaires. Le taux de complications précoces demeure élevé : de 10 % pour les thrombus caves de moins de 2 cm à 40 % pour les thrombus s'étendant au-delà du diaphragme. La mortalité périopératoire est de 3 % pour les thrombus cave de moins de 2 cm à 10 % pour les thrombus s'étendant au-delà du diaphragme [77].

Les patients atteints de tumeur de stade pT3b, c N0M0 développent une récidive dans 29 % à 64 %, 2 à 3 ans après le traitement chirurgical. Les taux de survie à 5 ans chez ces patients en cas de résection complète est de 70 %. Une différence significative de survie spécifique est démontrée entre un envahissement limité à la veine rénale et étendu à la veine cave inférieure [38]. L'envahissement de la paroi de la veine cave inférieure diminue significativement le pronostic [78].

Extension aux organes de voisinage (T4)

La survenue d'un cancer T4 concerne 1 % des patients opérés. La survie à ce stade est inférieure à 5 % à 5 ans dans la plupart des séries. Ces lésions sont souvent qualifiées d'inextirpables ou d'incurables, le plus souvent en raison du mauvais état général des patients qui ne sont pas aptes à être opérés. Même chez les patients M0 avec des marges chirurgicales négatives, la survie est particulièrement courte (31 mois) [79].

Atteinte ganglionnaire (N+)

L'étude randomisée de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement des cancers (EORTC) [80] sur les curages lymphatiques lors des néphrectomies a permis de démontrer l'absence d'augmentation de la morbidité de la lymphadénectomie étendue au cours de la néphrectomie totale élargie, et la faible incidence de curages positifs (4 %) chez les patients non suspects en préopératoire (cN0). L'absence d'amélioration en termes de survie globale apportée par le curage étendu plaide en faveur d'une lymphadénectomie réservée aux patients ayant une suspicion d'envahissement ganglionnaire en préopératoire (cN+) [80].

Chez les patients N+, comme chez les patients T4, l'apparition de nouvelles drogues va éventuellement préciser nos attitudes thérapeutiques si les traitements adjuvants à l'étude s'avèrent efficaces.

Surveillance après traitement local

Le suivi du traitement chirurgical du cancer du rein a pour but de détecter les événements carcinologiques, de suivre l'évolution de la fonction rénale et de la cicatrisation pariétale pour augmenter la quantité et/ou la qualité de vie. Le suivi après chirurgie est réalisé sur la base du score UISS pour déterminer la fréquence et les examens à effectuer selon le groupe pronostique du patient [81]. La surveillance est basée sur l'examen clinique, les examens biologiques (créatininémie), le scanner thoraco-abdomino-pelvien et le scanner cérébral ou la scintigraphie osseuse en cas de signe d'appel (Fig. 13).

Le risque de récidive locale a été évalué à 2 % des cas après chirurgie d'exérèse pour le cancer du rein T1-3 N0M0 avec un délai médian de 26 à 47 mois. Plus de 95 % des récidives surviennent dans les 5 premières années du suivi. Le diagnostic précoce des récidives locales est nécessaire car leur exérèse chirurgicale constitue le meilleur traitement [82].

Le risque d'insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 177 µmol/l) est d'autant plus important que l'espérance de vie est longue : à 10 ans, il est de 22,4 % après néphrectomie élargie et 11,6 % en cas de néphrectomie partielle de principe [83]. Le suivi annuel préconisé de la fonction rénale consiste en la mesure de la pression artérielle, la recherche d'une protéinurie par bandelette, la mesure du rapport albumine/créatinine urinaire, de la créatininémie et le calcul de la clairance de la créatinine.

Cancer du rein métastatique

Au moment du diagnostic ou au décours du suivi, un tiers des patients présentent des métastases du cancer du rein. Jusqu'à l'arrivée des thérapies ciblées, les traitements utilisant les cytokines dans cette situation ont montré peu de résultats. Les sites de métastases sont le plus fréquemment le poumon, les ganglions, le foie, le squelette, le cerveau, la surrénale, le pancréas, le rein controlatéral, la thyroïde et plus rarement le vagin. Ceci explique la nécessité d'effectuer, chez tout malade atteint d'un cancer du rein, un bilan d'extension comprenant un scanner abdominopelvien et thoracique. Un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse complètent le bilan d'extension s'il existe des signes d'appel ou si la présence de localisations secondaires est décelée à la TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

Chirurgie

La néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général (*performance status* 0 ou 1), avant traitement par interféron (IFN) [84] ou par antiangiogéniques [69].

La chirurgie des métastases est recommandée d'emblée en cas de métastase unique extirpable. En cas de régression des métastases sous traitement, il est licite de proposer une métastasectomie si elle est carcinologiquement satisfaisante [85].

La chirurgie à visée palliative peut être recommandée en cas de métastases menaçant le pronostic fonctionnel (notamment osseuses) ou lorsque la tumeur est volumineuse, symptomatique, et entraîne des hémorragies à répétition.

Radiothérapie

Le CCR est hautement radiorésistant, mais le traitement des métastases cérébrales et osseuses à visée palliative peut faire appel à la radiothérapie conformationnelle afin de diminuer les symptômes [86]. Des essais de traitements par radiothérapie stéréotaxique de tumeur du rein sont actuellement en cours.

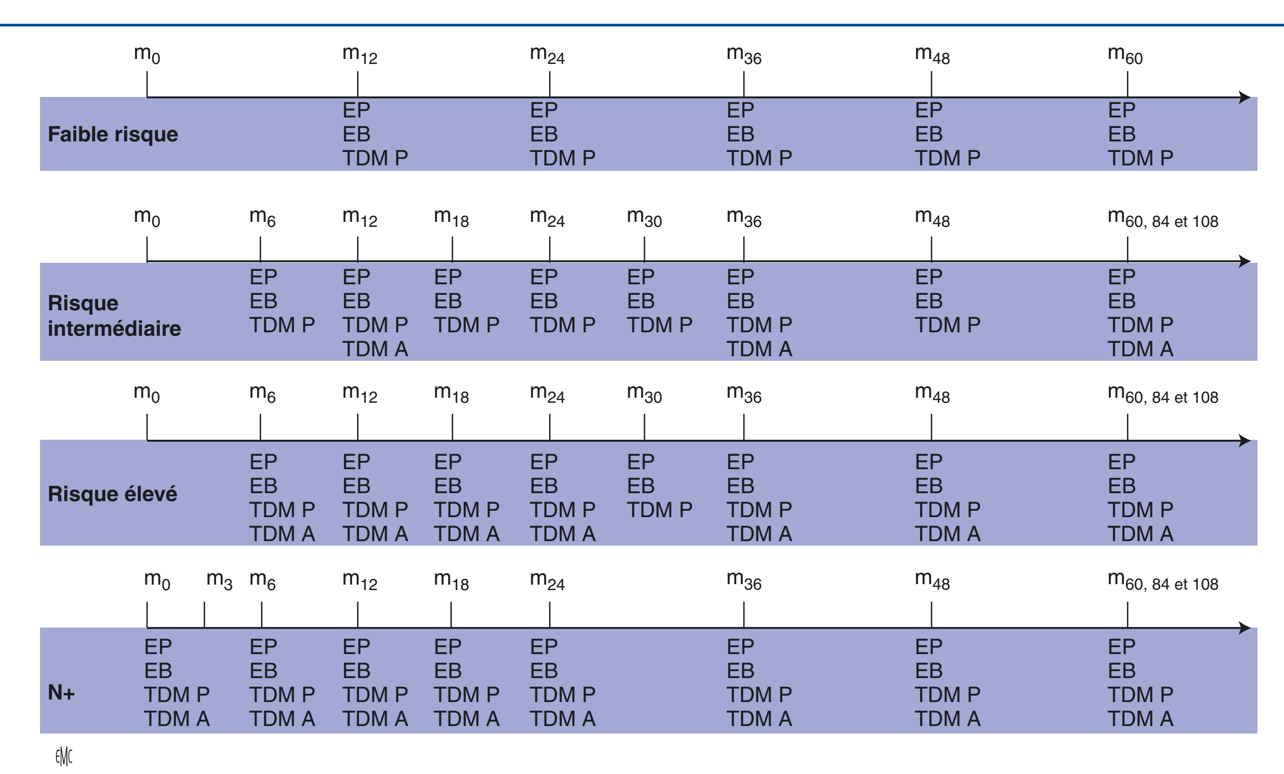


Figure 13. Protocole de surveillance basé sur les groupes de risque définis par l'University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS) [81], la chirurgie étant réalisée à « m0 ». L'Association française d'urologie propose d'adjoindre chez les patients à faible risque et à risque intermédiaire une tomodensitométrie abdominale annuelle. EP : examen physique ; EB : examens biologiques ; TDM P : tomodensitométrie pulmonaire ; TDM A : tomodensitométrie abdominale.

Traitement médical

Le CCR est réfractaire aux chimiothérapies classiques, à l'exception de quelques cas de CCR de type sarcomatoïde et du carcinome des tubes collecteurs de Bellini qui est partiellement sensible à l'association de gemcitabine/sels de platine [87]. Les traitements par cytokines et antiangiogéniques ne peuvent être administrés qu'aux patients ayant des métastases d'un CCR prouvé histologiquement. Les résultats de ces différentes thérapeutiques sont synthétisés dans le Tableau 6 [88-97].

Antiangiogéniques

Les antiangiogéniques ont révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients métastatiques. De nombreuses autres molécules sont actuellement en cours de développement, pour lesquelles les données cliniques manquent. Le mode d'action des différents antiangiogéniques utilisés dans le traitement du cancer du rein est présenté sur la Figure 14. La fréquence des principaux effets secondaires des antiangiogéniques ainsi que leurs traitements sont regroupés dans le Tableau 7 [88, 95].

Anti-tyrosines kinases anti-VEGF (« vascular endothelial growth factor ») et PDGF (« platelet-derived growth factor receptor »)

Sunitinib (Sutent®). C'est un inhibiteur multicible administré par voie orale, ayant pour principaux effets secondaires : asthénie, nausées, stomatites, diarrhées, neutropénie, anémie, thrombopénie et hyperamylasémie et lipasémie. Sur 750 patients métastatiques traités par sunitinib ou IFNα après néphrectomie, la survie sans progression était de 11 mois pour les patients sous sunitinib et de 5 mois pour l'IFNα [88].

Sorafénib (Nexavar®). C'est un inhibiteur multicible administré par voie orale, ayant pour toxicité principale : rash cutané, diarrhées, syndrome pied-main et hypertension artérielle entraînant dans 25 % des cas une réduction de dose ou un arrêt. Sur 903 patients métastatiques en échec d'immunothérapie dans les 8 mois précédents, le sorafénib permettait un gain de survie globale de 19,3 mois comparativement aux patients traités par placébo (15,9 mois) [89].

Le sorafénib est efficace sur le CCR conventionnelles et sur certains autres types histologiques.

Anticorps anti-VEGF. *Bévacizumab (Avastin®).* C'est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF A administré par voie intraveineuse ayant pour effets secondaires principaux : hypertension artérielle, hématurie, épistaxis et neuropathie. Sur 641 patients métastatiques, la survie globale était de 10,2 mois avec l'association bévacizumab + IFNα versus 5,4 mois avec bévacizumab seul [90].

Inhibiteur de la voie mTOR (anti-rapamycine)

Temsirolimus (Torisel®). C'est un inhibiteur de la voie mTOR/HIF administré par voie intraveineuse ayant pour effets secondaires : éruption cutanée, stomatite, douleurs, infections, œdème périphérique, pneumopathies, neutropénie, thrombocytémie, hyperlipidémie et hyperglycémie. Sur 626 patients métastatiques, la survie globale était de 10,9 mois pour le bras temsirolimus, de 7,3 mois pour l'IFNα et de moins de 6 mois dans le bras associant les deux molécules [91].

Le temsirolimus est efficace dans le CCR conventionnelles et sur les autres types histologiques.

Evérolimus ou RAD001 (Afinitor®). C'est un inhibiteur de la voie mTOR/HIF administré par voie orale, ayant peu d'effets secondaires (stomatites, éruption cutanée et asthénie). Sur 410 patients métastatiques traités précédemment par antiangiogéniques, la survie sans progression était de 4 mois pour le bras évérolimus et de moins de 2 mois dans le bras placebo [92].

Anti-EGFR (« épidermal growth factor receptor »)

Erlotinib (Tarceva®). C'est un inhibiteur du récepteur de l'EGFR (ErbB-1) administré par voie orale, ayant pour effet secondaires : éruption cutanée, diarrhée, nausées/vomissements. Testé en association avec le bévacizumab chez 58 patients métastatiques néphrectomisés, la survie globale à 2 ans est de 44 % [93].

Lapatinib (Tyverb®). Inhibiteur du récepteur de l'EGFR (ErbB-1 et 2) administré par voie orale. Il a montré une survie globale améliorée chez les 241 patients précédemment traités par cytokines ayant un marquage tumoral à 3+ en immuno-histochimie de 46 semaines contre 38 semaines pour les patients traités par hormonothérapie [94].

Tableau 6.
Résultats des chimiothérapies (réponse, survie sans progression et survie globale).

	Molécule	Réponse objective[(a)]	Survie sans progression	Survie globale	Commentaires
Anti-tyrosine kinase	Sunitinib [88]	De 30 % à 45 % chez les patients traités en première intention et chez les patients non répondeurs sous cytokines	11 mois versus 5 mois pour l'IFNα (p < 0,0001) chez les patients traités en première intention 8,4 mois chez les patients non répondeurs sous cytokines	26,4 mois versus 20,0 mois IFNα Significatif	Les patients inclus présentaient des risques faibles ou intermédiaires
	Sorafénib [89]	2 %-10 %	5,7 mois versus 5,6 mois pour l'IFNα (p < 0,0001) chez les patients traités en première intention 5,5 mois versus 2,8 mois pour le placebo (p < 0,0001) chez les patients non répondeurs sous cytokines	19,3 mois versus 15,9 mois placebo Significatif	Les patients inclus présentaient des risques faibles ou intermédiaires
Anticorps anti-VEGF	Bévacizumab [90]	10 %-13 % en monothérapie 26 %-31 % en association avec l'IFNα	8,5 mois en monothérapie versus 10,2 mois en association avec l'IFNα chez les patients traités en première intention 4,8 mois chez les patients non répondeurs sous cytokines	Non disponible	Les patients inclus présentaient des risques faibles ou intermédiaires
Inhibiteur mTOR	Temsirolimus [91]	7 %-9 %	3,7 mois en monothérapie et en association avec l'IFNα versus 1,9 mois pour l'IFNα (p = 0,0001) chez les patients traités en première intention 5,8 mois chez les patients non répondeurs sous cytokines	10,9 mois versus 7,3 mois IFNα 8,4 mois temsirolimus + IFNα Significatif	Les patients inclus présentaient un risque faible
	Evérolimus [92]	1 %	4,0 mois versus 1,9 mois pour le bras placebo chez les patients en échappement sous inhibiteur de la tyrosine kinase	Non disponible	Quel que soit le pronostic
Anticorps anti-EGFR	Erlotinib [93]	36 % bévacizumab + erlotinib versus 38 % bévacizumab seul	1,9 mois bévacizumab + erlotinib versus 3,7 mois bévacizumab seul	à 2 ans 44 % en association avec bevacizumab	Essai de phase II
	Lapatinib [94]		3,6 mois chez les patients traités par hormonothérapie versus 3,6 chez les patients non répondeurs sous cytokines	10,9 mois versus 10,1 mois hormonothérapie chez les patients non répondeurs sous cytokines	Tumeur exprimant EGFR 3+
Cytokines	IFNα [95]	10 %-15 % dont 2 % à 5 % de réponse complète durable	4,7 mois	8,5 mois	Pas de relation dose-réponse ni de corrélation entre le taux de réponse et la survie globale
	IL2 [96]	21 %-23 % (forte dose) 10 % (faible dose) 7 % à 8 % de réponse complète	3,1 mois 4,7 mois	19 mois 12-14 mois	Les fortes doses d'IL2 n'ont pas amélioré la survie sans progression ni la survie globale
	IFNα + IL2 [97]	18,5 %		17 mois	Pas de différence significative sur la survie globale par rapport aux autres cytokines

VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; IFN : interféron ; IL : interleukine ; EGFR : *epidermal growth factor receptor.* [(a)] Selon les critères OMS pour les cytokines et selon les critères RECIST pour les antiangiogéniques.

Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs ont donné globalement des résultats décevants.

Interféron α. En première ligne métastatique, l'IFNα a conduit à des taux de réponse globale de 10 % à 15 % dont 2 % à 5 % de réponses complètes. La survie globale a été prolongée de 3 à 7 mois par rapport à un placebo [96]. Aucune association (interleukine 2 [IL2], vinblastine, 5 fluorouracile) n'améliore les résultats de l'IFN donné en monothérapie en termes de survie globale. Les effets secondaires les plus souvent observés sont un syndrome pseudogrippal relativement sévère, une anorexie, avec des nausées et des diarrhées, des troubles de la vigilance, une neutropénie, une thrombopénie, une élévation des transaminases et plus rarement un érythème et un prurit. Ces effets secondaires doivent être pris en considération pour le retentissement sur la qualité de vie de ces patients à pronostic défavorable.

Interleukine 2. Dans l'ensemble des séries, le taux de réponse avoisine 20 %, avec 15 % de réponses partielles et 5 % de réponses complètes. Les effets secondaires de cette thérapeutique sont encore plus lourds que ceux de l'interféron. Ils sont dose-dépendants et se manifestent par une hypotension avec rétention hydrique, des troubles du rythme avec parfois ischémie myocardique, œdème pulmonaire, dyspnée, syndrome grippal, nausées, vomissements, thrombopénie, anémie, voire insuffisance rénale. La voie sous-cutanée donne moins d'effets secondaires que l'administration par voie intraveineuse. Comme pour l'IFNα, aucune association à l'IL2 n'a permis d'améliorer les résultats obtenus en monothérapie. Tous ces effets secondaires

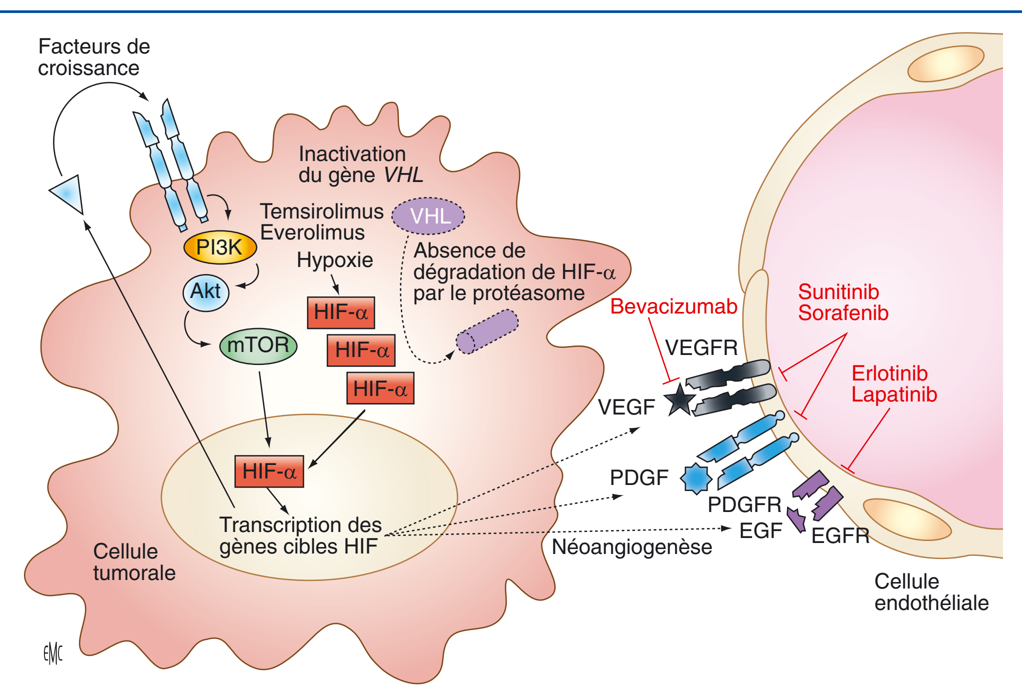


Figure 14. Mode d'action des différents antiangiogéniques utilisés dans le traitement du cancer du rein. VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; PDGF : *platelet-derived growth factor* ; PI3K : phospho-inositide 3-kinase ; Akt : protéine kinase B ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; HIF-α : *hypoxia-inductible factor* ; VHL : maladie de von Hippel-Lindau ; EGFR : *epidermal growth factor receptor* ; PDGFR : *platelet-derived growth factor receptor* ; VEGFR : *vascular endothelial growth factor receptor* ; EGF : *endothelial growth factor*.

sont habituellement rapidement réversibles à l'arrêt du traitement [97].

Association de cytokines. La combinaison la plus intéressante a été l'association de l'IL2 avec l'IFNα 2a recombinant. L'étude de Négrier et al. [98], qui comparait IL2 et IFNα versus IL2 seule versus IFNα seul, a montré la supériorité de l'association des deux cytokines comparée aux autres bras, avec des taux de réponse respectifs de 18,5 %, 7,5 % et 6,5 %. Toutefois, ce résultat est associé à une majoration des effets secondaires dans le groupe combiné et il n'existe aucune différence pour la survie globale.

Indications

En première ligne, le traitement à initier dépend du groupe pronostique du patient déterminé par les critères de Motzer [49] :

- absence de néphrectomie élargie première ;
- délai entre le diagnostic et l'évolution métastatique inférieur à 1 an ;
- indice de Karnofsky inférieur à 80 % (mauvais état général) ;
- hémoglobine inférieure à la normale ;
- lacticodéshydrogénase supérieure à 1,5 fois la normale ;
- calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dl :
  - bon pronostic = 0 critère,
  - pronostic intermédiaire = un ou deux critères,
  - mauvais pronostic : trois critères ou plus.

ou par les critères de la classification française du groupe d'immunothérapie [99] :

- bon pronostic : *performance status* = 0, un site métastatique ;
- pronostic intermédiaire : autres patients ;
- mauvais pronostic : *performance status* supérieur ou égal à 1, métastase(s) hépatique(s), deux sites métastatiques ou plus, délai d'apparition de métastases inférieur à 1 an.

En deuxième ligne, le traitement recommandé dépend du traitement reçu en première ligne.

Les recommandations actuelles sont résumées dans le Tableau 8.

Les cytokines IL2 et/ou IFN sont les seules thérapeutiques médicales susceptibles d'induire des rémissions complètes chez 5 % à 10 % des patients de bon pronostic.

Les antiangiogéniques peuvent être administrés aux patients présentant des métastases cérébrales contrôlées par chirurgie et/ou radiothérapie sans modification de posologie.

L'administration de biphosphonates permet de réduire les douleurs et le risque de fracture en cas de métastases osseuses.

Surveillance des stades métastatiques

Le suivi est celui des effets secondaires des différents traitements médicamenteux et de l'évolution des masses tumorales par des examens d'imagerie. Les critères Response Evaluation Criteria In Solide Tumor (RECIST) habituellement utilisés pour l'évaluation de l'efficacité des chimiothérapies sont peu adaptés à l'évaluation de l'efficacité des antiangiogéniques. En effet, la plupart du temps il n'y pas ou peu de diminution de la taille tumorale mais une nécrose centrotumorale.

■ Conclusion

L'évolution dans la prise en charge des cancers du rein a fortement changé et est devenue plus complexe en quelques années du fait de l'apparition de nouvelles techniques (développement de la néphrectomie partielle et traitements mini-invasifs) et thérapeutiques (thérapies ciblées). Mais la place exacte de ces nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge des cancers du rein reste à définir. Les nombreux essais en cours notamment en ce qui concerne les traitements par antiangiogéniques en adjuvant et néoadjuvant permettront en partie de répondre à ces questions.

Tableau 7.
Principales toxicités des antiangiogéniques et leur traitement[88-95].

Toxicité	Antiangiogéniques	Incidence approximative	Gestion
Fatigue	Tous	20 %-50 % tous grades 3 %-12 % ≥ grade 3	Réduction de dose/interruption ; éliminer les autres étiologies curables (anémie, hypothyroïdie)
Hypertension	Sunitinib, sorafénib Bévacizumab	17 %-26 % tous grades 3 %-12 % ≥ grade 3	Prise en charge précoce et agressive par traitement antihypertenseur toutes classes confondues
Diarrhée	Sunitinib, sorafénib Bévacizumab + IFNα Lapatinib, erlotinib	17 %-53 % tous grades 1 %-5 % ≥ grade 3	Régime adapté (féculents) ; compléments alimentaires à base de fibres ; lopéramide, atropine + diphénoxilate, racécadotril, etc.
Syndrome pied-main	Sunitinib, sorafénib	20 %-30 % tous grades 5 %-6 % ≥ grade 3	Émollients, kératolytiques Toxicité grade 3 (gêne dans les activités de la vie quotidienne) nécessite l'interruption du traitement
Mucite	Sunitinib, sorafénib Temsirolimus, évérolimus	7 %-40 % tous grades 1 %-3 % ≥ grade 3	Régime alimentaire (aliments fades) ; solution de xylocaïne, lidocaïne ; bicarbonate de sodium 1,4 %
Protéinurie	Bévacizumab	18 % tous grades 7 % ≥ grade 3	Interruption bévacizumab pour les grades 3 et plus, reprise quand la protéinurie diminue
Dyspnée	Sorafénib Bévacizumab + IFNα Temsirolimus, évérolimus	8 %-28 % tous grades 1 %-9 % ≥ grade 3	Rechercher des causes non liées à la toxicité ; pneumopathie interstitielle liée aux inhibiteurs de mTOR
Neutropénie	Sunitinib Bévacizumab + IFNα Temsirolimus, évérolimus	7 %-72 % tous grades 0 %-11 % ≥ grade 3	Interruption temporaire du traitement si sévère Précautions habituelles liés aux neutropénie Pas de facteurs de croissance en prophylaxie
Thrombocytopénie	Sunitinib Bévacizumab + IFNα Temsirolimus, évérolimus	6 %-65 % tous grades 1 %-8 % ≥ grade 3	Interruption temporaire du traitement si sévère
Augmentation glycémie, triglycéridémie, cholestérolémie	Temsirolimus, évérolimus	Hyperglycémie 26 %-50 % tous grades 11 %-12 % ≥ grade 3 Hypertryglycéridémie 27 %-71 % tous grades 1 %-3 % ≥ grade 3 Hypercholestérolémie 24 %-76 % tous grades 1 %-3 % ≥ grade 3	Régime alimentaire Traitement adapté selon les valeurs
Hypothyroïdie	Sunitinib, sorafénib	21 %-85 % tous grades 5 %-23 % ≥ grade 3	Traitement substitutif si anomalie biologique significative ou si signes cliniques
Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche	Lapatinib, erlotinib	1 %-10 % tous grades 1 %-2 % ≥ grade 3	Arrêt définitif classe thérapeutique si grade 3 ou plus

IFN : interféron.

Tableau 8.
Algorithme décisionnel pour le traitement des cancers du rein métastatiques.

Ligne de traitement	Critère de choix thérapeutique	Molécules	
Première ligne CCC	*Groupe pronostique*		
	Bon pronostic	Sunitinib	
		Options si métastases pulmonaires :	bevacizumab + IFNα IL2 sous-cutanée ou IFNα sorafénib si contre-indication aux cytokines
	Pronostic intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab + IFNα Sorafénib si contre-indication aux cytokines	
	Mauvais pronostic	Temsirolimus Sunitinib	
	Tous groupes pronostiques	Sorafénib (si contre-indication ou mauvaise tolérance autres molécules)	
Première ligne non CCC	Tous groupes pronostiques	Temsirolimus Sunitinib Sorafénib	
Deuxième ligne CCC	*Traitements antérieurs*		
	IFNα ou IL2	Sorafénib	
	Bevacizumab + IFNα	Sunitinib	
	Inhibiteur tyrosine kinase	Everolimus Sorafénib après sunitinib	

CCC : carcinome à cellules rénales claires ; IFN : interféron ; IL : interleukine.

Références

[1] Jemal A, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;**58**:71-96.

[2] Culine S, Patard JJ. *Le cancer du rein. Oncologie pratique*. Paris: Springer; 2008 (211p).

[3] Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J, Villalta JD, Carroll PR, Kane CJ. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004. *J Urol* 2008;**179**: 2131-5.

[4] Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;**101**:949-58.

[5] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;**56**:159-75.

[6] Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2004;**4**:381-93.

[7] Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;**7**:941-8.

[8] Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;**167**:438-46.

[9] Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1871-7.

[10] Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008;**14**:288-301.

[11] Kabat GC, Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer* 2007;**96**:845-9.

[12] Weikert S, Boeing H, Pischon T, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;**118**:3133-9.

[13] Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *Int J Cancer* 2007;**121**:2246-53.

[14] Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Albanes D, Bernstein L, et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;**99**:801-10.

[15] Khurana V, Caldito G, Ankem M. Statins might reduce risk of renal cell carcinoma in humans: case-control study of 500,000 veterans. *Urology* 2008;**71**:118-22.

[16] Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol* 2008; **179**:1227-33 (discussion 33-4).

[17] Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, Walther MM, Merino M, Choyke P, et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004;**10**(18Pt2):6282S-6289S.

[18] Eble JN. Recommendations for examining and reporting tumor-bearing kidney specimens from adults. *Semin Diagn Pathol* 1998;**15**:77-82.

[19] Eble JN, World Health O, International Agency for Research on C, International Academy of P. *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon; Oxford: IARC Press; Oxford University Press; 2004.

[20] Klatte T, Han KR, Said JW, Bohm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2008;**26**:604-9.

[21] Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007; **69**:230-5.

[22] Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. *Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures*. Washington, DC: Armed Forces Inst. of Pathology; 2004.

[23] Shen SS, Ro JY, Tamboli P, Truong LD, Zhai Q, Jung SJ, et al. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features. *Ann Diagn Pathol* 2007;**11**:13-21.

[24] Cossu-Rocca P, Eble JN, Delahunt B, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, et al. Renal mucinous tubular and spindle carcinoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and losses of chromosome Y that are prevalent in papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2006;**19**:488-93.

[25] Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Pantuck AJ, Klatte T, Lam JS, et al. Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases. *BJU Int* 2007;**100**:802-8.

[26] Yang XJ, Zhou M, Hes O, Shen S, Li R, Lopez J, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol* 2008;**32**:177-87.

[27] Comperat E, Camparo P, Vieillefond A. Classification anatomopathologique des tumeurs du rein. *J Radiol* 2006;**87**:1015-24.

[28] Lane BR, Aydin H, Danforth TL, Zhou M, Remer EM, Novick AC, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol* 2008;**180**:836-43.

[29] Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Cheng L, Montorsi F, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity? *Eur Urol* 2008;**54**:1237-46.

[30] Hansel DE, Epstein JI, Berbescu E, Fine SW, Young RH, Cheville JC. Renal carcinoid tumor: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;**31**:1539-44.

[31] Thyavihally YB, Tongaonkar HB, Gupta S, Kurkure PA, Amare P, Muckaden MA, et al. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a single institute series of 16 patients. *Urology* 2008;**71**:292-6.

[32] Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, Brunelli M, Secco S, et al. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2008;**26**:115-25.

[33] Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C, Union for International Cancer Control. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th Edition. Heidelberg: Wiley; 2009.

[34] Greene FL, Gospodarowicz M, Wittekind C, et al. *American Joint Committee on cancer (AJCC) staging manual*. 7th Edition. Philadelphia: Springer; 2009.

[35] Novara G, Ficarra V, Antonelli A, Artibani W, Bertini R, Carini M, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010;**58**:588-95.

[36] Siemer S, Lehmann J, Loch A, Becker F, Stein U, Schneider G, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol* 2005;**173**:33-7.

[37] Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Cappellaro L, Bratti E, Zattoni F, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol* 2007;**51**:722-9 (discussion 729-31).

[38] Wagner B, Patard JJ, Mejean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;**55**:452-9.

[39] Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;**49**:324-31.

[40] Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005;**103**:625-9.

[41] Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007;**109**:868-74.

[42] Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, Crippa A, Leite KR, Lucon AM, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int* 2007;**100**: 552-5.

[43] Klatte T, Chung J, Leppert JT, Lam JS, Pantuck AJ, Figlin RA, et al. Prognostic relevance of capsular involvement and collecting system invasion in stage I and II renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;**99**:821-4.

[44] Yildiz E, Ayan S, Goze F, Gokce G, Gultekin EY. Relation of microvessel density with microvascular invasion, metastasis and prognosis in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2008;**101**:758-64.

[45] Tunuguntla HS, Jorda M. Diagnostic and prognostic molecular markers in renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;**179**:2096-102.

[46] Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer* 2005;**104**:1362-71.

[47] Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;**22**:3316-22.

[48] Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;**175**:1235-9.

[49] Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;**17**:2530-40.

[50] Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;**7**: 135-40.

[51] Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;**172**:858-62.

[52] Zhang JQ, Fielding JR, Zou KH. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. *J Urol* 2002;**167**:1593-6.

[53] Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;**14**:216-22.

[54] Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 2008;**191**:1220-32.

[55] Robbin ML, Lockhart ME, Barr RG. Renal imaging with ultrasound contrast: current status. *Radiol Clin North Am* 2003;**41**:963-78.

[56] Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol* 2007;**61**:310-4.

[57] Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001; **21**(suppl):S237-S254.

[58] Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005;**236**:441-50.

[59] Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, Rayford W, Lyne JC, Linehan WM. Renal cancer: preoperative evaluation with dual-phase three-dimensional MR angiography. *Radiology* 1997;**205**:767-71.

[60] Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, Remer EM, O'Malley CM, Lane BR, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol* 2008;**179**:1277-81 (discussion 81-3).

[61] Griffin N, Gore ME, Sohaib SA. Imaging in metastatic renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2007;**189**:360-70.

[62] Lebret T, Poulain JE, Molinie V, Herve JM, Denoux Y, Guth A, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol* 2007;**178**(4Pt1):1184-8.

[63] Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008;**180**:1257-61.

[64] Battaglia M, Ditonno P, Martino P, Palazzo S, Annunziata G, Selvaggi FP. Prospective randomized trial comparing high lumbotomic with laparotomic access in renal cell carcinoma surgery. *Scand J Urol Nephrol* 2004;**38**:306-14.

[65] Pareek G, Hedican SP, Gee JR, Bruskewitz RC, Nakada SY. Meta-analysis of the complications of laparoscopic renal surgery: comparison of procedures and techniques. *J Urol* 2006;**175**:1208-13.

[66] Colombo Jr. JR, Haber GP, Jelovsek JE, Lane B, Novick AC, Gill IS. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology* 2008;**71**:1149-54.

[67] Timsit MO, Bazin JP, Thiounn N, Fontaine E, Chretien Y, Dufour B, et al. Prospective study of safety margins in partial nephrectomy: intraoperative assessment and contribution of frozen section analysis. *Urology* 2006;**67**:923-6.

[68] Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;**171**(6Pt1):2181-5 (quiz 2435).

[69] Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007;**51**: 1502-10.

[70] Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stockle M. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006;**49**:308-13.

[71] Mullerad M, Kastin A, Adusumilli PS, Moskovitz B, Sabo E, Nativ O. Comparison of nephron-sparing surgery in central versus peripheral renal tumors. *Urology* 2005;**65**:467-72.

[72] Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007;**52**:148-54.

[73] Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo Jr. JR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;**178**:41-6.

[74] Finley DS, Beck S, Box G, Chu W, Deane L, Vajgrt DJ, et al. Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J Urol* 2008;**180**:492-8.

[75] Van Poppel H, Joniau S, Van Gool SW. Vaccine therapy in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;**55**:1333-42.

[76] Lane BR, Babineau D, Kattan MW, Novick AC, Gill IS, Zhou M, et al. A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm or less amenable to partial nephrectomy. *J Urol* 2007;**178**:429-34.

[77] Boorjian SA, Sengupta S, Blute ML. Renal cell carcinoma: vena caval involvement. *BJU Int* 2007;**99**(5PtB):1239-44.

[78] Lang H, Lindner V, Letourneux H, Martin M, Saussine C, Jacqmin D. Prognostic value of microscopic venous invasion in renal cell carcinoma: long-term follow-up. *Eur Urol* 2004;**46**:331-5.

[79] Margulis V, Sanchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: experience with aggressive surgical management. *Cancer* 2007;**109**: 2025-30.

[80] Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schroder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881 Editorial by Urs E. Studer and Frederic D. Birkhauser on pp. x-y of this issue. *Eur Urol* 2009;**55**:28-34.

[81] Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol* 2007;**51**:1490-500 (discussion 501).

[82] Master VA, Gottschalk AR, Kane C, Carroll PR. Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. *J Urol* 2005;**174**:473-7.

[83] Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;**75**:1236-42.

[84] Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;**358**:966-70.

[85] Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, et al. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol* 2010;**57**:317-25.

[86] Cannady SB, Cavanaugh KA, Lee SY, Bukowski RM, Olencki TE, Stevens GH, et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **58**:253-8.

[87] Oudard S, Banu E, Vieillefond A, Fournier L, Priou F, Medioni J, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study. *J Urol* 2007;**177**: 1698-702.

[88] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;**356**:115-24.

[89] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;**356**:125-34.

[90] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;**370**:2103-11.

[91] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;**356**:2271-81.

[92] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;**372**: 449-56.

[93] Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, Flaherty K, Srinivas S, Vaishampayan U, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007;**25**:4536-41.

[94] Ravaud A, Hawkins R, Gardner JP, von der Maase H, Zantl N, Harper P, et al. Lapatinib versus hormone therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2008;**26**:2285-91.

[95] Tamaskar I, Bukowski R, Elson P, Ioachimescu AG, Wood L, Dreicer R, et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol* 2008;**19**:265-8.

[96] Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;**353**:14-7.

[97] McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;**23**:133-41.

[98] Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* 1998;**338**:1272-8.

[99] Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard JY, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol* 2002;**13**:1460-8.

Pour en savoir plus

Campbell SC. Renal tumors. In: *Campbell-Walsh Urology. 2007*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. p. 1567-637.

Culine S, Patard JJ. *Le cancer du rein. Oncologie pratique*. Paris: Springer; 2008 (211p).

Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Patard JJ, et al. European Association of Urology Guideline Group for renal cell carcinoma. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007;**51**:1502-10.

Guidelines on renal cell carcinoma: www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf.

Oudard S. Fiche information patient cancer du rein. Institut National du Cancer, 2008. www.e-cancer.fr

T. Charles (thomas.charles@chru-strasbourg.fr).
Service de chirurgie urologique, Nouvel hôpital civil,1, place de l'hôpital, 67091 Strasbourg, France.

V. Lindner.
Service de pathologie, Centre hospitalier de Mulhouse, 68070 Mulhouse, France.

A. Matau.
C. Roy.
Service de radiologie, Nouvel hôpital civil, 67091 Strasbourg, France.

H. Lang.
Service de chirurgie urologique, Nouvel hôpital civil,1, place de l'hôpital, 67091 Strasbourg, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Charles T., Lindner V., Matau A., Roy C., Lang H. Cancer du rein. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-096-A-10, 2010.



Prise en charge du cancer du rein métastatique

G. Pignot, M. Gross-Goupil, J.-J. Patard

Le cancer du rein métastatique représente 15 à 25 % de l'ensemble des cancers du rein. La classification du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) permet de définir trois groupes pronostiques (bon, intermédiaire et mauvais) selon plusieurs critères cliniques et biologiques. La prise en charge du cancer du rein métastatique a connu une véritable révolution ces dix dernières années depuis l'avènement des nouvelles thérapies ciblées antiangiogéniques. Les molécules thérapeutiques se répartissent en deux grandes classes d'agents : les antiangiogéniques ciblant le vascular endothelial growth factor *(VEGF) ou son récepteur, et les inhibiteurs de* mammalian target of rapamycin *(mTOR) interagissant avec mTORC1. La place longtemps prédominante et unique des cytokines n'est désormais réservée qu'à un sous-groupe spécifique de patients paucimétastatiques pulmonaires. Les indications en première et deuxième lignes ont progressivement évolué en prenant en compte l'arrivée de nouvelles molécules. Pour les patients dont le pronostic est bon ou intermédiaire, les traitements recommandés en première ligne sont : le sunitinib, le pazopanib et le bévacizumab en association avec l'interféron. En deuxième ligne, l'évérolimus et l'axitinib sont recommandés après une première ligne d'antiangiogéniques alors que le sorafénib a prouvé son efficacité en situation postcytokines. Pour les patients de mauvais pronostic, le temsirolimus est la seule molécule pour laquelle un bénéfice a été rapporté en survie globale. La place de la néphrectomie cytoréductrice en situation métastatique est désormais controversée et en cours d'évaluation dans deux essais prospectifs multicentriques : CARMENA et SURTIME. Enfin, la chirurgie des métastases peut avoir sa place pour permettre l'obtention de réponses complètes. Les séquences optimales de traitement médical et/ou chirurgical devraient probablement être précisées dans les années à venir.*

Mots-clés : Cancer du rein ; Métastase ; Chirurgie

Plan

■ Introduction

Le cancer du rein représente 2 à 3 % de l'ensemble des cancers solides de l'adulte et les formes métastatiques au diagnostic représentent 15 à 25 % des cas. Historiquement, le pronostic des formes métastatiques était extrêmement péjoratif. Le cancer du rein étant non radiosensible et non chimiosensible, l'immunothérapie est longtemps restée la seule option thérapeutique avec des taux de réponse relativement faibles. La prise en charge du cancer du rein métastatique a connu une véritable révolution ces dix dernières années depuis l'avènement des nouvelles thérapies ciblées antiangiogéniques. Dès lors, les stratégies de première et deuxième lignes n'ont de cesse d'être rediscutées, en tenant compte des nouvelles molécules sur le marché et des résultats des différents essais thérapeutiques. Si la néphrectomie cytoréductrice faisait partie

Volume 7 > n°4 > octobre 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(14)63927-3

intégrante de la prise en charge avant immunothérapie, sa place mérite également d'être reprécisée à l'ère des nouvelles thérapies ciblées.

Épidémiologie

Incidence

Le cancer du rein représente 2 à 3 % de l'ensemble des cancers solides de l'adulte, c'est le septième cancer le plus fréquent chez l'homme et le neuvième chez la femme [1, 2] et aussi le troisième cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital, après ceux de la prostate et de la vessie. Son incidence est de 12,2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 5,7 pour 100 000 chez la femme dans les pays industrialisés, ce qui représente 150 000 à 200 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde [3]. En France pour l'année 2011, les projections de l'Institut national de veille sanitaire (INVs) estiment à 11 090 le nombre de nouveaux cas de cancers du rein [4]. L'incidence varie cependant nettement en fonction des régions (16 pour 100 000 habitants en Alsace, 7 pour 100 000 habitants dans le Tarn). De même, le cancer du rein est jusqu'à dix fois plus fréquent en Amérique du Nord et en Europe qu'en Asie et en Afrique. L'incidence est stable chez les hommes, mais diminue chez la femme. Le diagnostic se fait cependant à un stade de plus en plus précoce du fait des progrès de l'imagerie actuelle, avec une augmentation de plus de 70 % des cancers diagnostiqués fortuitement.

Les formes métastatiques au diagnostic représentent 15 à 25 % des cas (28 % des formes symptomatiques et 9 % des découvertes fortuites). Dans 95 % de ces formes métastatiques, il existe plusieurs localisations secondaires d'emblée [1, 5]. On observe ces dernières années, au stade métastatique, une « migration » des groupes pronostiques, des groupes de mauvais pronostic vers les groupes de pronostic intermédiaire et de bon pronostic.

Mortalité

Avec environ 100 000 décès par an dans le monde, le cancer du rein représente la sixième cause de décès par cancer dans les pays industrialisés. En France, cette localisation a été responsable de 3841 décès en 2011, ce qui représente 2,8 décès sur 100 par cancer chez l'homme et 2,1 chez la femme [4, 6]. Au stade métastatique, le pronostic est particulièrement sombre, et on estime que moins d'un quart des patients ayant un cancer du rein métastatique vont rester en vie cinq ans après le diagnostic [7]. Chez l'homme, la mortalité par cancer du rein a beaucoup augmenté jusqu'en 1987 et est stable depuis. Chez la femme, la mortalité a augmenté jusqu'en 1990 et diminue depuis de 0,8 % par an. La baisse de la mortalité est essentiellement due à la baisse de l'incidence et, dans une moindre mesure, à l'amélioration des traitements [7]. La surmortalité masculine est de 2,8 % [4].

Facteurs de risque

Le sex-ratio est d'environ deux hommes pour une femme et le diagnostic est le plus souvent porté au cours de la sixième décennie (âge médian au diagnostic : 67 ans chez l'homme, 70 ans chez la femme) [8].

Les principaux facteurs de risque identifiés sont le tabagisme (actif et passif), l'hypertension artérielle (HTA), le surpoids et l'obésité, l'ensemble de ces facteurs expliquant 31 % des décès par cancer du rein. L'insuffisance rénale au stade terminal avec dialyse est également un facteur de risque reconnu (risque multiplié par dix après trois ans de dialyse, notamment en cas de dysplasie multikystique acquise).

Enfin, les formes héréditaires de cancer du rein sont rares (2 à 3 % de l'ensemble des cancers du rein) et regroupent essentiellement :

- la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), comprenant notamment un risque accru de développement de tumeurs primitives rénales avant 40 ans, d'hémangioblastome du système nerveux central, de tumeurs endocrines du pancréas, de phéochromocytomes, de cystadénome de l'épididyme et/ou du ligament large ;
- le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, maladie héréditaire à transmission autosomique dominante associant majoritairement atteinte cutanée (fibrofolliculomes et trichodiscomes) et atteinte pulmonaire (kystes), ainsi que des tumeurs du rein, dans 15 à 30 % des cas. Ces cancers sont le plus souvent bilatéraux et multifocaux pouvant associer différents types histologiques tels que les carcinomes chromophobes (34 %), les carcinomes à cellules claires (9 %), les oncocytomes (5 %), plus rarement les carcinomes tubulopapillaires (2 %) ;
- la sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie à transmission autosomique dominante faisant partie des phacomatoses, associant des tumeurs bénignes cutanées, cardiaques, cérébrales et rénales ;
- et la léiomyomatose cutanéo-utérine héréditaire, associant léiomyomes cutanés et utérins et carcinomes tubulopapillaires du rein.

Anatomopathologie

La classification histologique est fondée sur l'origine tissulaire des tumeurs. Initialement proposée par les experts de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Comittee (AJC) en 1997, elle a été détaillée dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2004 [9].

Le carcinome rénal à cellules claires représente le type histologique le plus fréquent puisque retrouvé dans plus de 70 % des cas [10]. L'aspect histologique typique est celui de cellules d'aspect clair du fait de la présence de glycogène et de lipides dans leur cytoplasme.

Le carcinome tubulopapillaire représente, quant à lui, 10 à 15 % des cas. On distingue les carcinomes tubulopapillaires de type I (à cytoplasme basophile) et ceux de type II (à cytoplasme éosinophile) moins fréquents et de pronostic péjoratif [11, 12].

Les autres types histologiques décrits sont : le carcinome chromophobe (5 % des cas), le carcinome kystique multiloculaire à cellules claires, le carcinome juvénile (en rapport avec une translocation Xp11.2 avec expression du gène de fusion *TFE3*), le carcinome des tubes collecteurs de Bellini (dont l'histologie semble se rapprocher davantage de celle des carcinomes urothéliaux), le carcinome tubulaire mucineux, le carcinome tubulokystique et le carcinome papillaire à cellules claires (souvent associé à l'insuffisance rénale terminale). Certaines histologies rares, ne répondant à aucun critère macroscopique ou microscopique des autres types histologiques, sont appelées carcinomes à cellules rénales non classés.

Biologie moléculaire

Plusieurs anomalies moléculaires ont été rapportées, selon le sous-type histologique concerné (Tableau 1). Deux voies moléculaires principales sont impliquées dans la carcinogenèse du carcinome à cellules claires : la voie von Hippel Lindau (VHL)/*hypoxia inducible factor* (HIF)/*vascular endothelial growth factor* (VEGF), et phospho-inositide 3-kinase (PI3 K)/protéine kinase B (AKT)/*mammalian target of rapamycin* (mTOR). La mise en évidence de ces voies a contribué à une meilleure compréhension du mécanisme de carcinogenèse et a permis secondairement le développement d'agents thérapeutiques ciblant les voies impliquées [13] (Fig. 1).

Voie von Hippel Lindau/« hypoxia inducible factor »/« vascular endothelial growth factor »

Pour le carcinome à cellules claires, l'implication du gène *VHL* a été démontrée initialement dans les formes héréditaires de maladie de VHL. Ce gène, suppresseur de tumeur [14], présente une

Tableau 1.
Anomalies chromosomiques et moléculaires associées aux sous-types histologiques de cancer du rein.

Sous-type histologique	Anomalies chromosomiques	Gènes impliqués
Carcinome à cellules claires	3p25-26 (34–56 % formes sporadiques)	*VHL*
Tubulopapillaire type I	Trisomie ou tétrasomie 7, trisomie 17 et perte du chromosome Y	*c-MET*
Tubulopapillaire type II	Trisomie ou tétrasomie 7, trisomie 17 et perte du chromosome Y	*Fumarate hydratase*
Chromophobes	Perte des chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21	*Birt-Hogg-Dubé*
Tubes collecteurs	Perte des chromosomes 1q, 6p, 13q, 14, 15, 21q et 22	

VHL : von Hippel Lindau.

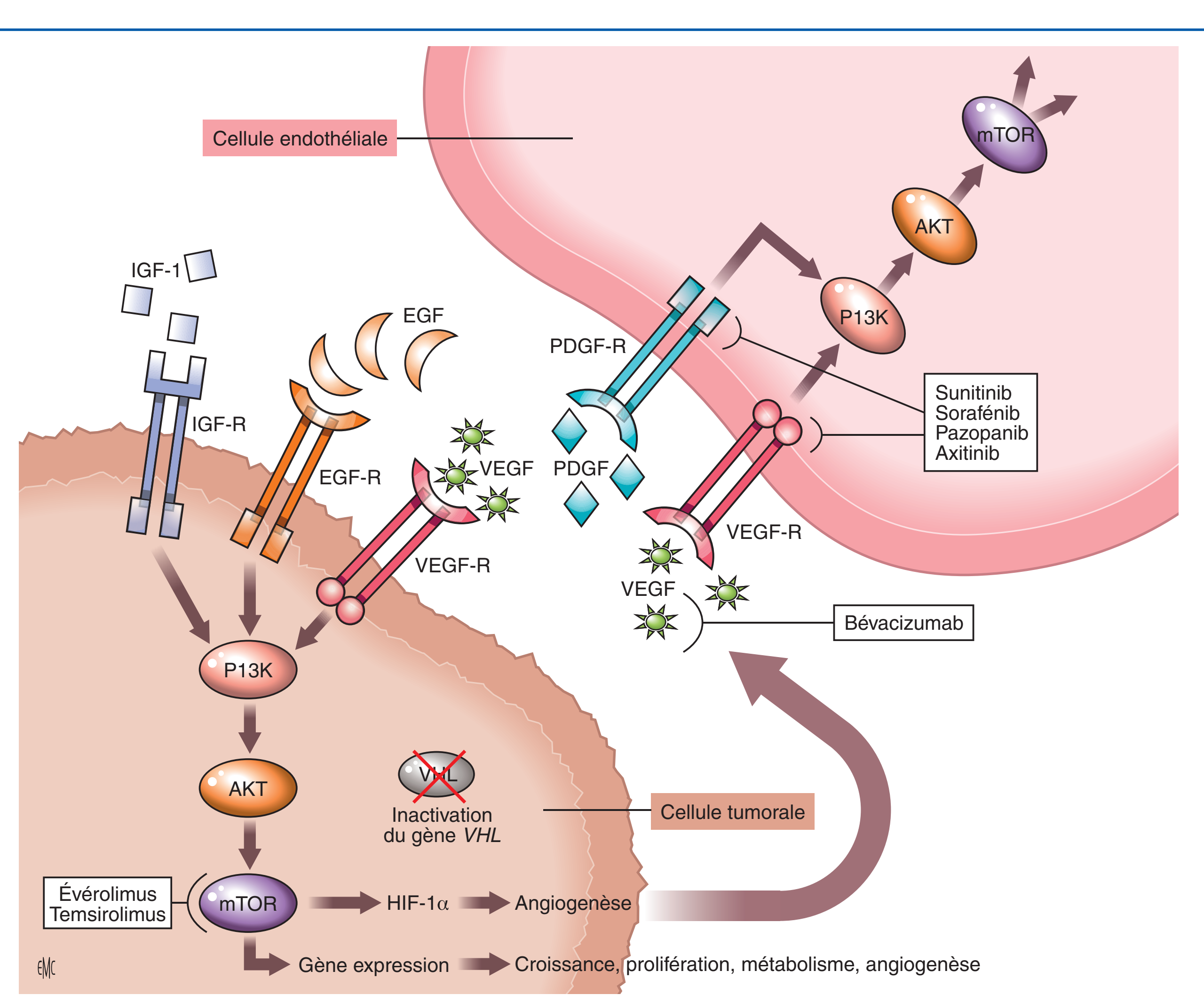


Figure 1. Voies de signalisation, cibles et mode d'action des thérapies ciblées. IGF-1 : *insulin-like growth factor 1* ; IGF-R : *insulin-like growth factor receptor* ; EGF : *epidermal growth factor* ; PDGF-R : *platelet derived growth factor receptor* ; VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; VEGF-R : *vascular endothelial growth factor receptor* ; P13 K : phospho-inositide 3-kinase ; AKT : protéine kinase B ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; *VHL* : von Hippel Lindau.

inactivation par mutation de la séquence codante ou altération du promoteur dans près de 60 à 80 % des cancers sporadiques, de façon précoce [15].

Le produit du gène *VHL*, la protéine pVHL est en principe impliquée dans la régulation et sa dégradation, via l'ubiquitination du facteur HIF-1. HIF-1 est un facteur soluble, présent en faible quantité, hydroxylé, à l'état physiologique et dont la concentration est accrue en cas d'hypoxie. En situation physiologique, la sous-unité α de HIF-1 est capable de se dimériser pour former un complexe multiprotéique, impliquant VHL, et qui va dès lors être dégradé par l'ubiquitine [16]. En cas d'hypoxie, comme en cas de mutation de *VHL*, HIF-1 α s'accumule et se lie avec la sous-unité β de HIF-1, hétérodimère susceptible après translocation nucléaire, et via les *hypoxia response elements* (HRE), de stimuler la transcription et la traduction de multiples facteurs de croissance impliqués dans : l'angiogenèse (VEGF-A, *platelet derived growth factor* [PDGF]-β), la prolifération cellulaire (PDGF-β, *transforming growth factor* [TGF]-α), la croissance cellulaire, la dissémination métastatique notamment [17]. La néovascularisation est une des étapes essentielles du processus de carcinogenèse, au cours de laquelle le VEGF, facteur proangiogénique, et la liaison à son récepteur jouent un rôle prépondérant [18]. Cinq isomères du VEGF (A, B, C, D, E) et trois de son récepteur existent et représentent de fait des cibles thérapeutiques privilégiées. Les récepteurs au VEGF sont des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase. Aussi, les agents thérapeutiques antiangiogéniques disponibles se répartissent en deux grandes classes d'agents. L'une d'entre elles, les antiangiogéniques, ciblent le VEGF ou son récepteur. Cette classe est à son tour représentée par deux types d'agents :

- un anticorps monoclonal ciblant le VEGF, le bévacizumab ;
- des agents inhibiteurs des tyrosine kinases des récepteurs, et tout particulièrement du VEGF-R.

Phospho-inositide 3-kinase/protéine kinase B/« mammalian target of rapamycin »

La seconde voie moléculaire impliquée, PI3 K/AKT/mTOR, se situe en aval des récepteurs aux facteurs de croissance [19]. La liaison du ligand au récepteur, conduit à l'activation de PI3 K, qui active à son tour AKT par phosphorylation du phosphatidyl-inositol-diphosphate (PI2P) en PI-triphosphate (PI3P). AKT agit en régulant de nombreux substrats, dont mTOR, qui intervient au niveau de la synthèse protéique [19]. L'action de mTOR se fait principalement à deux niveaux :

- interaction avec la voie VHL/HIF/VEGF du fait de l'augmentation de traduction des acides ribonucléiques messagers (ARNm) de HIFα, d'où une action indirecte sur la néoangiogenèse ;
- action sur la transduction du signal, peu spécifique sur l'augmentation de la synthèse protéique, induisant la surexpression de molécules impliquées dans la carcinogenèse. L'action de mTOR se fait par ailleurs tant au niveau des cellules tumorales qu'au niveau des cellules endothéliales. La seconde grande classe de thérapie ciblée active dans le cancer du rein est ainsi représentée par les inhibiteurs de mTOR (évérolimus et temsirolimus).

Autres voies

L'implication d'autres voies a également été mise en évidence, dans le carcinome à cellules claires. En particulier la voie de l'*epidermal growth factor* (EGF)/EGF *receptor* (EGF/EGFR), activée par ses ligands dont TGF-α, lui-même sous la dépendance de VHL/HIF [20]. Les voies d'aval de l'EGFR sont PI3 K/AKT/mTOR déjà décrite, ainsi que la voie des *mitogen-associated protein kinases* (MAP kinases) (RAS-RAF-MEK-ERK) activées successivement et engendrant au final la modification d'expression de nombreux gènes.

D'autres anomalies ont été rapportées dans les types histologiques autres qu'à cellules claires. Dans le cas des carcinomes tubulopapillaires de type 1, les anomalies de type mutations germinales non-sens portant sur le proto-oncogène *MET* ont été rapportées dans les formes héréditaires de carcinomes tubulopapillaires à transmission autosomique dominante. Dans les formes sporadiques, plus que les mutations, c'est davantage une expression augmentée qui est retrouvée, via notamment les anomalies de nombre du chromosome 7 [21]. L'activation de *MET* conduit à des signaux de survie et prolifération cellulaire, en impliquant les voies MAP kinases et PI3 K/AKT. Dans le cas des carcinomes tubulopapillaires de type 2, les cas de maladie héréditaire ont permis de mettre en évidence les mutations germinales portant sur le gène *fumarate hydratase* (*FH*), transformant le fumarate en malate [22]. Cette anomalie conduirait à l'accumulation de fumarate et de succinate qui contribuerait indirectement à la stabilisation de HIF.

Enfin, dans la maladie de Birt-Hogg-Dubé, le gène identifié est *BHD*, de fonction inconnue à ce jour, situé sur le chromosome 17 [23].

■ Bilan d'extension

Les localisations métastatiques sont, par ordre de fréquence, pulmonaires, ganglionnaires, hépatiques, osseuses, cérébrales, surrénaliennes, pancréatiques, rénales controlatérales et thyroïdiennes.

La tomodensitométrie (TDM) en acquisition spiralée et en coupes millimétriques est l'examen de référence pour le bilan d'extension de cancer du rein [24]. Il s'agit d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne sans puis avec injection de produit de contraste. Elle permet de préciser les caractéristiques de la tumeur rénale primitive (extension extracapsulaire, envahissement des organes voisins, présence d'un thrombus veineux néoplasique), l'extension ganglionnaire locorégionale et les lésions métastatiques à distance.

La scintigraphie osseuse et la TDM cérébrale viennent compléter le bilan d'extension dès lors qu'il existe des points d'appel cliniques et/ou d'autres sites métastatiques décelés à la TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

L'intérêt principal de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le cadre du bilan d'extension d'une tumeur rénale est l'appréciation de l'envahissement veineux avec une efficacité de 100 % pour prédire l'envahissement de la veine cave, de 80 % pour la veine rénale et de 80 % pour l'atteinte de l'oreillette. Sa valeur prédictive négative (VPN) est de 99 %. Les séquences d'angio-IRM avec injection de produit de contraste associant une phase précoce artérielle puis une phase tardive veineuse sont actuellement proposées avec de bons résultats à la fois pour la veine cave et la veine rénale et des sensibilité et spécificité de l'ordre de 100 % [25]. L'IRM permet également de mieux caractériser les tumeurs rénales kystiques. Elle a également une place chez les patients pour qui l'injection de produit de contraste iodé est contre-indiquée (allergie à l'iode, grossesse, insuffisance rénale).

L'échographie de contraste ultrasonore peut se révéler très utile pour l'appréciation de l'extension veineuse, surtout en cas de thrombus cave. Elle permet de voir une prise de contraste intense au sein du thrombus néoplasique, avec présence d'une néovascularisation parfois visible en Doppler couleur. Elle permet surtout de repérer la limite supérieure du thrombus. Elle peut éventuellement être complétée avec une échographie transœsophagienne si le thrombus s'étend en sus-diaphragmatique.

La biopsie rénale percutanée est indiquée dans les formes métastatiques si l'on ne dispose pas d'une preuve histologique formelle [24], c'est-à-dire dans les cas suivants :

- pas de traitement chirurgical envisagé (patient inopérable, tumeur inextirpable) ;
- prise en charge dans le cadre d'un protocole d'essai thérapeutique ;
- avant toute instauration d'un traitement systémique.

La valeur prédictive positive (VPP) de la biopsie percutanée pour le diagnostic histologique de cancer du rein est excellente pour des tumeurs au stade métastatique. Le taux de complications est de l'ordre de 1 % (complications hémorragiques essentiellement). Il n'y a aucun cas rapporté de dissémination tumorale sur le trajet de ponction avec l'utilisation d'aiguille coaxiale.

La tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose (18-TEP-FDG) n'est pas indiquée en pratique clinique. Elle peut être intéressante pour la recherche de localisations métastatiques lorsqu'il existe un point d'appel (douleurs) et lorsque l'imagerie traditionnelle est mise à défaut (anomalies scannographiques non biopsiables). Sa VPP est bonne mais la VPN est faible, un examen négatif ne permettant donc pas d'éliminer une lésion métastatique [26].

■ Facteurs pronostiques

En dehors des facteurs pronostiques classiques du cancer du rein localisé que sont le stade *tumor, nodes, metastasis* (TNM) [27] et le grade de Fuhrman [28], certains facteurs pronostiques sont particulièrement importants dans les formes métastatiques.

Facteurs cliniques

- Le *performance status*, évalué par le score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ou l'indice de Karnofsky [29].
- Le nombre de sites métastatiques et leur localisation. En effet, l'existence de métastases viscérales est considérée comme de mauvais pronostic.

Facteurs biologiques

- Le taux d'hémoglobine [30].
- La calcémie [30].
- Le taux de lactodéshydrogénase (LDH) sérique [30].

Tableau 2.
Groupes pronostiques selon le score du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) utilisant les nouveaux critères de Heng [35].

Nombre de facteurs de risque	Groupe de risque pronostique	Survie globale médiane	Taux de survie globale à 2 ans (%)
0	Favorable	Non renseigné	75
1–2	Intermédiaire	27 mois	53
3–6	Mauvais	8,8 mois	7

Facteurs histologiques

- Le type histologique [10].
- La présence d'un contingent sarcomatoïde [31].
- L'invasion microvasculaire et la densité microvasculaire [32, 33].
- La nécrose tumorale [31].

Facteurs moléculaires

De nombreux travaux à la recherche de marqueurs moléculaires pronostiques et/ou prédictifs ont été réalisés. Les plus pertinents et prometteurs sont l'anhydrase carbonique IX (CA IX), certains marqueurs de l'angiogenèse (VHL, VEGF, HIF-1α) ou certaines molécules d'adhésion cellulaire (E- et N-cadhérines). La plupart de ces marqueurs ne sont pas statistiquement significativement indépendants et aucun n'a été validé pour une utilisation en pratique clinique. Cependant, certains auteurs suggèrent l'intégration de ces marqueurs moléculaires dans des systèmes pronostiques [34].

Classifications pronostiques

De nombreux nomogrammes et modèles prédictifs ont été développés pour évaluer le risque de récidive et de progression de la maladie.

Classification pronostique du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Au stade métastatique, le modèle pronostique le plus adapté est celui du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), reposant initialement sur les critères de Motzer [30]. Il s'agit des paramètres cliniques et biologiques suivants :

- absence de néphrectomie élargie première ;
- délai entre le diagnostic et le traitement inférieur à un an ;
- indice de Karnofsky inférieur à 80 % ;
- LDH supérieure à 1,5 fois la normale ;
- hémoglobine inférieure à la normale ;
- calcémie corrigée supérieure à 10 mg/dl.

Ce système a été initialement évalué lorsque l'immunothérapie était le traitement de référence du cancer du rein métastatique. Dans la cohorte de validation, 45 % des patients n'avaient pas eu une néphrectomie première. À l'ère des antiangiogéniques, le bénéfice apporté par la néphrectomie au stade métastatique est contesté. Le score de Motzer a été récemment validé et mis à jour pour une utilisation à l'ère des thérapies ciblées en utilisant les critères de Heng [35], à savoir :

- délai entre le diagnostic et le traitement inférieur à un an ;
- indice de Karnofsky inférieur à 80 % ;
- hémoglobine inférieure à la normale ;
- calcémie corrigée supérieure à la normale ;
- taux de plaquettes supérieur à la normale ;
- taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à la normale.

Le nombre de facteurs présents est additionné et permet d'obtenir une appréciation du risque pronostique (Tableau 2).

Les classifications de l'University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS) et Stage, Size, Grade, Necrosis (SSIGN) semblent davantage adaptées au cancer du rein localisé ou localement avancé qu'aux formes métastatiques. Ces systèmes permettent de prédire le risque de rechute et la survie après néphrectomie en utilisant les caractéristiques histologiques de la tumeur.

Classification University of California Los Angeles Integrated Staging System

Le système UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System) a été validé en interne sur 814 patients opérés et, en externe, sur une série multicentrique de 4202 patients, avec une valeur prédictive pour la survie à cinq ans de 73 à 86 % pour les stades localisés et de seulement 30 % pour les stades métastatiques [36] (Tableau 3).

Classification Stage, Size, Grade, Necrosis

Le score SSIGN est le système pronostique décrit par la Mayo Clinic, il associe le stade clinique, la taille tumorale, le grade histologique et la présence ou non de nécrose [37, 38] (Tableau 4). Il a été validé en interne sur 1801 patients et, en externe, sur 388 patients, avec un coefficient de corrélation de 85 %. Il semble avoir une valeur prédictive supérieure à celle du score UISS en ce qui concerne les tumeurs localisées opérées. En revanche, il n'est pas adapté aux lésions métastatiques.

■ Place de la chirurgie

Néphrectomie cytoréductrice

À l'ère de l'immunothérapie, la néphrectomie était recommandée chez les patients en bon état général (*performance status* : 0 ou 1) [39]. Plusieurs études ont en effet démontré l'existence d'un bénéfice en survie chez les patients traités par immunothérapie. Il s'agit principalement de deux essais prospectifs randomisés de phase III conduits par le Southwest Oncology Group (SWOG 8949) et l'European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC 30947) [40, 41]. Les patients métastatiques étaient randomisés en deux groupes selon le même protocole : interféron (IFN)-α seul versus néphrectomie puis IFN-α. L'analyse des résultats combinés de ces deux études portant sur 331 patients mettait en évidence une médiane de survie à 13,6 mois dans le groupe néphrectomie plus IFN-α versus 7,8 mois dans le groupe IFN-α seul ($p = 0,002$).

Avec l'avènement des thérapies ciblées antiangiogéniques, la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice est devenue controversée. S'il n'existe à ce jour aucune preuve évidente de l'intérêt d'une néphrectomie avant ou après un traitement par thérapie ciblée, la plupart des auteurs préconisent néanmoins sa réalisation par extrapolation des résultats rapportés lors des essais de phase III de l'immunothérapie [24, 42]. Il peut alors s'agir d'une néphrectomie partielle ou élargie selon la complexité technique du geste chirurgical. Elle peut également être proposée à visée palliative en cas de volumineuse tumeur symptomatique (complications hémorragiques).

Les arguments en faveur de la néphrectomie en situation métastatique sont :

- le contrôle des symptômes liés à la tumeur primitive (douleurs, hématurie, syndromes paranéoplasiques) avec, dans certains cas, une amélioration du *performance status* après néphrectomie ;
- les théories physiopathologiques décrites, et notamment la théorie immunologique, fondée sur la constatation de quelques cas de régression métastatique spontanée après néphrectomie. Cette théorie fait l'hypothèse que la tumeur se comporterait comme un « piège immunologique », séquestrant anticorps et lymphocytes en la rendant ainsi responsable d'une diminution de l'immunité [43]. Une théorie angiogénique a également été évoquée par le biais d'une augmentation des facteurs de

Tableau 3.
Score University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS).

	Groupe pronostique	Stade	Grade de Fuhrman	Statut ECOG	Survie spécifique à 5 ans (%)
Stade localisé (N0M0)	Risque faible	T1	1–2	0	91,1
	Risque intermédiaire	T1	1–2	≥ 1	80,4
		T1	3–4	Tous	
		T2	Tous	Tous	
		T3	1	Tous	
		T3	2–4	0	
	Risque élevé	T3	2–4	≥ 1	54,7
		T4	Tous	Tous	
Stade métastatique	Risque faible	N1 M0	Tous	Tous	32
		N2 M0/M1	1–2	0	
	Risque intermédiaire	N2 M0/M1	1–2	≥ 1	19,5
		N2 M0/M1	3	Tous	
		N2 M0/M1	4	0	
	Risque élevé	N2 M0/M1	4	≥ 1	0

Synthèse du score UISS pour les stades localisés (N0M0)

Stade T	1				2	3				4
Grade Fuhrman	1–2		3–4		↓	1		> 1		↓
ECOG	0	≥ 1	0	≥ 1		0	≥ 1	0	≥ 1	
Risque	Bas	Intermédiaire							Haut	

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.

Tableau 4.
Score Stage, Size, Grade, Necrosis (SSIGN).

Critères		Score
Stade T (TNM 2002)	pT1a pT1b pT2 pT3a-4	0 2 3 4
Statut N (TNM 2002)	pNx ou pN0 pN1 ou pN2	0 2
Taille tumorale	< 10 cm ≥ 10 cm	0 1
Grade nucléaire (Fuhrman)	1 ou 2 3 4	0 1 3
Nécrose tumorale	Non Oui	0 1
Scores (total)	**Groupe pronostique**	**Survie sans métastase à 5 ans (%)**
0–2 3–5 ≥ 6	Risque faible Risque intermédiaire Risque élevé	97,1 73,8 31,2

TNM : *tumor, nodes, metastasis*.

croissance vasculaires (VEGF) constatée chez les patients porteurs d'une tumeur rénale [44]. Ainsi, selon ces deux théories, une néphrectomie cytoréductrice permettrait de diminuer la masse tumorale et d'augmenter l'effet d'une éventuelle immunothérapie [45].

La possibilité de réaliser sur la pièce opératoire une analyse histologique et moléculaire complète et d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques.

À l'inverse, l'intérêt de la néphrectomie cytoréductrice peut être remis en question par les données suivantes :

- morbidité et mortalité périopératoires non négligeables, pouvant allonger le délai avant instauration d'un traitement systémique. Selon les données de la littérature, dans près d'un tiers des cas, il a été impossible d'instaurer un traitement systémique après chirurgie, essentiellement du fait d'une altération de l'état général du patient et/ou d'une progression de la maladie dans l'intervalle ;
- avec les nouvelles thérapies antiangiogéniques, et à la différence de l'immunothérapie, on assiste à une réelle augmentation des taux de réponse objective aussi bien sur les métastases que sur la tumeur primitive, si bien que la balance bénéfice/risque en faveur d'une chirurgie première est incertaine. Aucune étude prospective n'a pour l'instant permis de conclure à l'intérêt de la néphrectomie en situation métastatique et la plupart des données sur le sujet sont rétrospectives. Les essais prospectifs randomisés de phase III concernant les thérapies ciblées ont inclus une majorité de patients néphrectomisés, et la plupart des patients appartenant au groupe des non-néphrectomisés étaient aussi ceux qui avaient le plus de comorbidités et un mauvais *performance status*, rendant caduque toute comparaison entre les deux groupes.

Si la néphrectomie cytoréductrice reste donc recommandée à l'heure des thérapies ciblées, elle est en cours d'évaluation par

deux essais prospectifs randomisés de phase III. L'essai CARMENA a pour but d'évaluer le bénéfice d'une néphrectomie première au stade métastatique avant instauration d'un traitement systémique. Dans cet essai, les patients ayant un cancer du rein d'emblée métastatique sont randomisés en deux groupes : néphrectomie puis sunitinib ou sunitinib seul. Il s'agit d'un essai de non-infériorité dont l'objectif principal est la survie globale (SG), et les objectifs secondaires sont l'étude de la réponse tumorale selon les critères *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST), la survie sans progression (SSP), la non-compliance aux traitements, la morbidité et la mortalité postopératoires, ainsi que la tolérance du traitement. L'essai est ouvert depuis mai 2009 et les inclusions sont en cours. L'essai prévoit d'inclure 1134 patients (dont 576 en France) avec une analyse finale estimée pour février 2015. L'essai SURTIME (EORTC 30073) évalue davantage la séquence optimale et la place de la néphrectomie avant ou après l'instauration d'un traitement systémique. Les patients sont randomisés en deux groupes : sunitinib puis chirurgie versus chirurgie puis sunitinib.

Chirurgie des métastases

La chirurgie de métastasectomie peut être proposée pour des patients bien sélectionnés après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire :

- soit d'emblée au moment du diagnostic en cas de métastase unique extirpable ;
- soit en cas de récidive métastatique en un site unique (notamment pulmonaire) avec un long intervalle sans récidive depuis la néphrectomie. Les études récentes, bien que rétrospectives et non randomisées, semblent en effet montrer un bénéfice en survie de la métastasectomie en cas de métastases pulmonaires métachrones après un délai d'au moins deux ans [46, 47] ;
- soit en cas de régression de lésions métastatiques sous traitement médical (réponse partielle). Il est alors licite de discuter une exérèse chirurgicale complète si elle est faisable et carcinologiquement satisfaisante [48]. Cette chirurgie n'est curative que si la totalité des sites métastatiques est également réséquée [24].

La chirurgie des métastases peut également être réalisée à visée palliative en cas de métastases menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (notamment métastases osseuses rachidiennes).

■ Traitement systémique (Fig. 2)

Si le cancer du rein est resté longtemps le parent pauvre sur le plan thérapeutique de l'oncologie, il est aujourd'hui l'une des entités les plus fournies en thérapies ciblées. Sept molécules ont été approuvées au cours des huit dernières années. La place longtemps prédominante et unique des cytokines n'est désormais réservée qu'à un sous-groupe spécifique de patients. Les molécules thérapeutiques se répartissent donc en deux grandes classes d'agents :

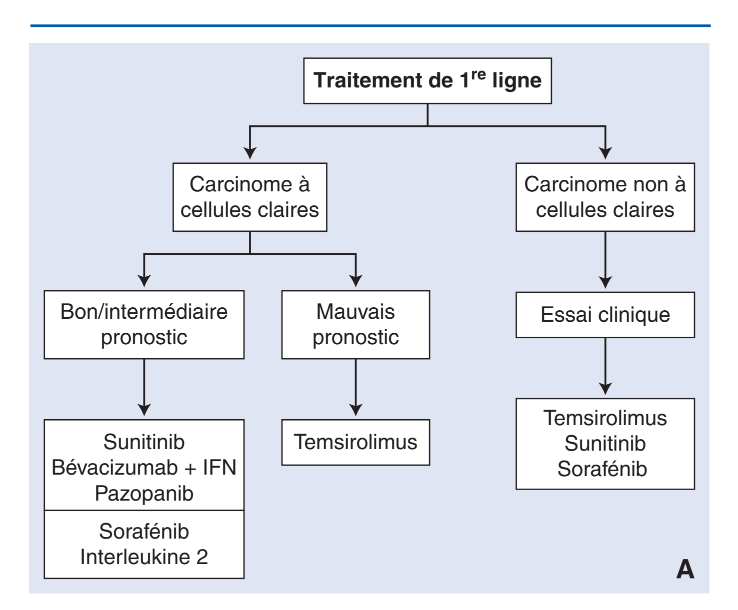
- les antiangiogéniques, ciblant le VEGF (bévacizumab) ou son récepteur (inhibiteurs de tyrosine kinase, au nombre de quatre : sunitinib, sorafénib, axitinib, pazopanib) ;
- et les inhibiteurs de mTOR interagissant avec mTORC1, au nombre de deux : évérolimus et temsirolimus.

Les principales molécules thérapeutiques et leur modalité d'administration sont présentées dans le Tableau 5.

Le traitement médical n'est à l'heure actuelle indiqué qu'en situation métastatique ou avancée, avec un objectif palliatif, et de type séquentiel. Les recommandations d'usage des agents prennent en compte :

- le type histologique ;
- le caractère naïf de tout traitement ou le type de traitement reçu auparavant (nombre de ligne(s) de traitement) ;
- le groupe pronostique selon la classification MSKCC pour le traitement de première ligne [42].

La majorité des progrès thérapeutiques a porté sur le sous-type histologique le plus fréquent, le carcinome à cellules claires. De moindre fréquence, les autres sous-types histologiques ont été sous-représentés dans les essais de phase III, et plus récemment ont fait l'objet d'essais dédiés de phase II, permettant la définition d'options thérapeutiques.



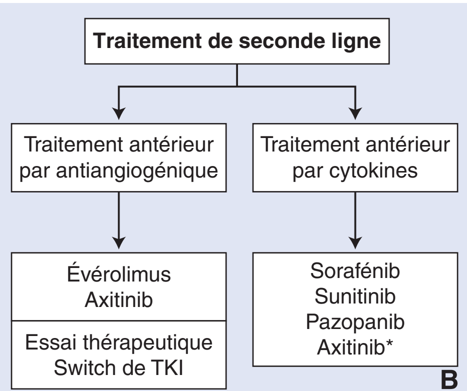


Figure 2. Arbre décisionnel. Prise en charge thérapeutique du cancer du rein métastatique (A, B). *Autorisation de mise sur le marché après le sunitinib. IFN : interféron ; TKI : inhibiteur de tyrosine kinase.

Carcinome à cellules claires

Traitement de première ligne (Tableau 6)

Patients de groupe pronostique favorable et intermédiaire

Traitements standard.

Sunitinib. Le sunitinib (Sutent®) est un inhibiteur de tyrosines kinases multicible, VEGF-R, PDGF-R, *stem cell growth factor* (c-KIT) et *Fms-like tyrosine kinase-3* (Flt-3). Le schéma d'administration du sunitinib est de 50 mg/j, per os, sept jours sur sept durant quatre semaines avec une pause de 14 jours. Il a démontré son efficacité dans le traitement du cancer du rein non prétraité en première ligne dans le cadre d'un essai de phase III randomisé et comparé au traitement de référence de l'époque : l'IFN [49]. L'IFN était administré à la posologie de neuf millions d'unités internationales (UI) en sous-cutanée trois fois par semaine. L'effectif a compris 750 patients au total et 375 patients par bras de traitement. L'objectif principal de l'étude portait sur l'allongement de la SSP, statistiquement significatif de cinq à onze mois ($p < 0{,}001$). Le taux de réponses était également significativement augmenté : 47 versus 12 % ($p < 0{,}001$). Il n'y a pas eu de différence significative en SG, respectivement de 26,4 mois et 21,8 mois dans les bras sunitinib et interféron ($p = 0{,}051$), avec un *cross-over* très fréquent des patients de chaque bras (31–32 %) [50]. Avec ces résultats, le sunitinib a été approuvé en 2006 et est devenu un standard de première ligne de traitement du cancer du rein. Les principaux effets indésirables, tous grades confondus ont compris : fatigue (51 % dont 7 %

Tableau 5.
Tableau récapitulatif des agents antiangiogéniques dans le cancer du rein métastatique.

Agent	DCI	Voie d'administration	Posologie	Particularité
Sutent®	Sunitinib	Per os	50 mg/j, 7 j/7, 4/6 semaines	À heure fixe
Avastin® + IFN	Bévacizumab	Intraveineuse Sous-cutanée	10 mg/kg/ 15 jours 9 millions UI × 3/semaine	Perfusion de 30 minutes
Torisel®	Temsirolimus	Intraveineuse	25 mg/semaine	20 minutes
Votrien® [a]	Pazopanib	Per os	800 mg/j	À distance des repas
Afinitor®	Évérolimus	Intraveineuse	10 mg/j	À heure fixe
Inlyta®	Axitinib	Per os	5 à 10 mg × 2/j	À heure fixe et à distance des repas
Nexavar®	Sorafénib	Per os	400 mg × 2/j, 7 j/7 continu	

DCI : dénomination commune internationale ; IFN : interféron.
[a] En attente d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Tableau 6.
Tableau récapitulatif des essais de phase III portant sur les traitements antiangiogéniques dans le cancer du rein métastatique.

Agents	Ligne de traitement	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Survie sans progression (mois)
Sunitinib versus IFN [49]	Première ligne	451 452	31 6	11 5
Bévacizumab + IFN versus placebo + IFN [52]	Première ligne	327 327	31 13	10,2 5,4
Bévacizumab + IFN versus placebo + IFN [53]	Première ligne	369 363	25,5 13,1	8,5 5,2
IFN versus temsirolimus versus IFN + temsirolimus [61]	Première ligne	207 209 210	7 9 11	1,9 1,9 3,7
Sorafénib versus placebo [65]	Deuxième ligne	451 452	10 2	5,5 2,8
Évérolimus versus placebo [63]	Deuxième ligne	272 138	1 0	4 1,9
Axitinib versus sorafénib [64]	Deuxième ligne	361 362	19,4 9,4	6,7 4,7
Pazopanib versus sunitinib [58]	Première ligne	557 553	31 25	8,4 9,5

IFN : interféron.

de grade 3), diarrhées (53 % dont 5 % de grade 3), vomissements (24 % dont 4 % de grade 3), HTA (24 % dont 8 % de grade 3) et syndrome palmoplantaire (20 % dont 5 % de grade 3). Le recours au sunitinib chez les personnes âgées de 70 ans et plus était associé à une bonne tolérance, avec cependant 80,9 % d'asthénie tous grades confondus, 61,8 % de mucites, et 58,8 % d'HTA [51].

Bévacizumab plus interféron. Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal ciblant le VEGF. Son efficacité a été démontrée dans diverses entités tumorales. Dans cette indication, Avastin® est administré par perfusion intraveineuse de 10 mg/kg toutes les deux semaines, combiné à l'IFN-α (trois millions d'UI × trois/semaine). Deux essais ont rapporté le bénéfice thérapeutique du bévacizumab combiné à l'IFN [52, 53]. Le premier essai randomisé de phase III a comparé l'IFN combiné à un placebo ou au bévacizumab chez 649 patients naïfs de tout traitement. La SSP a été significativement augmentée, 5,4 mois dans le bras IFN-placebo versus 10,2 mois dans le bras expérimental ($p < 0,0001$). Le taux de réponse a atteint 31 %, comparé à 13 % dans le bras contrôle ($p < 0,0001$). En analyse par sous-groupes, seuls les patients du groupe pronostics bon et intermédiaire profitaient du bévacizumab. Secondairement, il a été montré que le bénéfice en taux de réponse et en SSP était conservé malgré les réductions de doses d'IFN, fréquentes et nécessaires compte tenu du profil de tolérance [53]. Le second essai, CALGB 90206, a inclus 732 patients, randomisés entre bras combiné et IFN en monothérapie [54, 55]. La SSP a été significativement allongée par l'adjonction du bévacizumab, de 5,2 mois à 8,5 mois (*hazard ratio* [HR] : 0,71) ($p < 0,0001$). Les taux de réponse objective ont été significativement augmentés par l'adjonction du bévacizumab, de 13,1 % pour le bras monothérapie à 25,5 % pour le bras combinaison ($p < 0,0001$). La SG n'a pas été significativement allongée : 18,3 mois versus 17,4 mois ($p = 0,069$ après ajustement selon les facteurs de stratification). L'adjonction du bévacizumab s'est accompagnée d'une incidence accrue d'HTA (9 % de grade 3), d'anorexie (17 versus 8 % pour l'IFN seul), d'asthénie (35 versus 28 % pour IFN seul) et de protéinurie de grade 3–4 (13 % de grade 3).

Pazopanib. Le pazopanib (Votrient®) est un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) du VEGF-R, ayant une moindre affinité pour le PDGF-R. Cette spécificité est à l'origine d'un profil de toxicité qui diffère partiellement du sunitinib. Cette différence de tolérance a fait l'objet d'un essai concluant à la préférence du pazopanib par les patients (70 % en faveur du pazopanib, contre 22 % pour le sunitinib) et par les prescripteurs (PISCES) [56]. Son administration est de 800 mg/j en continu à distance des repas. Comparé initialement à un placebo chez 232 patients, le pazopanib a permis un allongement significatif de la SSP de 11,1 mois comparé à 2,8 mois ($p < 0,001$) [57]. Plus récemment, le pazopanib a été comparé au TKI de référence en première ligne stricte, le sunitinib. L'objectif de l'essai COMPARZ portait sur la démonstration d'une non-infériorité. Mille cent dix patients ont été randomisés (1/1). Selon les critères statistiques prédéfinis, le pazopanib s'est révélé non inférieur au sunitinib, sur le plan de la SSP : 8,4 mois versus 9,5 mois respectivement (HR : 1,047 ; IC 95 % : 0,898–1,220) [58]. Le profil de tolérance a été similaire d'un essai à l'autre, avec notamment une toxicité hépatique, par augmentation de la bilirubine (36 % tous grades confondus) ou par une cytolyse parfois sévère (60 % tous grades confondus), une HTA fréquente (46 % tous grades confondus, dont 15 % de grade 3), des diarrhées (63 % tous grades confondus, 9 % de grade 3), et 30 % de dépigmentation. Le pazopanib a été approuvé dans de nombreux pays (Food and Drug Administration [FDA] en 2009/European Medicines Agency [EMA] en 2010) et vient récemment d'être agréé en France.

Traitements optionnels.

Cytokines. Longtemps le traitement de référence du cancer du rein métastatique, l'immunothérapie, l'interleukine 2 (IL-2) en priorité, combinée ou non à l'IFN, ne fait plus partie des standards. L'IFN-α est supposé agir via une action immunomodulatrice ainsi qu'une activité antiproliférative et antiangiogénique. Administré à dix millions d'UI en sous-cutanée, trois fois par semaine, il conduit à un taux de réponse de 12 %, dont 2 % de réponse complète [59]. Le bénéfice thérapeutique a porté également sur la SG, avec une réduction du risque de mortalité de 28 % comparé au groupe contrôle sous médroxyprogestérone (HR : 0,72 ; IC 95 % : 0,55–0,94 ; $p = 0{,}017$), et un allongement de la survie médiane de 2,5 mois (8,5 versus six mois). Cependant, les effets indésirables fréquents, associant syndrome pseudogrippal, anorexie, syndrome dépressif, neutropénie, et thrombopénie notamment, peuvent compromettre la qualité de vie du patient. L'IL-2 est une glycoprotéine de type cytokine recombinante, qui agit par activation des lymphocytes T et des cellules « natural killers ». Le mode d'action reste cependant incomplètement élucidé. Le taux de réponse sous IL-2 est de 20 %, dont 5 % de réponse complète [60]. Longtemps utilisée par voie intraveineuse, l'administration de l'IL-2 s'accompagnait d'une toxicité difficile à gérer, associant : hypotension, rétention hydrique, troubles du rythme avec risque d'ischémie myocardique, œdème pulmonaire, dyspnée, syndrome grippal. Cet efficacité thérapeutique fait que l'IL-2 reste une option dans un sous-groupe particulier de patients jeunes, paucimétastatiques pulmonaires, de groupe pronostique favorable, et en bon état général [42].

Surveillance. La question d'une abstention initiale dans la mise en route du traitement, même si elle n'a pas fait, et ne peut faire l'objet d'essais randomisés, est de plus en plus abordée. Un consensus d'experts souligne l'importance d'envisager, en l'absence d'agressivité et dans les formes indolentes de la maladie, la possibilité d'une surveillance initiale rapprochée avant instauration de la première ligne.

Patients de groupe pronostique défavorable

Temsirolimus.

Le temsirolimus (Torisel®) est un inhibiteur de mTor. Développé en première ligne chez les patients de groupe pronostique défavorable. Son administration est intraveineuse par perfusion hebdomadaire, ambulatoire de 25 mg/j, sur une durée de 30 à 60 minutes. Son efficacité a été démontrée dans un essai de phase III, comprenant initialement trois bras de traitement temsirolimus seul, IFN seul, et IFN plus temsirolimus. Il s'agit de la seule molécule pour laquelle un bénéfice a été rapporté en SG (10,9 versus 7,3 versus 8,4 mois respectivement ; HR : 0,73 ; $p = 0{,}008$) en plus de la SSP (5,5 versus 3,1 versus 4,7 mois) [61]. Le taux de réponse reste faible, de 8,6 %. Le profil de toxicité a compris : mucite, éruptions cutanées à type de rash (47 % tous grades confondus, dont 4 % de grade 3–4), asthénie (51 %, dont 11 % de grade 3–4), anorexie (32 % tous grades confondus). Sur le plan biologique, la toxicité a été hématologique avec anémie (20 % de grade 3–4) et thrombopénie (14 %), ainsi que métabolique avec hyperglycémie (26 %) et hyperlipidémie (27 %). La survenue d'une toxicité spécifique pulmonaire de type pneumopathie interstitielle, plus rare mais parfois sévère, doit être dépistée, avec souvent une traduction seulement radiologique [62].

Autres options.

Le Sutent® est également une option valide dans le traitement de première intention de ce groupe de patients, au vu de ces résultats d'analyse en sous-groupes de l'essai princeps de phase III. La SSP dans le sous-groupe défavorable a été de quatre mois versus un mois dans le bras IFN [49].

Les soins palliatifs peuvent être envisagés d'emblée selon la présentation de la maladie, l'état général du patient, ses comorbidités notamment.

Traitement de seconde ligne (Tableau 6)

Seconde ligne après agent antiangiogénique

Évérolimus.

L'évérolimus (Afinitor®), ou RAD001, est le second agent de la famille des inhibiteurs de mTor. Il s'administre à la posologie de 10 mg/j, en continu par voie orale. Il a été comparé, en situation de seconde ligne et plus, à un placebo chez 410 patients ayant progressé après au moins une ligne d'antiangiogénique [63]. La SSP a été significativement allongée de 4,1 mois versus 1,9 mois ($p < 0{,}0001$). Le taux de réponse objective était faible (1 %), mais 63 % de stabilisation étaient rapportés. De nouveau, il n'y a pas eu de bénéfice rapporté en SG, mais une fois encore le *cross-over* était autorisé à la progression. Les toxicités les plus fréquemment rapportées étaient : mucites–stomatites (40 % tous grades confondus), rashes cutanés (25 % tous grades confondus) et asthénie (22 %). Plus rare (8 %) mais parfois sévère (3 % de grade 3), la survenue d'une pneumopathie interstitielle non infectieuse est un effet de classe, souvent diagnostiquée à un stade asymptomatique sur les contrôles radiologiques, qui justifie d'une prise en charge selon les recommandations nationales [62]. L'analyse par sous-groupes a montré un bénéfice thérapeutique dans l'ensemble des sous-groupes pronostiques. La molécule a donc été approuvée en 2009.

Axitinib.

L'axitinib (Inlyta®) est le dernier agent mis à disposition et remboursé en France depuis janvier 2013, en traitement de seconde intention après échec du sunitinib. Il s'agit d'un TKI de nouvelle génération, ayant une affinité beaucoup plus importante pour le récepteur, et puissant inhibiteur. Son schéma d'administration, par voie orale, comprend une prise d'un comprimé de 5 mg, deux fois par jour, à heures fixes et à distance des repas. Une des particularités de cet agent réside dans la possibilité d'une escalade de dose intra-patient par titration, guidée par la tolérance. Ainsi, les patients ne présentant pas d'effet indésirable de grade supérieur à 2, ni HTA durant la première période de 15 jours, peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie à 7 mg deux fois par jour, ainsi qu'ultérieurement dans les mêmes conditions (10 mg deux fois par jour). L'axitinib a démontré son efficacité en situation de seconde ligne après progression sous sunitinib, dans l'essai AXIS de phase III ayant inclus 723 patients randomisés entre axitinib et sorafénib (1/1) [64]. La SSP a été significativement allongée chez les patients traités par axitinib, de 6,7 versus 4,7 mois pour le sorafénib ($p < 0{,}0001$). Le profil de toxicité comprend chez plus de 30 % des patients traités par axitinib : HTA (40 % tous grades confondus), diarrhées (55 % tous grades confondus), fatigue (39 %), baisse d'appétit (34 %), nausées (32 %) et dysphonie (31 %).

Le choix entre évérolimus et axitinib ne peut reposer à l'heure actuelle sur des éléments pronostiques et prédictifs validés, faisant de chacune des molécules un standard en situation de seconde ligne. Le profil de tolérance sous traitement par sunitinib est un des arguments de choix de la molécule de seconde intention, compte tenu de l'absence de recouvrement du profil de toxicité entre sunitinib et évérolimus, exception faite de la toxicité muqueuse à type de mucite et gingivite.

Seconde ligne après cytokines

La première molécule ayant démontré un bénéfice thérapeutique a été le sorafénib (Nexavar®). Il s'agit d'un inhibiteur de l'activité kinase de plusieurs cibles moléculaires : VEGF-R, PDGF-R, c-KIT, Flt-3 et RAF-1. Son administration est orale et continue, à la dose de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour, prises espacées de 12 heures. Son efficacité a été testée dans le cadre d'un essai de phase III ayant porté sur 903 patients ayant reçu une première ligne de traitement par cytokines, et comparé à un placebo [65]. La SSP a été significativement doublée dans le bras expérimental, de 5,5 mois versus 2,8 mois dans le bras placebo (HR : 0,44 ; $p < 0{,}01$). La SG a été supérieure : 17,8 mois versus 15,2 mois, sans atteindre la significativité, objectif primaire de l'étude. L'étude TARGETs a néanmoins permis au sorafénib d'être approuvé en deuxième ligne dans le traitement du cancer du rein après échec d'un traitement par immunothérapie. Sur le plan des effets indésirables, ont été rapportés fréquemment : une toxicité cutanée, de type rash-desquamation et/ou syndrome mains–pieds (30 %, dont 6 % de grade 3–4), les diarrhées (43 %, dont 2 % de grade 3–4), les diarrhées (43 % tous grades confondus, dont 2 % de grade 3–4).

Carcinomes non à cellules claires

Si peu d'essais ont été réalisés de manière spécifique dans ces groupes histologiques, certains des essais de phase III sus-cités ont inclus des patients de ce groupe. Dans le cadre de l'essai comparant IFN et temsirolimus, 18 % des patients présentaient un carcinome non à cellules claires, de type tubulopapillaire pour 75 % d'entre eux [61]. Dans le cadre de l'analyse exploratoire du sous-groupe non à cellules claires de mauvais pronostic, le temsirolimus a démontré sa supériorité à l'IFN-α en SSP (HR : 0,38 ; $p < 0,05$) et SG (HR : 0,49 ; $p < 0,05$) [66].

Les résultats de deux essais de phase II spécifiques ont été présentés, portant respectivement sur le sunitinib et l'Afinitor® dans les carcinomes tubulopapillaires (essais SUPAP et RAPTOR) [67, 68]. Les deux molécules apparaissent comme des options raisonnables [42]. L'essai SUPAP a porté sur 62 patients inclus et traités par sunitinib. Les taux de réponse objective ont été de 13 % pour les carcinomes tubulopapillaires de type I et de 11 % pour les tubulopapillaires non de type I, avec respectivement 80 % et 67 % de non progression. La SSP a été de six mois pour les type I et de 5,5 mois pour les autres [68]. L'essai RAPTOR a inclus 71 patients, traités par évérolimus. La SSP médiane a été de 7,3 mois, avec 55 % des patients ne présentant pas de progression à six mois de traitement [67].

Place des associations

Il n'y a pas, à ce jour, d'indication à combiner les agents thérapeutiques développés [42]. L'ensemble des études de phases I et II, ayant testé les associations de deux antiangiogéniques ou celle d'un antiangiogénique avec un inhibiteur de mTOR, ont montré, malgré le caractère non chevauchant des toxicités de chaque agent, leur limite sur le plan des effets indésirables [69–72]. Ainsi, l'association sunitinib et bévacizumab s'est accompagnée d'un risque accru de toxicité de type anémie hémolytique par microangiopathie, hypertension sévère et leucoencéphalopathie [70]. Dans le cadre de l'essai TORAVA, comparant temsirolimus plus bévacizumab à sunitinib et à bévacizumab et IFN, 51 % des 88 patients du bras combinaison expérimentale ont interrompu le traitement pour une raison autre que la progression ; le taux d'événements secondaires sévères dans ce bras de traitement a atteint 44 %, avec 77 % de toxicité de grade 3 et plus.

Autres indications

Seul le caractère évolutif, métastatique ou avancé de la maladie peut faire poser l'indication d'un traitement systémique. L'intérêt dans la prévention d'une rechute en situation adjuvante post-néphrectomie de ces agents a été posé dans le cadre de trois essais, fermés désormais aux inclusions : STRAC (sunitinib versus placebo, un an), SORCE (sorafénib trois ans versus sorafénib un an-placebo deux ans versus placebo trois ans), PROTECT (pazopanib versus placebo un an). Les premiers résultats ne sont pas attendus avant 2015 [73–75].

Suivi sous traitement

À ce jour, le suivi d'efficacité des thérapies ciblées sur les cibles métastatiques doit se faire par scanner thoraco-abdominopelvien, selon un rythme de tous les deux à quatre mois [42]. L'évaluation selon les critères RECIST reste la méthode standard d'évaluation des réponses, stabilisation ou progression, malgré le caractère limité de cette méthode dans le cas particulier des thérapies ciblées [76]. Ces limites sont l'évaluation jugée parfois « simpliste » d'une réponse sur la mesure d'un seul axe de la cible, et l'absence d'information sur la structure de la tumeur, la nécrose pouvant s'accompagner d'une stricte stabilité, voire parfois d'une augmentation de taille de la cible. La place des techniques d'imagerie fonctionnelle, telle que l'échodoppler, la TDM fonctionnelle et l'IRM dynamique ne fait pas à ce jour partie des standards, même si leur utilité tend à se confirmer, en particulier pour une évaluation précoce de l'efficacité du traitement [77].

Conclusion

La prise en charge du cancer du rein métastatique s'inscrit désormais dans une stratégie multimodale et séquentielle, dont la pierre angulaire est l'instauration d'un traitement systémique reposant sur les nouvelles thérapies ciblées. Les traitements antiangiogéniques, ciblant le VEGF ou son récepteur, et les inhibiteurs de mTor sont les deux classes thérapeutiques utilisées en première et deuxième ligne de traitement, en tenant compte des recommandations en vigueur. Il n'y a pas à l'heure actuelle d'indication à des associations thérapeutiques. La place de la néphrectomie cytoréductrice au stade métastatique est devenue controversée et semble davantage s'inscrire dans une stratégie multimodale où la chirurgie des métastases doit également se discuter. L'avenir est désormais tourné vers l'identification de marqueurs moléculaires prédictifs de la réponse au traitement qui permettraient de choisir pour un patient donné le traitement optimal. En attendant cette médecine personnalisée, chaque cas est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire afin d'offrir les meilleures chances de survie aux patients atteints de cancer du rein métastatique.

> ### Points essentiels
>
> **Prise en charge du cancer du rein métastatique**
>
> - La classification pronostique du MSKCC est la plus adaptée pour définir les groupes pronostiques dans le cancer du rein métastatique.
> - La place de la néphrectomie cytoréductrice à l'ère des antiangiogéniques est actuellement en cours d'évaluation.
> - En première ligne de traitement, les molécules préconisées sont : le sunitinib, le pazopanib et le bévacizumab en association avec l'IFN.
> - En deuxième ligne, l'évérolimus et l'axitinib ont leur place après une première ligne de traitement antiangiogénique.
> - L'immunothérapie peut garder une place pour certains sous-groupes de patients.
> - L'évaluation de la réponse au traitement se fait en utilisant des critères radiologiques, dont les plus utilisés sont les critères RECIST.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;**34**:193–205.

[2] Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;**373**:1119–32.

[3] INCa. *Les cancers en France*. Édition 2013. Février 2014. www.lesdonnees.e-cancer.fr.

[4] Hill C, Doyon F, Mousannif A. *Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006*. Institut de veille sanitaire; 2009.

[5] Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;**7**:135–40.

[6] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;**58**:71–96.

[7] Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;**101**:949–58.

[8] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over

the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;**56**: 159–75.
[9] Eble J, Sauter G, Epstein JI. Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. In: World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2004.
[10] Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;**23**: 2763–71.
[11] Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 2003;**27**:750–61.
[12] Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007;**69**:230–5.
[13] Edeline J, Vigneau C, Patard JJ, Rioux-Leclercq N. Voies moléculaires dans le cancer du rein : de la biologie aux traitements de demain. *Bull Cancer* 2010;**97**:5–15.
[14] Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, Kaelin Jr WG. Tumour suppression by the human *von Hippel-Lindau* gene product. *Nat Med* 1995;**1**: 822–6.
[15] Foster K, Prowse A, van den Berg A, Fleming S, Hulsbeek MM, Crossey PA, et al. Somatic mutations of the *von Hippel-Lindau* disease tumour suppressor gene in non-familial clear cell renal carcinoma. *Hum Mol Genet* 1994;**3**:2169–73.
[16] Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzeska M, Conaway RC, Conaway JW. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;**97**:10430–5.
[17] Bardos JI, Ashcroft M. Hypoxia-inducible factor-1 and oncogenic signalling. *Bioessays* 2004;**26**:262–9.
[18] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;**9**:669–76.
[19] Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer* 2006;**6**:729–34.
[20] Everitt JI, Walker CL, Goldsworthy TW, Wolf DC. Altered expression of transforming growth factor-alpha: an early event in renal cell carcinoma development. *Mol Carcinog* 1997;**19**:213–9.
[21] Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997;**16**:68–73.
[22] Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, Kelsell D, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002;**30**:406–10.
[23] Khoo SK, Bradley M, Wong FK, Hedblad MA, Nordenskjold M, Teh BT. Birt-Hogg-Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. *Oncogene* 2001;**20**:5239–42.
[24] Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;**58**:398–406.
[25] Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, Rayford W, Lyne JC, Linehan WM. Renal cancer: preoperative evaluation with dual-phase three-dimensional MR angiography. *Radiology* 1997;**205**:767–71.
[26] Griffin N, Gore ME, Sohaib SA. Imaging in metastatic renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2007;**189**:360–70.
[27] Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, for the International Union Against Cancer (IUAC). *TNM classification of malignant tumors*. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
[28] Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;**6**:655–63.
[29] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;**5**:649–55.
[30] Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;**17**:2530–40.
[31] Ficarra V, Galfano A, Novara G, Iafrate M, Brunelli M, Secco S, et al. Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2008;**26**:115–25.
[32] Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, Crippa A, Leite KR, Lucon AM, et al. Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. *BJU Int* 2007;**100**:552–5.
[33] Yildiz E, Ayan S, Goze F, Gokce G, Gultekin EY. Relation of microvessel density with microvascular invasion, metastasis and prognosis in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2008;**101**:758–64.
[34] Tunuguntla HS, Jorda M. Diagnostic and prognostic molecular markers in renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;**179**:2096–102.
[35] Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;**27**:5794–9.
[36] Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;**22**:3316–22.
[37] Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, Novara G, Pea M, Cavalleri S, et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;**175**: 1235–9.
[38] Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;**97**:1663–71.
[39] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;**171**:1071–6.
[40] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;**345**:1655–9.
[41] Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;**358**:966–70.
[42] Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;**23**(Suppl. 7):vii65–71.
[43] Robertson CN, Linehan WM, Pass HI, Gomella LG, Haas GP, Berman A, et al. Preparative cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with adoptive immunotherapy with interleukin-2 or interleukin-2 plus lymphokine activated killer cells. *J Urol* 1990;**144**:614–7 [discussion 617–8].
[44] Edgren M, Lennernas B, Larsson A, Nilsson S. Serum concentrations of VEGF and b-FGF in renal cell, prostate and urinary bladder carcinomas. *Anticancer Res* 1999;**19**:869–73.
[45] Gatenby RA, Gawlinski ET, Tangen CM, Flanigan RC, Crawford ED. The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cancer after cytoreductive nephrectomy. *Cancer Res* 2002;**62**:5218–22.
[46] Albiges L, Oudard S, Negrier S, Caty A, Gravis G, Joly F, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;**30**:482–7.
[47] Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2011;**185**:439–44.
[48] Naito S, Yamamoto N, Takayama T, Muramoto M, Shinohara N, Nishiyama K, et al. Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: a cooperative group report of 1463 patients. *Eur Urol* 2010;**57**:317–25.
[49] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;**356**:115–24.
[50] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;**27**:3584–90.
[51] Brunello A, Basso U, Sacco C, Sava T, De Vivo R, Camerini A, et al. Safety and activity of sunitinib in elderly patients ($\geq$ 70 years) with metastatic renal cell carcinoma: a multicenter study. *Ann Oncol* 2013;**24**:336–42.
[52] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;**370**:2103–11.
[53] Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;**19**:1470–6.

[54] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;**28**:2137–43.

[55] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;**26**:5422–8.

[56] Escudier BJ, Porta C, Bono P. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)-PISCES study, NCT 01064310. In: *ASCO*. [abstract CRA4502; 2012].

[57] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;**28**:1061–8.

[58] Motzer RJ, Hutson TE, Reeves J. Randomized open-label phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): results of the COMPARZ trial. In: *ESMO*. [abstract LBA8; 2012].

[59] Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;**353**:14–7.

[60] McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;**23**:133–41.

[61] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;**356**:2271–81.

[62] Albiges L, Chamming's F, Duclos B, Stern M, Motzer RJ, Ravaud A, et al. Incidence and management of mTOR inhibitor-associated pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;**23**:1943–53.

[63] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;**372**:449–56.

[64] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;**378**:1931–9.

[65] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;**356**:125–34.

[66] Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;**26**:202–9.

[67] Escudier B, Bracarda S, Maroto JP, Szczylik C, Nathan P, Negrier S, et al. Open-label phase II trial of first-line everolimus monotherapy in patients with advanced papillary renal cell carcinoma: raptor interim analysis. In: *ESMO*. [abstract 798PD; 2012].

[68] Ravaud A, Oudard S, De Fromont M, Chevreau C, Gravis G, Zanetta S, et al. First line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP- a phase II study of the french genitor-urinary group (GETUG) and the group of early phase trials (GEP). In: *ESMO*. [abstract 797PD; 2012].

[69] Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, Steinberg SM, Jain L, Annunziata CM, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol* 2008;**26**:3709–14.

[70] Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, Hassoun H, Flombaum CD, Velasco S, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;**27**:1432–9.

[71] Molina AM, Feldman DR, Voss MH, Ginsberg MS, Baum MS, Brocks DR, et al. Phase 1 trial of everolimus plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2012;**118**:1868–76.

[72] Negrier S, Gravis G, Perol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;**12**:673–80.

[73] A clinical trial comparing efficacy and safety of sunitinib versus placebo for the treatment of patients at high risk of recurrent renal cell cancer (S-TRAC). http://clinicaltrials.gov/show/NCT00375674.

[74] A study to evaluate pazopanib as an adjuvant treatment for localized Renal Cell Carcinoma (RCC) (PROTECT). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01235962.

[75] Sorafenib in treating patients at risk of relapse after undergoing surgery to remove kidney cancer. http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00492258.

[76] Menu Y. Évaluation de la réponse tumorale aux thérapeutiques ciblées par l'imagerie : critères standards ou ciblés ? *Bull Cancer* 2007;**94**:F231–9.

[77] Lassau N, Lamuraglia M, Leclere J, Rouffiac V. Évaluation fonctionnelle et précoce des traitements en cancérologie : intérêt des produits de contraste ultrasonores. *J Radiol* 2004;**85**:704–12.

G. Pignot (geraldine.pignot@bct.aphp.fr).
Service d'urologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-XI, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France.

M. Gross-Goupil.
Service d'oncologie médicale, Hôpital Saint-André, Université de Bordeaux, 1, rue Jean-Burguet, 33000 Bordeaux, France.

J.-J. Patard.
Service d'urologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-XI, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Pignot G, Gross-Goupil M, Patard JJ. Prise en charge du cancer du rein métastatique. EMC - Urologie 2014;7(4):1-12 [Article 18-096-A-22].



Cancers du rein chez le dialysé et le transplanté

Y. Neuzillet, G. Ploussard

Les carcinomes à cellules rénales sont plus fréquemment et plus précocement diagnostiqués chez les insuffisants rénaux chroniques que dans la population générale. La dysplasie rénale multikystique acquise est associée à un risque accru de développement de carcinomes à cellules rénales dont la majorité ont des caractéristiques histologiques et cytogénétiques spécifiques incitant à les distinguer des autres sous-types histologiques. L'altération de l'immunosurveillance des cancers est favorisée par l'immunosuppression nécessaire à l'allotransplantation. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, le diagnostic des carcinomes à cellules rénales est plus fréquemment fortuit que dans la population générale. Les carcinomes tubulopapillaires sont plus fréquents que dans la population générale mais le carcinome à cellules claires demeure le type histologique le plus fréquemment diagnostiqué. Un diagnostic précoce des carcinomes à cellules rénales chez le patient insuffisant rénal chronique terminal est recommandé par la Haute Autorité de santé. En cas de carcinomes à cellules rénales chez le transplanté rénal, il est recommandé de diminuer au maximum les doses d'inhibiteur de la calcineurine, de remplacer l'azathioprine par le mycophénolate mofétil et d'introduire le sirolimus pour l'immunosuppression du patient.

Mots-clés : Cancer ; Rein ; Insuffisance rénale chronique ; Transplantation ; Immunosuppression

Plan

Introduction

Lors de la prise en charge multidisciplinaire des patients insuffisants rénaux chronique (IRC), l'urologue participe à l'évaluation préopératoire des patients candidats à une transplantation rénale, réalise la transplantation et assure son suivi chirurgical. Dans ce cadre, le diagnostic de tumeur rénale, qu'elle concerne les reins natifs ou le transplant, et sa prise en charge thérapeutique lui incombent légitimement mais requièrent des connaissances particulières liées à l'IRC et la transplantation rénale.

Volume 7 > n°2 > avril 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(14)63952-2

■ Cancer du rein natif chez le patient insuffisant rénal terminal en dialyse

Épidémiologie – facteurs de risque

Épidémiologie descriptive

L'incidence des cancers du rein dans la population générale est évaluée à 12,2 nouveaux cas annuels pour 100 000 hommes et 5,7 nouveaux cas annuels pour 100 000 femmes. Chez les patients IRC depuis plus de dix ans et au stade d'IRC terminale, l'incidence des cancers du rein est 18 fois supérieure [1]. La prévalence des carcinomes à cellules rénales (CCR) est ainsi évaluée entre 0,34 et 4,7 % [2, 3].

Facteurs de risque

Instabilité génétique associée à l'insuffisant rénal chronique

Les comparaisons de mesures de la stabilité génétique montre une plus grande fragilité du génome des patients IRC comparativement à la population sans IRC [4]. L'instabilité génétique est un marqueur indirect du risque individuel de cancer notamment favorisée par l'exposition aux radiations ionisantes dans le cadre d'examen d'imagerie. L'accumulation de toxine urémique, de produit d'oxydation des lipides et de composés carbonyles réactifs liée l'IRC est imputée pour expliquer cette instabilité génétique accrue dans la population IRC [5].

Dysplasie rénale multikystique acquise

La dysplasie rénale multikystique acquise (DRMA) est observée chez les patients IRC terminaux dialysés et/ou transplantés. Elle serait provoquée par l'augmentation chronique de l'urée. Elle peut exister avant le début de la dialyse. La prévalence de la DRMA et le volume des kystes est directement en rapport avec la durée de l'IRC terminale : elle est de 10 à 20 % après un à trois ans, 40 à 60 % à trois ans, et 90 % entre cinq et dix ans [6]. Le devenir de la DRMA après transplantation et l'influence de l'immunosupression ne sont pas clairement déterminés. Cependant, il semble que la DRMA régresse après transplantation [7].

La DMRA a été un facteur de risque discuté pour expliquer l'augmentation de fréquence des CCR. Kalble et al. ont montré que la prévalence du CCR est de 0,6 à 4 % en cas de DMRA du dialysé et du transplanté, ce qui correspond à un taux quatre à 100 fois supérieur à celui observé dans la population générale [6, 8]. Les travaux statistiques d'Heinz-Peer et d'Hoshida montrent que la DRMA est un facteur de risque indépendant de cancer du rein et certaines études montrent que les CCR tubulopapillaires sont plus fréquents chez les patients ayant une DRMA [9, 10].

La fréquence plus élevée de CCR chez les patients ayant une DRMA pourrait être en partie expliquée par le développement de CCR spécifiques chez ces patients. Cependant, la filiation oncogénétique entre la DMRA et le CCR n'est pas démontrée [11].

Anatomopathologie

Dans les publications antérieures à 2009, les CCR des reins natifs des IRC terminaux sont fréquemment classés comme appartenant au sous-type des carcinomes tubulopapillaires [3, 12–15]. Ensuite, les modifications de la classification anatomopathologiques des CCR introduisent les entités de CCR associés à la DRMA et de CCR papillaire à cellules claires [16].

Carcinome à cellules rénales associé à la dysplasie rénale multikystique acquise

L'étude anatomopathologique de Tickoo et al. distingue les CCR des patients IRC selon qu'ils sont associés, ou non, à la DRMA [11]. Les CCR associés à la DRMA sont caractérisés par une architecture microkystique, des cellules à cytoplasme éosinophile avec des anomalies nucléaires de grade III de Fuhrman et des cristaux d'oxalate de calcium intratumoraux. L'origine cellulaire provenant du tube contourné proximal de la tumeur est un facteur corrélé au dépôt de cristaux d'oxalate de calcium intratumoraux. L'origine cellulaire des CCR associés à la DRMA différerait donc de celle des carcinomes tubulopapillaires. Tickoo et al. montrent d'ailleurs que les CCR associés à la DRMA ont un profil cytogénétique différent de ceux des autres sous-types histologiques, notamment des carcinomes tubulopapillaires [11]. Néanmoins, les études plus récentes montrent que si les CCR associés à la DRMA sont génétiquement distants des carcinomes tubulopapillaires, ils le sont bien plus des CCR à cellules claires [17].

Carcinome à cellule rénale papillaire à cellules claires

Le carcinome papillaire à cellules claires présente des aspects histologiques rappelant les types tumoraux classiques, mais avec des associations particulières : cellules à cytoplasme clair (comme les carcinomes à cellules claires), de bas grade, disposées en une seule assise (comme les carcinomes papillaires de type 1), plutôt éosinophiles (comme dans les carcinomes papillaires de type 2) ; l'absence d'anomalies chromosomiques dans le carcinome papillaire à cellules claires ne permet pas de le rattacher à un des autres types tumoraux et conduit donc à son individualisation. Cette entité est initialement considérée comme étant une tumeur propre aux patients IRC ; cependant, plusieurs cas sont rapportés à ce jour de survenue de ces tumeurs chez des patients non insuffisants rénaux [16].

Diagnostic

Spécificités d'imagerie médicale

L'imagerie du cancer du rein natif chez le patient IRC peut être rendu difficile en raison d'une DRMA. En échographie, la détection des tumeurs est difficile en raison de la petite taille de ces reins atrophiques. Cependant, Terasawa et al. rapportent un taux de détection des tumeurs solides des reins natifs de 100 % avec une échographie réalisée par un radiologue expérimenté [18]. La performance de l'échographie est rapportée comme étant supérieure à celle de la tomodensitométrie abdominale [18, 19]. En tomodensitométrie, les lésions kystiques denses sont difficilement différentiables des lésions tumorales. Cependant, dans ces études publiées au début des années 1990, les appareils de tomodensitométrie ne possédaient qu'une barrette. Les nouveaux scanners multibarrettes permettent une étude en coupes fines et une analyse précise du rehaussement qui a amélioré les résultats [20]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) par sa résolution en contraste supérieure a pu apporter des éléments décisifs pour différencier les kystes denses des lésions tumorales solides [21].

Intérêt de la biopsie percutanée des tumeurs

L'objectif de la biopsie est de modifier la prise en charge du patient au travers du diagnostic histologique de bénignité/malignité qu'elle permet dans 85 % des cas [22]. Ainsi, l'intérêt de la biopsie percutanée des tumeurs rénales est établi pour la détermination du caractère primitif ou secondaire de la tumeur ou la certification du diagnostic de cancer dans des contextes de tumeur inextirpable, multimétastatique ou de comorbidité importante.

En complément des critères liés à l'âge du patient, à ses comorbidités et de ses possibilités d'accès à une transplantation rénale, la biopsie peut permettre de justifier la décision de surveillance, de traitement ablatif ou d'exérèse chirurgical [23].

Thérapeutique

Chirurgicale

Dans le cas du cancer des reins natifs, non métastatique, chez le patient IRC dialysé, le traitement de référence est la néphrectomie élargie. La surveillance ou la réalisation d'un traitement ablatif en fonction sont des options thérapeutiques chez les patients âgés et/ou présentant des comorbidités importantes et pour lesquels une transplantation rénale n'est pas envisagée.

La voie d'abord cœlioscopique est associée à la même survie actuarielle à cinq et dix ans que la voie d'abord conventionnelle. Quelle que soit la voie d'abord employée pour la néphrectomie élargie chez le patient IRC dialysé ou transplanté, la présence de comorbidité, fréquente dans cette population, est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité périopératoire [24].

Médicale

L'introduction des thérapeutiques ciblées dans la prise en charge du cancer du rein est présentée comme une révolution. Les traitements par inhibiteurs des tyrosines kinases (sorafénib, sunitinib et pazopanib), par anticorps monoclonal dirigé contre le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (bévacluzimab), et par inhibiteur de *mammalian target of rapamycin* (mTOR) (temsirolimus et évérolimus) prolongent la survie, sans progression, chez les patients avec un CCR à risque élevé ou métastatique [25]. Chez les patients IRC dialysés, la sécurité et l'efficacité des inhibiteurs des tyrosines kinases sont rapportées dans plusieurs petites séries de patients [26].

Pronostic

L'interprétation des données concernant le pronostic des CCR des IRC nécessite d'être replacée dans le contexte pronostique globalement défavorable des patients IRC. L'analyse d'un registre italien ayant inclus prospectivement 27 642 patients à l'initiation du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) entre janvier 2000 et décembre 2008 montre que le taux de survie global des patients IRC est globalement de 55,6 % à cinq ans. Cependant, la mortalité décrit un pic lors des trois premiers mois (21 décès/100 patient-années), est constante entre la première et la huitième année, puis augmente à nouveau à partir de la dixième année (environ dix décès/100 patient-années) [27]. Le diagnostic de CCR étant réalisé en moyenne vers la cinquième année après le début de l'IRC terminale, la mortalité compétitive au cancer doit être prise en considération : eu égard aux morbidités compétitives, la mortalité spécifique, faible, doit être comparée à la mortalité globale, élevée, lors des décisions thérapeutiques, notamment chez les patients âgés et/ou présentant des comorbidités importantes et pour lesquels une transplantation rénale n'est pas envisagée.

Prévention

Dépistage

Le diagnostic précoce des CCR chez le patient IRC terminal est préconisé eu égard à l'augmentation de l'incidence dans cette population et à l'amélioration du pronostic du CCR, en cas de diagnostic précoce [25]. La recherche d'un CCR par une échographie des reins natifs, complétée par une tomodensitométrie abdominale en cas d'anomalie, est justifiée chez les patients IRC ayant une DRMA dès leur inscription sur liste d'attente pour une transplantation rénale. En revanche, chez les patients en dialyse ayant moins de cinq à dix ans d'espérance de vie, Singanamala et al. suggèrent de ne pas réaliser d'imagerie sans point d'appel clinique [28].

L'Association française d'urologie recommande au minimum une échographie rénale bilatérale annuelle, complétée par une tomodensitométrie en cas d'anomalie évocatrice de tumeur [25]. L'attention du clinicien doit être attirée sur les doses élevées d'irradiation reçues par les patients IRC alors même que leur génome semble plus sensible aux lésions radio-induites [29]. Le rôle de l'IRM n'est pas établi dans cette indication du dépistage.

Néphrectomie prophylactique

Chez les patients IRC terminal, la préservation néphronique n'est pas prise en compte dans l'indication de néphrectomie élargie pour tumeur du rein natif. Pour Denton et al., chez le patient transplanté ayant une DRMA des reins natifs, la présence d'un kyste atypique est l'indication d'une néphrectomie élargie [8]. L'incidence augmentée des CCR chez l'IRC terminal justifie la néphrectomie précoce des reins natifs responsables de symptômes (hypertension artérielle [HTA], infection, douleur). En cas de CCR avéré d'un rein natif chez le transplanté, l'intérêt prophylactique de la binéphrectomie, qu'elle soit réalisée en un ou deux temps chirurgicaux, n'est pas démontrée [2].

■ Cas particulier du cancer du rein natif chez le patient insuffisant rénal terminal transplanté

Épidémiologie – facteurs de risque

Épidémiologie descriptive

La prévalence des CCR chez les patients transplantés rénaux est évaluée entre 0,34 et 4,7 % [2, 30].

À notre connaissance, 12 séries descriptives détaillées de CCR développés aux dépens des reins natifs chez les patients IRC transplantés rénaux ont été rapportées [3, 9, 10, 15, 31–38]. Le Tableau 1 compare les caractéristiques des CCR dans ces publications à celles dans la population générale [39]. L'étude de Moudouni et al. a actualisé la série de Doublet et al. publiée en 1997 [30].

Facteurs de risque

Outre les facteurs de risque commun aux patients IRC terminaux (voir supra), la cause principale des cancers qui se développent chez les patients transplantés est l'infection opportuniste chronique par des virus oncogènes. Après la transplantation rénale, les principaux cancers et les virus associés sont les désordres lymphoprolifératifs (*post-transplant lymphoproliferative disease* [PTLD]) dus au virus d'Epstein-Barr, le sarcome de Kaposi dû au herpès virus 8 (HHV-8) et le cancer de la peau dû au papillomavirus (HPV). Burnet et Thomas ont émis l'hypothèse que le système immunitaire est capable de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. L'existence de cette immunosurveillance est démontrée chez la souris. L'altération de l'immunosurveillance liée à l'immunosuppression chez les transplantés pourrait participer au développement local et métastatique des cancers [40]. Le type de médicaments utilisés pour le traitement d'induction et l'entretien de l'immunosuppression et la durée du traitement avec ces agents influencent l'incidence et le type de cancer qui se développe chez le transplanté rénal. La ciclosporine accélère le développement des cancers de la peau et des désordres lymphoprolifératifs. Des combinaisons immunosuppressives telles qu'un anticorps monoclonal contre le récepteur interleukine-2, tacrolimus et mycophénolate mofétil (MMF) sont associées à une élévation de l'incidence des cancers [41]. L'ampleur de l'immunosuppression influence également le risque de cancer, comme cela est montré par la relation entre le risque de cancer et les doses de ciclosporine [42]. Cependant, l'immunosuppression n'explique pas entièrement le lien causal entre les agents immunosuppresseurs et le cancer. La ciclosporine cause des augmentations significatives des métastases de carcinome chez des animaux de laboratoire constitutivement privés de système immunitaire [43]. En revanche, les inhibiteurs de mTOR (sirolimus/rapamycine et dérivés) ont une capacité à réduire l'apparition des tumeurs et faire régresser les tumeurs déjà existantes [44].

Considérés dans leur globalité, les cancers sont plus fréquents chez les patients transplantés rénaux que dans la population générale. London et al. ont montré que le risque de développer un cancer est de 40 % après 20 ans de transplantation rénale contre 6 % dans une population contrôle d'âge comparable [45]. La prévalence des cancers de novo augmente avec le temps après la transplantation. Avant transplantation, les risques de lymphome non hodgkinien (LNH), de sarcome de Kaposi, de cancer des lèvres, du côlon et de la thyroïde sont significativement augmentés chez les patients IRC [46]. En ce qui concerne les cancers du rein, Sassa et al. rapportent une incidence croissante des cancers du rein avec la durée de la dialyse [47]. Chez les transplantés rénaux, Israël Penn décrit une fréquence plus élevée par rapport à la population non transplantée [48].

Tableau 1.
Comparaison des caractéristiques des carcinomes à cellules rénales développés aux dépens des reins natifs chez les patients transplantés rénaux à ceux des séries rapportées et à la population générale.

	Nombre de cas	Âge au diagnostic (ans)	Taille tumorale moyenne (cm)	Grade de Fuhrman		Type cellulaire			Durée moyenne de dialyse (mois)	Délai Tx – diagnostic (mois)	Suivi (mois)	Retour en dialyse	Mortalité spécifique
				Bas grade (I à II)	Haut grade (III à IV)	Cellules claires	Tubulopapillaire	Chromophobe					
Population générale [15]		60	5,3	63 %	37 %	80 %	10 %	5 %					40 %
Heinz-Peer [9]	6	63 ± 8	4,7 ± 0,6	100 %	0 %	100 %	0 %	0 %	27 ± 15	45 ± 27	8,5		16 %
Hoshida [10]	22	42 (28–62)	2,0 (0,5–7)			59 %	36 %	5 %	43 (2–192)	50 (8–191)	42 (0–119)		23 %
Ianhez [31]	10	47 (25–75)	3,9 ± 2,3	60 %	40 %	60 %	30 %	10 %			24 (4–192)		20 %
Ishikawa [32]	10	45,2 ± 11		100 %	0 %	60 %	40 %	0 %	106 (44–182)	54,7 ± 67	55 (0–176)		0 %
Kliem [33]	12	43,9 (39–55)							33,5 (8–113)	75,8 (5–164)	21 (15–65)	17 %	33 %
Moudouni [34]	12	45,8 ± 13	2,0 ± 1,4	50 %	50 %	50 %	50 %	0 %	29 ± 21	127	42 (6–120)		10 %
Pope [35]	7	50	6,75	83 %	17 %	83 %				74,4			
Neuzillet [36]	12	49,1 ± 10	4,3 ± 3,2	54 %	46 %	58 %	25 %	17 %	24 ± 32	70 ± 49	48 (2–155)	0 %	8 %
Hora [12]	14	53,7 ± 10	3,8 ± 1,2	50 %	50 %	50 %	43 %	0 %	78 ± 54		14 (0–51)		8 %
Hajj [13] [a]	11	57,5 ± 6	1,8 ± 1,3	100 %	0 %	54 %	36 %	0 %	45,6 (1–180)	70,8 (1–132)			
Nouh [14]	34	56,9 ± 12	3,1 (0,7–9)			47 %	9 %	3 %	116,5 (1–390)		29,5 (1–149)		3 %
Neuzillet [52]	303	55,0 ± 12	3,7 ± 2,6	68 %	32 %	59 %	37 %	3 %	71 ± 64	65 ± 60	33 (1–299)		4 %
Klatte [37]	28	58,1 (32–81)	41,4 ± 21			54 %	43 %	3 %	115,2	67,2 (6–186)	80,4 (4–179)		4 %
Suson [38]	18	57 (38–76)				61 %	22 %	17 %					
Sheashaa [2]	12					75 %	17 %	8 %					
Lee Tx [15]	21	57 ± 11		81 %	19 %	57 %	29 %	14 %	54 ± 59	119 ± 74			
Lee Dial [15]	21	52 ± 11		73 %	27 %	64 %	27 %	9 %	124 ± 60				

[a] Série monocentrique de 89 néphrectomies de rein polykystique chez 79 patients ayant une polykystose rénale autosomique dominante.

Diagnostic

Chez le transplanté, le diagnostic de CCR est le plus fréquemment fortuit, à l'occasion d'un examen d'imagerie abdominale. Dans les séries publiées, le taux de diagnostic fortuit est de 75 à 100 % (Tableau 1). Ce taux, plus élevé que dans la population générale (où le diagnostic de CCR est fortuit dans 60 % des cas [39]), peut témoigner d'une surveillance radiologique plus régulière des patients transplantés. Dans les études publiées [3, 9, 10, 15, 31–38], aucune surveillance spécifique des voies excrétrices urinaires et des reins natifs des transplantés n'est réalisée. Cependant, les patients transplantés rénaux présentent plus fréquemment des indications de réalisation d'examen d'imagerie. Ekberg et al. ont montré que les symptômes gastro-intestinaux sont plus fréquents chez les patients transplantés rénaux que dans la population générale [49]. Ces symptômes causent la prescription plus fréquente d'examens d'imagerie abdominale. Par ailleurs, l'hypertension rénovasculaire est rapportée comme étant la cause la plus fréquente d'HTA secondaire corrigeable chez le patient IRC [50]. Le diagnostic étiologique de l'HTA est également pourvoyeur d'examen d'imagerie des reins natifs.

Thérapeutique

Chirurgicale

Dans le cas du cancer des reins natifs, non métastatique, chez le patient IRC transplanté, le traitement de référence est la néphrectomie élargie [25].

Dans les publications recensées [3, 9, 10, 15, 31–38], la surrénalectomie n'est pas indiquée de manière systématique en raison de la transplantation.

Médicale

Ces nouvelles thérapeutiques ciblées n'ont pas été spécifiquement testées chez les patients transplantés rénaux. Cependant, ni le mode d'action des inhibiteurs des tyrosines kinases, ni celui des anticorps anti-VEGF ne sont rapportés comme étant théoriquement incompatible avec la transplantation rénale ou l'immunosuppression [51]. Les inhibiteurs de mTOR ont une indication dans le traitement médical antirejet mais selon des modalités d'administration différentes et avec des concentrations cibles dans le sang total différentes.

Pronostic

Les études multicentriques des Comités de cancérologie et Comité transplantation – IRC de l'Association française d'urologie montrent que les CCR sont plus précoces et de meilleur pronostic chez les patients IRC transplantés que chez les IRC en dialyse, et que dans la population générale [3, 52]. La mortalité spécifique par CCR est de 0 à 33 % dans les études recensées [3, 9, 10, 15, 31–38], contre 40 % dans la population générale. Cette différence de pronostic est expliquée par plusieurs auteurs par la plus grande fréquence des diagnostics précoces des CCR chez les IRC. Toutefois, les données épidémiologiques montrent que, lors de la dernière décennie, le diagnostic de cancer du rein a tendance à être de plus en plus précoce également dans la population générale [53]. Ce biais devrait donc diminuer lors des comparaisons à venir.

Prévention

Les mesures de prévention et de dépistage sont les mêmes que celles présentées pour les patients IRC terminaux (voir supra).

Relations établies entre les immunosuppresseurs et les cancers urologiques

Corticoïdes

Les études concernant les corticoïdes démontrent qu'ils augmentent la résistance à l'apoptose dans les tumeurs solides et réduisent l'immunosurveillance par une réduction de l'expression des antigènes *human leukocyte antigen* (HLA) de classe I et l'inactivation des lympocytes T et B. Cependant, les propriétés procarcinogènes des corticoïdes dans les cas spécifiques des CCR chez les transplantés ne sont pas démontrées [54]. Cette démonstration est rendue impossible par l'association des corticoïdes à d'autres immunosuppresseurs.

Inhibiteurs de la calcineurine

Les données épidémiologiques démontrent que les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) ont un effet procarcinogène indépendant de leur effet immunosuppresseur. L'effet procarcinogène des inhibiteurs de la calcineurine est associé à l'augmentation de la production de *transforming growth factor* β-1 (TGF-β-1) qu'ils induisent [54]. Les inhibiteurs de la calcineurine augmentent la production de TGF-β-1 par les cellules cancéreuses et les cellules du microenvironnement tumoral. Or, les patients ayant un CCR ont une concentration plasmatique de TGF-β-1 plus élevée que celles des témoins. De plus, le TGF-β-1 est identifié comme étant un facteur de croissance des CCR et un stimulateur de la néoangiogenèse [55]. Cependant, aucune étude ne montre que l'augmentation de la production de TGF-β-1 induite par les inhibiteurs de la calcineurine a la même signification pronostique que l'augmentation constatée dans les cas de cancers urologiques, ce qui empêche de conclure à un lien direct de causalité.

L'étude de Wiesner ne montre pas de différence de l'incidence des cancers solides chez les transplantés hépatiques traités avec le tacrolimus par rapport à ceux traités avec la ciclosporine [56]. En revanche, une réduction de 30 % de cette incidence est rapportée chez les transplantés rénaux traités avec le tacrolimus. Aucune explication de cette différence n'est démontrée.

Inhibiteur de la mTOR

Après leur introduction dans le domaine de la transplantation comme traitement immunosuppresseur, plusieurs études démontrent l'effet anticarcinogène des inhibiteurs de mTOR. L'étude rétrospective de 33 249 patients du registre américain de l'United Network for Organ Sharing (UNOS) par Kauffman et al. montre une réduction du risque de cancer post-transplantation en cas de traitement immunosuppresseur d'entretien par inhibiteur de mTOR, avec en particulier une incidence de cancer solide de 0 % chez les patients recevant un inhibiteur de mTOR [57].

In vivo, le sirolimus inhibe la croissance tumorale en raison d'un effet antiangiogénique. Cet effet est expliqué par une interaction avec la voie de signalisation du VEGF. Le VEGF est identifié comme le principal médiateur de l'angiogenèse tumorale. Dans de nombreux modèles expérimentaux in vitro et in vivo, l'effet procarcinogène des inhibiteurs de la calcineurine est antagonisé par l'adjonction de sirolimus. Deux essais thérapeutiques randomisés comparant la ciclosporine et le sirolimus en association aux corticoïdes et à l'azathioprine (AZA) ou au mycophénolate mofétil montrent une réduction significative de l'incidence des cancers à deux ans après la transplantation dans les groupes de patients traités par sirolimus [58]. Campistol et al. montrent que l'utilisation du sirolimus en remplacement de la ciclosporine au troisième mois post-transplantation permet une réduction des cancers cutanés et des autres cancers solides à cinq ans après la transplantation [58]. La conversion du traitement immunosuppresseur utilisant un inhibiteur de mTOR chez les patients présentant une néoplasie est pratiquée avec succès.

Antiprolifératif

Les effets procarcinogènes de l'AZA sont démontrés [54]. Lors de la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'AZA a provoqué des erreurs du système de réparation de l'ADN, augmentant le risque de mutation. Le suivi des études antérieures à l'utilisation de la cyclosporine (CSA) où l'aziathioprine était utilisée apporte la preuve clinique de l'effet procarcinogène. Les patients traités par des faibles doses d'AZA associées à la ciclosporine et aux corticoïdes ont une incidence de cancers moindre que les patients traités par des doses habituelles d'AZA et de corticoïdes [59]. Cependant, aucune étude n'a été menée dans le cas spécifique des CCR.

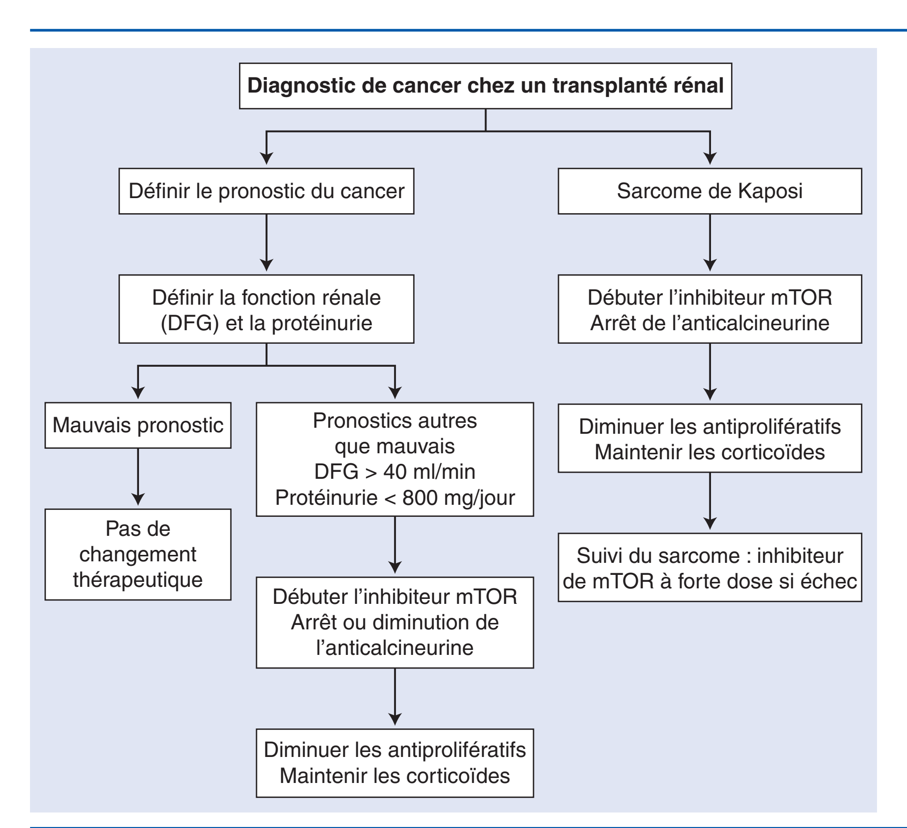


Figure 1. Arbre décisionnel. Recommandation concernant la conversion du traitement par inhibiteur de la calcineurine en un traitement par inhibiteur de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), en cas de cancer de novo chez le transplanté rénal, d'après Campistol et al. [67].

Les études in vitro concernant les effets pro- et anticarcinogènes du mycophénolate mofétil sont contradictoires. En revanche, les études épidémiologiques démontrent que l'utilisation du mycophénolate mofétil n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer [54]. Le risque de cancer est plus faible avec le MMF qu'avec l'AZA. De plus, le MMF diminue le risque de rejet aigu et chronique et la mortalité par rapport à l'AZA. Au total, le remplacement de l'AZA par le MMF peut être recommandé en cas de cancer chez le transplanté rénal.

Anticorps antilympocytaires

Un traitement d'induction utilisant certains anticorps antilympocytaires (muromonab-CD3 et thymoglobuline) est corrélé à un risque relatif plus important de LNH. Le mécanisme procarcinogène évoqué est le blocage des lymphocytes *natural killer* (LNK) [54]. Dans les CCR, les LNK sont mis en évidence en grand nombre dans l'infiltrat lymphocytaire tumoral et auraient un effet procarcinogène par l'induction d'une tolérance immunitaire périphérique. L'implication d'une inhibition des LNK n'est pas rapportée dans la cancérogenèse des CCR, n'est pas décrite, et aucune étude ne montre de relation entre le risque de cancer du rein et l'emploi des anticorps antilymphocytaires.

Conduite du traitement immunosuppresseur en cas de cancer urologique chez le transplanté rénal

Dans le cas général de cancer solide survenant après transplantation rénale, la progression locale et métastatique est accélérée par le traitement immunosuppresseur [60–63]. En prenant en compte ces études, plusieurs experts recommandent de réduire le traitement immunosuppresseur [54, 64]. Otley et al. montrent que les transplants rénaux des patients ayant des cancers cutanés ont pu supporter une diminution importante du traitement immunosuppresseur pendant une longue période, sans présenter de signe de rejet [65].

L'étude de Marcen et al. confirme que le risque de cancer est plus élevé lors d'un traitement par CSA que par AZA et montre que le risque de cancer est le plus élevé quand les deux médicaments sont prescrits en même temps [66].

L'efficacité des inhibiteurs de mTOR pour réduire la croissance tumorale étant prouvée par des études expérimentales et cliniques, plusieurs auteurs proposent leur introduction dans le traitement immunosuppresseur en cas de cancer de novo [53]. Deux stratégies thérapeutiques sont décrites par Campistol et coll. [67].

La première consiste à administrer un inhibiteur de mTOR aux doses auxquelles une activité antinéoplasique est rapportée (5–10 mg/j d'évérolimus). Ces doses sont supérieures à celles recommandées en transplantation (1,5–3 mg/j). La toxicité du traitement est supérieure. L'intérêt de telles doses, en dehors du cas des sarcomes de Kaposi, n'est pas prouvé [67].

La seconde stratégie consiste en la conversion d'un traitement par inhibiteur de la calcineurine en un traitement par inhibiteur de mTOR. Plusieurs études montrent qu'une telle conversion est réalisable chez le transplanté rénal sans détérioration de la fonction rénale. Une augmentation de la protéinurie est décrite dans un tiers des cas lors de cette conversion thérapeutique. Sahin et al. recommandent donc de ne pas effectuer cette conversion chez les patients présentant une néphropathie chronique d'allogreffe avancée et associée à une protéinurie supérieure à 800 mg/24 heures [68]. Cependant, selon les résultats de l'étude de Ruiz et al., l'augmentation de la protéinurie ne semble pas être causée par l'inhibiteur de mTOR mais uniquement corrélée au niveau de la protéinurie avant la conversion [69]. Campistol et al. recommandent une conversion rapide du traitement par inhibiteur de la calcineurine en un traitement par inhibiteur de mTOR (Fig. 1). Le risque de défaut de cicatrisation pariétale après chirurgie étant majoré par les inhibiteurs de mTOR et en cas d'obésité associée [70], les auteurs préconisent d'attendre l'obtention de la cicatrisation pariétale avant de débuter le traitement par inhibiteur de mTOR.

■ Cancer du rein transplanté

Épidémiologie – facteurs de risque

La prévalence des cancers rénaux sur transplant est évaluée entre 0,2 et 0,5 % [48, 71, 72]. Globalement, parmi la totalité des cancers du rein qui apparaissent chez les transplantés rénaux, 10 % se développent sur le rein transplanté, et 90 % sur les reins natifs.

La première grande série publiée suggérait que ces cancers du rein transplanté préexistaient sur le parenchyme du transplant

avant la greffe en raison de l'apparition rapide de la tumeur après transplantation [48]. Dans une série de plus de 10 000 donneurs, Wunderlich et al. identifiaient une tumeur du rein présente dans 0,3 % des cas avant la transplantation [73]. Le cancer était donc supposé venir du donneur [73, 74]. Cependant, la période entre greffe rénale et l'apparition du cancer varie de façon importante selon les séries, de 9 à 228 mois [75]. Une étude utilisant une analyse microsatellite décrit le premier cas de cancer du rein transplanté contenant des cellules tumorales provenant du receveur [76]. L'hypothèse de ses auteurs est celle d'une greffe de cellules circulantes du receveur dans le parenchyme du rein transplanté. Ainsi, à l'heure actuelle, les mécanismes de développement de ce cancer sur rein transplanté ne sont pas clairement déterminés mais les études récentes plaident en faveur d'une origine « receveur ».

Aucun facteur de risque de cancer sur rein transplanté n'est actuellement reconnu. En effet, peu de cas de cancer du rein transplanté sont rapportés dans la littérature. Moins de 150 cas sont décrits dans la littérature [22, 71], principalement au travers d'une étude rétrospective multicentrique du Comité de cancérologie et du Comité transplantation – IRC de l'Association française d'urologie [72].

Thérapeutique

Chirurgicale

Dans le cas du cancer sur transplant, le potentiel évolutif péjoratif des cancers chez les patients immunodéprimés conduit à proposer une transplantectomie comme traitement de référence. Cependant, la transplantectomie impose le traitement de suppléance par hémodialyse, dont il est montré qu'il est associé à un risque de diminution de l'espérance de vie [77]. Ainsi, l'apparition d'un cancer sur rein transplanté peut être considérée comme une indication impérative de chirurgie partielle ou de traitement conservateur du transplant [78]. Cette attitude conservatrice semble d'autant plus justifiée que la grande majorité des cancers sur rein transplanté sont localisé, de faible volume et de faible grade de Fuhrman, dans environ deux tiers des cas [22, 72]. Les premières études ont rapporté la présence de carcinomes papillaires dans 20 à 30 % des cas, un taux similaire à celui des cancers du reins du sujet non transplanté. Néanmoins, les études plus récentes rapportent en majorité une histologie de carcinomes papillaires (55–65 % des cas), suivie par les carcinomes à cellules claires, puis par les tumeurs mixtes (papillaires et cellules claires). Le risque de récidive locale est estimé à moins de 1 % [78]. Les traitements conservateurs par radiofréquence ou cryothérapie apparaissent comme des alternatives, avec de bons résultats fonctionnels et un taux modéré de retraitement ou de récidive locale [23]. Les données à long terme font cependant défaut.

Après transplantectomie, le temps avant nouvelle transplantation doit être discuté en fonction du pronostic pathologique de la tumeur et des caractéristiques du patient (immunologiques, comorbidités).

Médicale

En cas de traitement conservateur chirurgical ou percutané, le changement d'immunosuppresseur doit être discuté selon les mêmes modalités que celles discutées supra au paragraphe « Conduite du traitement immunosuppresseur en cas de cancer urologique chez le transplanté rénal ».

Prévention

Dépistage

Dans le cadre des CCR sur transplant, la plupart des cancers sont de petite taille, en majorité classés pT1, de découverte fortuite, sur les échographies Doppler régulières de suivi des patients transplantés. La Haute Autorité de santé recommande une échographie des reins natifs et du greffon chaque année.

■ Conclusion

L'incidence des CCR est augmentée dans la population des patients IRC, principalement du fait de la présence de facteurs de risque spécifique, au premier rang desquels la dysplasie rénale multikystique. La fréquence des différents sous-types histologiques de CCR diffère de celle observée dans la population générale, bien que les carcinomes à cellules claires demeurent les plus fréquents. Deux entités anatomopathologiques sont beaucoup plus fréquentes que dans la population générale : les CCR associés à la DRMA et les CCR papillaires à cellules claires. Du fait d'un diagnostic fortuit plus fréquent, et en dépit des difficultés d'analyse morphologique des reins chez les IRC terminaux, les CCR sont plus fréquemment diagnostiqués à un stade précoce. Leur pronostic, sensiblement meilleurs que celui des cancers survenant dans la population générale, est probablement lié à ce diagnostic précoce et confirme l'intérêt d'une surveillance régulière des reins natifs des patients IRC. Les arguments fondamentaux en faveur du rôle de l'immunosuppression dans la carcinogenèse et les données rétrospectives de suivi de cohorte traitée selon différents régimes immunosuppresseurs conduisent à des recommandations thérapeutiques de faible niveau de preuve.

“ *Points essentiels*

- L'incidence des carcinomes à cellules rénales est plus importante dans la population des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux, qu'ils soient dialysés ou transplantés.
- La dysplasie rénale multikystique, qui atteint plus de 90 % des patients après cinq ans d'insuffisance rénale chronique terminale, est un facteur de risque de cancer du rein natif.
- Les reins natifs des patients insuffisants rénaux chroniques doivent être régulièrement surveillés par échographie. L'examen échographique des petits reins atrophiques et fréquemment kystiques de ces patients est difficile.
- La chirurgie d'exérèse est le traitement de référence du carcinome à cellule rénale. Elle consiste en une néphrectomie élargie en cas d'atteinte d'un rein natif. L'atteinte du transplant, rein unique fonctionnel, justifie de recourir autant qu'il soit carcinologiquement possible aux traitements conservateurs.
- Le traitement immunosuppresseur doit être réévalué chez les patients atteints d'un carcinome à cellule rénale afin de réduire le risque carcinogène que certains médicaments induisent.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Hofmann JN, Schwartz K, Chow WH, Ruterbusch JJ, Shuch BM, Karami S, et al. The association between chronic renal failure and renal cell carcinoma may differ between black and white Americans. *Cancer Causes Control* 2013;**24**:167–74.

[2] Sheashaa HA, Rennke HG, Bakr MA, Abbas TM, Atta AF, Sangak A, et al. Impact of accidental discovery of renal cell carcinoma at time of renal transplantation on patient or graft survival. *Transplantation* 2011;**92**:1123–8.

[3] Gigante M, Neuzillet Y, Patard JJ, Tillou X, Thuret R, Branchereau J, et al. Renal cell carcinoma (RCC) arising in native kidneys of dialyzed and transplant patients : are they different entities? *BJU Int* 2012;**110**(11PtB):E570–3.

[4] Sandoval SB, Pastor S, Stoyanova E, Rodriguez-Ribera L, Garcia-Quispes WA, Coll E, et al. Genomic instability in chronic renal failure patients. *Environ Mol Mutagen* 2012;**53**:343–9.

[5] Schinzel R, Münch G, Heidland A, Sebekova K. Advanced glycation end products in end-stage renal disease and their removal. *Nephron* 2001;**87**:295–303.

[6] Kalble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M. European Association of Urology. EAU guidelines on renal transplantation. *Eur Urol* 2005;**47**:156–66.

[7] Ishikawa I, Hayama S, Morita K, Nakazawa T, Yokoyama H, Honda R, et al. Long-term natural history of acquired cystic disease of the kidney. *Ther Apher Dial* 2010;**14**:409–16.

[8] Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, Pascual M, Colvin RB, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation : a pathologic analysis. *Kidney Int* 2002;**61**: 2201–9.

[9] Heinz-Peer G, Schoder M, Rand T, Mayer G, Mostbeck GH. Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumors in native kidneys of renal transplant recipients : a prospective US study. *Radiology* 1995;**195**:667–71.

[10] Hoshida Y, Nakanishi H, Shin M, Satoh T, Hanai J, Aozasa K. Renal neoplasias in patients receiving dialysis and renal transplantation : clinico-pathological features and *p53* gene mutations. *Transplantation* 1999;**68**:385–90.

[11] Tickoo SK, Deperalta-Venturina MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease : an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006;**30**: 141–53.

[12] Hora M, Hes O, Reischig T, Urge T, Klecka J, Ferda J, et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc* 2008;**40**:3354–8.

[13] Hajj P, Ferlicot S, Massoud W, Awad A, Hammoudi Y, Charpentier B, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology* 2009;**74**:631–4.

[14] Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, Hayashida Y, Yano T, Minakuchi J, et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis. *BJU Int* 2010;**105**:620–7.

[15] Lee HH, Choi KH, Yang SC, Han WK. Renal cell carcinoma in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Korean J Urol* 2012;**53**:229–33.

[16] Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma : a distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008;**32**:1239–45.

[17] Inoue T, Matsuura K, Yoshimoto T, Nguyen LT, Tsukamoto Y, Nakada C, et al. Genomic profiling of renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease. *Cancer Sci* 2012;**103**:569–76.

[18] Sasagawa I, Terasawa Y, Ishizaki M, Takahashi H, Suzuki K, Imai K, et al. Comparison of ultrasonography, computerized tomography and angiography in dialysis patients with renal cell carcinoma. *Urol Int* 1992;**49**:206–10.

[19] Ferda J, Hora M, Hes O, Reischig T, Kreuzberg B, Mirka H, et al. Computed tomography of renal cell carcinoma in patients with terminal renal impairment. *Eur J Radiol* 2007;**63**:295–301.

[20] Coll DM, Smith RC. Update on radiological imaging of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;**99**:1217–22.

[21] Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008;**53**:1003–11.

[22] Ploussard G, Chambade D, Meria P, Gaudez F, Tariel E, Verine J, et al. Biopsy-confirmed de novo renal cell carcinoma (RCC) in renal grafts : a single-centre management experience in a 2396 recipient cohort. *BJU Int* 2012;**109**:195–9.

[23] Froger L, Neuzillet Y, Lebret T. Indications des traitements ablatifs dans le traitement du cancer du rein de la personne âgée. *Prog Urol* 2012;**22**:1004–9.

[24] Schmitges J, Trinh QD, Sun M, Hansen J, Bianchi M, Jeldres C, et al. Higher perioperative morbidity and in-hospital mortality in patients with end-stage renal disease undergoing nephrectomy for non-metastatic kidney cancer : a population-based analysis. *BJU Int* 2012;**110**:E183–90.

[25] Patard JJ, Baumert H, Corréas JM, Escudier B, Lang H, Long JA, et al. Recommandation en onco-urologie 2010 : cancer du rein. *Prog Urol* 2010;**20**:S319–39.

[26] Josephs D, Hutson TE, Cowey CL, Pickering LM, Larkin JM, Gore ME, et al. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis. *BJU Int* 2011;**108**:1279–83.

[27] Nordio M, Limido A, Maggiore U, Nichelatti M, Postorino M, Quintaliani G. Italian Dialysis and Transplantation Registry. Survival in patients treated by long-term dialysis compared with the general population. *Am J Kidney Dis* 2012;**59**:819–28.

[28] Singanamala S, Brewster UC. Should screening for acquired cystic disease and renal malignancy be undertaken in dialysis patients ? *Semin Dial* 2011;**24**:365–6.

[29] Coyle J, Kinsella S, McCarthy S, MacWilliams S, McLaughlin P, Eustace J, et al. Cumulative ionizing radiation exposure in patients with end stage kidney disease : a 6-year retrospective analysis. *Abdom Imaging* 2012;**37**:632–8.

[30] Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault P, Sraer JD. Renal cell carcinoma of native kidneys : prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 1997;**158**:42–4.

[31] Ianhez LE, Lucon M, Nahas WC, Sabbaga E, Saldanha LB, Lucon AM, et al. Renal cell carcinoma in renal transplant patients. *Urology* 2007;**69**:462–4.

[32] Ishikawa N, Tanabe K, Tokumoto T, Koga S, Okuda H, Nakawaza H, et al. Renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998;**30**:3156–8.

[33] Kliem V, Kolditz M, Behrend M, Ehlerding G, Pichlmayr R, Koch KM, et al. Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. *Clin Transplant* 1997;**11**:255–8.

[34] Moudouni SM, Lakmichi A, Tligui M, Rafii A, Tchala K, Haab F, et al. Renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *BJU Int* 2006;**98**:298–302.

[35] Pope J, Koch M, Bluth R. Renal cell carcinoma with end stage renal disease : a comparison of clinical significance in patients receiving hemodialysis and those with renal transplants. *Urology* 1994;**44**:497–501.

[36] Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C, et al. De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer* 2005;**103**:251–7.

[37] Klatte T, Seitz C, Waldert M, de Martino M, Kikic Z, Böhmig GA, et al. Features and outcomes of renal cell carcinoma of native kidneys in renal transplant recipients. *BJU Int* 2010;**105**:1260–5.

[38] Suson KD, Sausville JE, Sener A, Phelan MW. Native nephrectomy for renal cell carcinoma in transplant recipients. *Transplantation* 2011;**91**:1376–9.

[39] Coulange C, Rambeaud JJ. Cancer du rein de l'adulte. *Prog Urol* 1997;**7**:723–909.

[40] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting : from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;**3**:991–8.

[41] Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;**21**:852–8.

[42] Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence : randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998;**351**:623–8.

[43] Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Ciclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;**397**:530–4.

[44] Guba M, Von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis : involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;**8**:128–35.

[45] London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995;**346**:403–6.

[46] Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, Van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;**296**:2823–31.

[47] Sassa N, Hattori R, Tsuzuki T, Watarai Y, Fukatsu A, Katsuno S, et al. Renal cell carcinomas in haemodialysis patients: does haemodialysis duration influence pathological cell types and prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 2011;**26**:1677–82.

[48] Penn I. Occurrence of cancers in immunossuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl* 1998:147–58.

[49] Ekberg H, Kyllönen L, Madsen S, Grave G, Solbu D, Holdaas H. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms associated with impaired quality of life in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;**83**:282–9.

[50] Garovic V, Textor SC. Renovascular hypertension: current concepts. *Semin Nephrol* 2005;**25**:261–71.
[51] Stein MN, Flaherty KT. CCR Drug updates: sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;**13**: 3765–70.
[52] Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, Long JA, Gigante M, Paparel P, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol* 2011;**60**:366–73.
[53] Sun M, Thuret R, Abdollah F, Lughezzani G, Schmitges J, Tian Z, et al. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol* 2011;**59**:135–41.
[54] Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 2007;**67**:1167–98.
[55] Kim JH, Shariat SF, Kim IY, Menesses-Diaz A, Tokunaga H, Wheeler TM, et al. Predictive value of expression of transforming growth factor-beta(1) and its receptors in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 2001;**92**:1475–83.
[56] Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 1998;**66**:493–9.
[57] Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto Dw, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005;**80**:883–9.
[58] Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:581–9.
[59] Gaya SB, Rees AJ, Lechler RI, Williams G, Mason PD. Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation* 1995;**59**:1705–9.
[60] Yokoyama I, Carr B, Saitsu H, Iwatsuki S, Starzl TE. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 1991;**68**:2095–100.
[61] Moloney FJ, Kelly PO, Kay EW, Conlon P, Murphy GM. Maintenance versus reduction of immunosuppression in renal transplant recipients with aggressive squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2004;**30**:674–8.
[62] Barrett WL, First MR, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;**72**:2186–9.
[63] Buell JF, Papaconstantinou HT, Skalow B, Hanaway MJ, Alloway RR, Woodle ES. De novo colorectal cancer: five-year survival is markedly lower in transplant recipients compared with the general population. *Transplant Proc* 2005;**37**:960–1.
[64] Wu C, Shapiro R. Post-transplant malignancy: reducing the risk in kidney transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother* 2011;**12**:1719–29.
[65] Otley CC, Berg D, Ulrich C, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* 2006;**154**:395–400.
[66] Marcen R, Pascual J, Tato AM, Teruel JL, Villafruela JJ, Fernandez M, et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;**35**:1714–6.
[67] Campistol JM, Albanell J, Arns W, Boletis I, Dantal J, De Fijter JW, et al. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies – clinical guidance. *Nephrol Dial Transplant* 2007;**22**:i36–41.
[68] Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, Ergin H. Proteinuria after conversion to sirolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;**38**:3473–5.
[69] Ruiz JC, Diekmann F, Campistol JM, Sanchez-Fructuoso A, Rivera C, Oliver J, et al. Evolution of proteinuria after conversion from calcineurin inhibitors (CNI) to sirolimus (SRL) in renal transplant patients: a multicenter study. *Transplant Proc* 2005;**37**:3833–5.
[70] Dean PG, Lund WJ, Larson TS, Grim SA, Slover CM, Sankary H, et al. Risk factors for wound healing complications in sirolimus-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;**38**:3520–3.
[71] Barama A, St-Louis G, Nicolet V, Hadjeres R, Daloze P. Renal cell carcinoma in kidney allografts: a case series from a single center. *Am J Transplant* 2005;**5**:3015–8.
[72] Tillou X, Doerfler A, Collon S, Kleinclauss F, Patard JJ, Badet L, et al. De novo kidney graft tumors: results from a multicentric retrospective national study. *Am J Transplant* 2012;**12**:3308–15.
[73] Wunderlich H, Wilhelm S, Reichelt O, Zermann DH, Börner R, Schubert J. Renal cell carcinoma in renal graft recipients and donors: incidence and consequence. *Urol Int* 2001;**67**:24–7.
[74] Feldman JD, Jacobs SC. Late development of renal carcinoma in allograft kidney. *J Urol* 1992;**148**:395–7.
[75] Rotman S, Déruaz C, Venetz JP, Chaubert P, Benhattar J, Meuwly JY, et al. De novo concurrent papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in a kidney allograft: evidence of donor origin. *Hum Pathol* 2006;**37**:481–7.
[76] Boix R, Sanz C, Mora M, Quer A, Beyer K, Musulen E, et al. Primary renal cell carcinoma in a transplanted kidney: genetic evidence of recipient origin. *Transplantation* 2009;**87**:1057–61.
[77] Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2007;**49**:294–300.
[78] Chambade D, Meria P, Tariel E, Vérine J, De Kerviler E, Peraldi MN, et al. Nephron sparing surgery is a feasible and efficient treatment of T1a renal cell carcinoma in kidney transplant: a prospective series from a single center. *J Urol* 2008;**180**:2106–9.

Y. Neuzillet (y.neuzillet@hopital-foch.org).
Service d'urologie, Hôpital Foch, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), 92150 Suresnes, France.

G. Ploussard.
Service d'urologie, Hôpital Saint-Louis, Université Paris-Diderot (Paris 7), 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Neuzillet Y, Ploussard G. Cancers du rein chez le dialysé et le transplanté. EMC - Urologie 2014;7(2):1-9 [Article 18-096-A-24].



18-098-A-10

Tumeur de la voie excrétrice supérieure

T. Ghoneim, P. Colin, M. Rouprêt

*Les tumeurs de voies excrétrices supérieures (TVES) sont des tumeurs rares, représentant 5 à 10 % des carcinomes urothéliaux. L'incidence annuelle estimée dans les pays occidentaux est d'environ deux nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. L'histoire naturelle et les étiologies des TVES diffèrent légèrement de celles des cancers de la vessie. Par exemple, 60 % des TVES sont infiltrantes contre 15 % pour la vessie. Les TVES peuvent survenir après intoxication chronique à la phénacétine, à l'acide aristolochique (induisant la néphropathie aux herbes chinoises ou à la farine de blé dans les Balkans) ou dans le cadre de syndromes héréditaires comme le syndrome de Lynch (*hereditary non polyposis colonic cancer *[HNPCC]). Les facteurs indiquant une éventuelle tumeur s'inscrivant dans un syndrome de Lynch sont l'âge inférieur à 60 ans, des antécédents familiaux de cancer et un antécédent personnel d'autre cancer lié à un HNPCC (colorectal, endométre). Les TVES peuvent être classées en fonction de leur localisation : cavités pyélocalicielles et uretère. Outre le grade et le stade, la localisation semble jouer sur le pronostic et le traitement peut ainsi être adapté. Ainsi, la néphro-urétérectomie totale demeure le traitement de référence dans les lésions localisées, mais les traitements conservateurs endoscopiques ou par résection segmentaire peuvent éventuellement s'envisager dans certaines indications bien définies. Les recherches récentes font avancer les connaissances sur les TVES, et les données de recherche fondamentale, clinique, ainsi que les nouvelles options de traitement, permettent d'élargir l'arsenal thérapeutique.*

Mots-clés : Carcinome urothélial ; Voie excrétrice supérieure ; Néphrectomie ; Urétérectomie ; HNPCC ; Uretère ; Bassinet

Plan

Introduction

Les tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures (TVES) sont des tumeurs rares. Elles représentent 5 à 10 % des carcinomes urothéliaux. On estime à 7200 le nombre de nouveaux cas de tumeurs de l'uretère ou des cavités pyélocalicielles chaque année dans l'Union Européenne [1, 2]. Toutefois, l'incidence précise des tumeurs pyélocalicielles est probablement sous-estimée car celles-ci sont souvent inclues dans les séries de tumeurs rénales selon les études [2, 3].

L'âge moyen au diagnostic d'une TVES est d'environ 70 ans et l'incidence augmente avec l'âge [4]. Comme pour le cancer de la vessie, les hommes sont plus fréquemment atteints, même si le sex-ratio homme–femme est plus important pour le cancer de la vessie que pour les TVES (3/1 et 2/1, respectivement). Ces discordances reflètent probablement des différences d'exposition aux carcinogènes [5].

Facteurs de risque

Tabac et expositions professionnelles

L'inhalation de fumée de tabac contenant de nombreux carcinogènes (amines aromatiques, benzopyrène, diméthylbenzathracène) [6], augmente le risque relatif (RR) de développer une TVES de 2,5 à 7 fois par rapport à la population générale. Le nombre de cigarettes par jour et d'années de tabagisme font varier ce risque.

Certaines industries (teinture, textiles, caoutchouc, pétrochimiques, charbon, coke, goudron) produisent des carcinogènes chimiques (amines aromatiques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, composants organochlorés). Une exposition moyenne de sept ans est suffisante pour développer une TVES et l'intervalle entre la fin de l'exposition et l'apparition de la TVES peut aller jusqu'à 20 ans.

Néphropathie à l'acide aristolochique

La présence d'acide aristolochique dans certaines herbes (*Aristolochia fangchi* ou *Aristolochia clematis*) utilisées en médecine chinoise et aussi présentes dans les Balkans expliquent :

- la néphropathie aux herbes chinoises [7, 8] : lésions tubulaires proximales, fibrose rénale interstitielle, progression lente vers l'insuffisance rénale et prévalence élevée de TVES. Environ la moitié des patients atteints développent une tumeur urothéliale, dont 90 % sont une TVES ;
- la néphropathie endémique des Balkans [9], par le biais des farines de blé. Les TVES y ont une incidence 60 à 100 fois plus élevée que dans le reste du monde. Cette incidence diminue grâce aux changements technologiques des productions de farine [10, 11].

Maladie du pied noir

Le Sud-Ouest et le Nord-Est de Taiwan sont d'autres régions endémiques de TVES [8, 12]. La maladie du pied noir (*blackfoot disease*) est une vascularite causée par l'exposition chronique à l'arsenic présent dans l'eau des puits artésiens. Un lien entre les TVES et la maladie du pied noir est supposé. Cependant, la pollution à l'arsenic n'est pas présente dans le Nord-Est du pays et souvent les patients présentant une TVES dans le Sud-Ouest de Taiwan n'ont pas la maladie du pied noir. Le rôle de l'arsenic dans la carcinogenèse des TVES n'est probablement pas suffisant pour expliquer l'incidence plus élevée dans cette île.

Iatrogénie

Pendant 40 ans, la phénacétine a été largement utilisée comme antalgique, mais a été abandonnée depuis les années 1980 lorsque son potentiel carcinogène fut reconnu [13]. Dans de grandes études cas témoin, le risque de TVES chez les patients exposés à la phénacétine était 12,2 (6,8–22,2) fois plus élevé que pour la population générale [14]. La latence moyenne d'apparition de la TVES est de 22 ans après l'exposition ; ainsi, l'incidence des TVES liée à la phénacétine diminue.

L'exposition chronique à certaines agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide) et certains laxatifs semblent impliqués dans l'apparition des TVES, bien que seules de petites études aient signalé ces liens potentiels.

Inflammation chronique et autres facteurs endogènes

Les infections urinaires chroniques sont peut-être impliquées dans la carcinogenèse des TVES [8]. Le RR est de 1,5 à deux fois celui de la population générale. Par le biais de l'infection chronique, la présence de calculs dans les voies excrétrices urinaires peut favoriser la prolifération cancéreuse.

L'hypertension artérielle représente peut-être aussi un risque de TVES dont le mécanisme n'est pas clair, avec un RR de 1,3.

Prédispositions génétiques

Le syndrome *hereditary non polyposis colonic cancer* (HNPCC), cancer colorectal héréditaire sans polypose, ou syndrome de Lynch, est la prédisposition monogénique au cancer colorectal la plus fréquente, y associant un risque élevé de développer des TVES, ainsi que des cancers de l'endomètre, de l'ovaire, de l'intestin grêle, de l'estomac, hépatobiliaire, de la peau, ou du cerveau [15, 16]. En cas de suspicion d'une TVES héréditaire (notamment en cas de patient jeune, ou d'antécédent personnel ou familial de tumeur du spectre HNPCC), plusieurs tests sont utiles : analyse des instabilités microsatellites et recherche de perte d'expression protéinique en immunohistochimie. En cas d'anomalie confirmée, un séquençage de l'acide désoxyribonucléique (ADN) à la recherche de mutations spécifiques est recommandé [17]. La réalisation d'un dépistage pour les autres tumeurs (coloscopie, frottis endométrial, etc.) peut alors éventuellement s'avérer utile.

Antécédent de tumeur vésicale

Une récidive dans le haut appareil après une tumeur de la vessie est rare (2–5 %) [18]. Elle survient le plus souvent dans les trois ans après la cystectomie totale. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés tels la présence de carcinome in situ (CIS) dans la vessie, des antécédents de récidives vésicales et de cystectomie pour une tumeur non infiltrante mais avec envahissement de l'uretère distal sur la pièce opératoire [18].

Histoire naturelle

Carcinogenèse

Les altérations génétiques ou épigénétiques à l'origine des TVES sont de mieux en mieux établies [19–21]. Ceci modifie l'expression de gènes suppresseurs de tumeur ou d'oncogènes induisant la carcinogenèse. Les oncogènes les plus connus sont le *fibroblast growth factor receptor 3*, dont l'inactivation semble liée à un pronostic plus favorable [22], et le récepteur et le ligand *epidermal growth factor* (EGF), dont la surexpression présente dans 10 à 55 % des TVES semble associée à des stades et grades plus avancés.

Les gènes suppresseurs de tumeur codent des protéines impliquées dans l'inhibition de la croissance cellulaire, dans la protection de l'intégrité génomique ou des interactions intercellulaires [23, 24] : p53, qui favorise l'apoptose des cellules lorsque les altérations d'ADN ne sont pas réparable, ou encore RB1 et CDH1. Les mutations épigénétiques telles les méthylations des îlots CpG favorisent l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeur [20, 21].

L'instabilité génomique est révélée par l'instabilité microsatellitaire, elle-même définie par l'expansion ou la délétion d'un ou deux motifs de répétition de nucléotides. Elle est liée à la mutation d'un gène de réparation des mésappariements de l'ADN. Elle est dépistée par *polymerase chain reaction* sur l'ADN de tissus normaux ou cancéreux. Les instabilités microsatellitaires sont présentes dans presque toutes les TVES du syndrome HNPCC et dans 25 % des tumeurs sporadiques [23, 25].

Localisation tumorale et multifocalité

Les tumeurs pyélocalicielles (Fig. 1, 2) sont plus fréquentes que les lésions urétérales (Fig. 3). Au sein de l'uretère, les localisations distales sont plus fréquentes. Cependant, les TVES constituent une maladie panurothéliale sujette à la multifocalité (20 % des cas) et à la bilatéralité (1,6 à 3,1 % des cas). La multifocalité augmente avec certains facteurs de risque (telles la néphropathie à l'acide aristolochique, les récidives multiples de tumeurs de la vessie).

Les théories moléculaires mises en cause dans les tumeurs multifocales sont l'effet champ (*field effect theory*) suggérant une maladie de l'urothélium, ou la théorie de l'essaimage (*seed theory*) avec

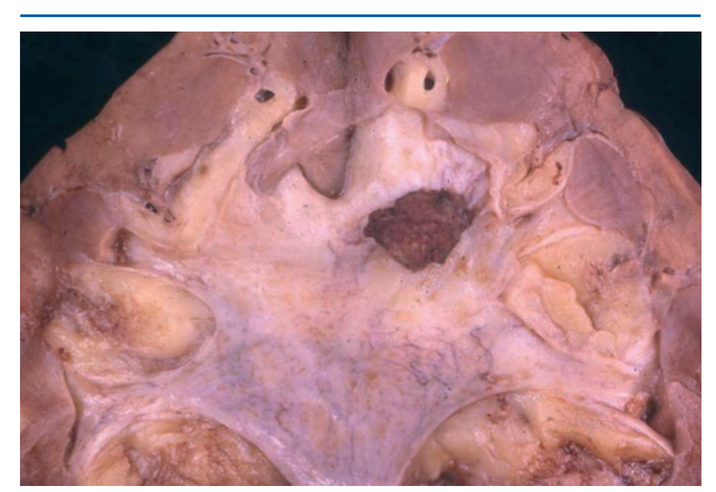


Figure 1. Tumeur non infiltrante des cavités pyélocalicielles.

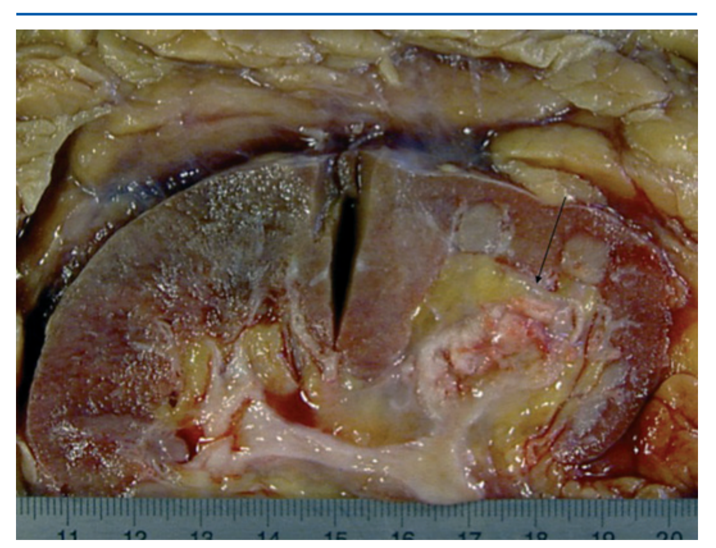


Figure 2. Tumeur des cavités pyélocalicielles avec infiltration débutante.

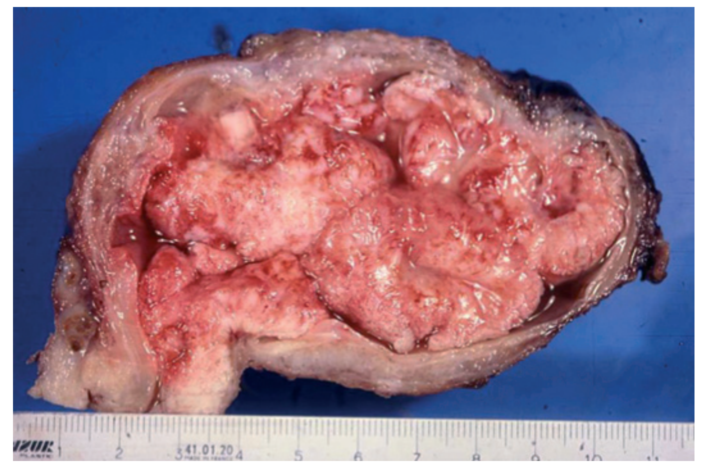


Figure 3. Tumeur obstructive de l'uretère.

l'expansion intraluminale ou intraépithéliale d'une seule cellule monoclonale. Certaines études moléculaires suggèrent que la plupart des tumeurs (70–80 %) sont plutôt monoclonales [20, 26].

L'association d'une TVES et d'un cancer de la vessie est bien décrite. Dans 17 % des cas, un cancer de la vessie est présent. Une récidive vésicale d'une TVES survient dans 22 à 47 % des patients [27–29]. Le site le plus fréquent de récidive est le méat urétéral ipsilatéral. Celle-ci survient le plus souvent dans les deux ans suivant la prise en charge de la TVES, mais à ce jour seule la multifocalité des lésions du haut appareil a été identifiée comme un facteur de risque [30].

Extension locale, régionale, lymphatique et métastatique

La couche musculaire entourant l'urothélium, barrière à l'extension tumorale, est plus fine dans les voies excrétrices supérieures que dans la vessie ; les tumeurs infiltrantes y sont donc plus fréquentes [19, 21]. De la même façon, les lésions de l'uretère ont un stade plus élevé que dans les cavités pyélocalicielles.

Le drainage lymphatique de la voie excrétrice supérieure dépend de la localisation, du grade et du stade de la tumeur :

- cavités pyélocalicielles par les ganglions hilaires, puis para- et rétrocaves à droite, et para-aortiques à gauche ;
- les ganglions para- et rétrocaves à droite et para-aortiques à gauche drainent les cavités pyélocalicielles, ainsi que l'uretère proximal ;
- les ganglions pelviens drainent l'uretère distal.

L'extension progresse ensuite vers le canal thoracique, le médiastin et les ganglions supraclaviculaires.

Les sites les plus fréquents de métastases à distance sont le squelette osseux (32 %), les poumons (25 %) et le foie (24 %) [31, 32]. Le grade tumoral, le stade et la présence d'un envahissement lymphovasculaire semblent être les plus prédictifs d'une dissémination métastatique [33].

■ Anatomopathologie

Les carcinomes urothéliaux représentent la grande majorité des TVES (95 %). Leur croissance est similaire à celle des carcinomes urothéliaux de la vessie et ainsi la plupart (plus de 85 %) sont des lésions exophytiques plutôt que des lésions planes de CIS [33, 34]. Les autres types histologiques sont le carcinome épidermoïde (0,7 à 7 % des TVES : en général des lésions uniques au sein des cavités pyélocalicielles et associées à une infection chronique ou un calcul) de pronostic défavorable, l'adénocarcinome (moins de 1 % des TVES ; trois types sont décrits : tubulovilleux, mucineux et le type papillaire non intestinal) et les carcinomes neuroendocrines (moins de 0,5 % des TVES comprenant les cancers à petites cellules, à grandes cellules et les lésion carcinoïdes). Ce dernier type est souvent associé à un composant urothélial.

Beaucoup plus rares, les tumeurs bénignes tels le polype fibroépithélial ou le neurofibrome, et les sarcomes (léiomyosarcome, rhabdomyosarcome, angiosarcome, etc.).

Les grades des TVES sont établis comme pour le cancer de la vessie, selon le système 1973 et 2004 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [33, 34]. La stadification se fait selon la classification Tumour Node Metastasis 2009 (TNM 2009) (Tableau 1) [35].

■ Facteurs pronostiques

Différents facteurs pronostiques ont été identifiés pour les TVES. Parmi ceux-ci, les plus importants semblent être le stade et le statut ganglionnaire [32, 36].

Facteurs inhérents au patient

L'âge au diagnostic semble être un facteur pronostique [4]. En général, les patients plus âgés ont un pronostic défavorable par rapport aux patients jeunes.

La plupart des études récentes tendent à insinuer que le sexe n'exerce pas d'influence sur le pronostic [5, 37].

Les comorbidités et l'état général sont importants pour le pronostic et pertinents dans le cadre des TVES étant donné que la population concernée est souvent âgée, tabagique et présentant des comorbidités. Deux échelles de performance ont été évaluées pour leur rôle pronostique dans les TVES :

Tableau 1.
Classification TNM 2009 des tumeurs de voies excrétrices supérieures.

T–Tumeur primitive
TX Tumeur primitive non évaluable
T0 Tumeur non retrouvée
Ta carcinome papillaire non invasif
Tis Carcinome in situ
T1 Tumeur envahissant le chorion
T2 Tumeur envahissant la musculeuse
T3 (Bassinet et calices) Tumeur dépassant la musculeuse envahissant la graisse péripyélique ou le parenchyme rénal
(Uretère) Tumeur dépassant la musculeuse envahissant la graisse périurétérale
T4 Tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse périrénale à travers le rein
N – Ganglions lymphatiques régionaux
NX Ganglions non évaluables
N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples
N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm
M – Métastases à distance
M0 Absence de métastase à distance
M1 Métastase(s) à distance

- le score de l'American Society of Anaesthesiology (ASA), qui prend en compte différents comorbidités ; il était corrélé au pronostic après traitement chirurgical [38] dans une étude multicentrique rétrospective de 554 patients ;
- le score Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG), évalué dans une autre étude rétrospective multicentrique incluant 427 patients, n'était pas associé avec la survie sans récidive ou avec la survie spécifique après traitement chirurgical [39].

Ainsi, un antécédent de tabagisme important ou non sevré confère un pronostic péjoratif ; de même les patients obèses ont un pronostic plus sombre [6, 40].

Stade et grade

Le stade tumoral est probablement le facteur pronostique le plus important pour les TVES [32, 36]. La différence est nette entre tumeurs non infiltrantes et infiltrantes. Les taux de survie spécifique du cancer à cinq ans sont de 90 %, 85 à 90 %, 70 à 80 %, 30 à 50 %, et 0 à 30 % pour les tumeurs Ta, pT1, pT2, pT3 et pT4 respectivement. Langner et al. ont montré que les cancers pT3a et pT3b avaient un pronostique similaire à celui pT2 et pT4 respectivement [41].

Le grade tumoral est aussi primordial pour appréhender le pronostic puisqu'un grade élevé serait associé à un pronostic défavorable [32, 36]. Jusqu'en 2004, la classification la plus utilisée était celle de l'OMS de 1973 qui distinguait trois grades (G1, G2 et G3) [42]. Plusieurs études ont confirmé le rôle prédictif indépendant de la classification à trois grades pour la prédiction de la survie [43–48]. En 2004, la classification de l'OMS distingue parmi les trois groupes de tumeurs non infiltrantes : les néoplasies urothéliales papillaires de faible potentiel de malignité, les carcinomes de bas grade et les carcinomes de haut grade [49]. Plusieurs études ont validé cette nouvelle classification [50–52]. En conclusion, le grade tumoral apparaît comme un facteur prédictif puissant du pronostic oncologique des patients avec TVES.

Localisation tumorale

Il est généralement admis que les TVES ont un pronostic plus défavorable que le cancer de la vessie. Ceci est peut être le reflet d'une plus grande proportion de tumeurs moins bien différenciées dans le haut appareil. De plus, les couches musculaires sont plus fines dans le haut appareil, notamment autour de l'uretère. D'après les études les plus récentes, la localisation initiale de la tumeur au sein du haut appareil (uretère versus cavités pyélocalicielles) est un facteur pronostique déterminant [53, 54]. Les lésions urétérales et multifocales ont ainsi un plus mauvais pronostic que les lésions pyélocalicielles [53, 55].

Envahissement lymphatique et/ou vasculaire

L'envahissement vasculaire et/ou lymphatique tumoral (EVT) est présent dans environ 20 % des TVES et constitue un facteur pronostique indépendant défavorable [31, 56, 57]. L'EVT est associé à un stade avancé, un grade élevé, une architecture sessile, au CIS concomittant, à la nécrose tumorale et à la présence de métastases ganglionnaires [31, 58]. Chronologiquement, l'EVT est un préalable au développement de métastases ganglionnaires.

L'envahissement ganglionnaire est également un facteur pronostique indépendant péjoratif [32, 59, 60]. La présence de métastases ganglionnaires est corrélée au stade tumoral, ainsi qu'au grade, et peut être classée de deux façons :
- binaire (oui ou non) ;
- extension (nombre, densité ou taille des adénopathies).

La survie spécifique à cinq ans est d'environ 30 % en cas d'adénopathies métastatiques. La densité ganglionnaire (*lymph node density* [LND]) est définie par le ratio : nombre de ganglions positifs/nombre total de ganglions prélevés [36, 41, 60]. Bolenz et al. ont classé les patients selon cette donnée, et établi qu'un seuil de LND supérieur à 30 % déterminait une survie spécifique et une survie sans récidive péjoratives [61, 62]. Toutefois, les limites anatomiques des curages ganglionnaires pour les TVES ne sont pas précisément définies. Ainsi, la LND varie avec la pratique chirurgicale, en plus des facteurs intrinsèques au cancer.

Autres facteurs anatomopathologiques

Le caractère sessile ou papillaire de la tumeur a éventuellement un rôle pronostique [60]. La plupart des études concluent que les lésions sessiles ont un plus mauvais pronostic, puisque cette architecture est corrélée à un stade infiltrant, un haut grade, un envahissement ganglionnaire et un EVT.

L'existence synchrone de CIS sur la pièce opératoire de néphro-urétérectomie est un facteur de risque de survie spécifique ou sans récidive diminuées [63]. À l'inverse, le CIS isolé sur la pièce opératoire a un bon pronostic, avec 90 % de survie spécifique à trois ans du traitement chirurgical.

La nécrose tumorale est observée dans différents types de cancer. C'est un reflet de la prolifération tumorale ; une croissance rapide entraînant une hypoxie localisée et une nécrose consécutive. Une étude multicentrique a déterminé le rôle pronostique défavorable sur la survie sans récidive ou spécifique du cancer, de la nécrose tumorale (nécrose extensive, c'est-à-dire concernant plus de 10 % de la masse tumorale) [64].

L'hydronéphrose préopératoire serait liée à un stade plus avancé et à un mauvais pronostic [65–67]. Les symptômes au diagnostic ne sont en revanche probablement pas liés à la survie spécifique, bien que les lésions avancées semblent plus symptomatiques que les tumeurs non infiltrantes.

Marqueurs moléculaires

De multiples marqueurs moléculaires ont été évalués dans les TVES [68]. Cependant, l'utilisation clinique de ces marqueurs n'est pas d'actualité, en raison du manque de puissance des études, la maladie étant rare et les séries limitées en nombre de patients. Dans l'ensemble, p53 est probablement corrélé à l'agressivité tumorale. Ki-67, EGFR, Bcl2 et survivine ont été étudiés et leur surexpression semble corrélée à l'agressivité tumorale ou à la survie [68, 69]. Quelques études rétrospectives limitées ont aussi évalué l'impact pronostique de marqueurs sanguins telles la protéine C-réactive ou la numération sanguine dont l'élévation indiquerait un pronostic plus sombre [70].

Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée de ces données trop limitées. L'instabilité microsatellitaire est un indicateur potentiel de survie globale (d'après une étude unicentrique), mais elle doit être évaluée de façon plus large [24].

Outils prédictifs des tumeurs de voies excrétrices supérieures

Plusieurs outils prédictifs ont été développé pour aider les cliniciens dans leur stratégie thérapeutiques [71, 72].

Deux modèles préopératoires prédictifs du stade tumoral ont été développés.

Margulis et al. ont développé un nomogramme utilisant les données préopératoires (grade tumoral, architecture et localisation) avec une précision de 76,6 % pour prédire le risque de cancer localement avancé [73].

Favaretto et al., en combinant l'imagerie préopératoire et les données de l'endoscopie (envahissement local, hydronéphrose en imagerie, lésions de haut grade et localisation tumorale en urétéroscopie), ont créé un outil prédictif d'une précision de 70 % pour déterminer le risque d'infiltration musculaire et de cancer localement avancé [74].

Il existe également trois nomogrammes pour prédire la survie spécifique après néphro-urétérectomie qui prennent en compte notamment l'âge du patient, le stade et le grade tumoral ainsi que le statut ganglionnaire [75–77].

■ Diagnostic

Présentation clinique

La plupart des TVES se manifestent par une hématurie micro- ou macroscopique (70–80 %) des patients. Les douleurs lombaires sont présentes dans 20 à 30 % des cas, ou parfois de véritables coliques néphrétiques dues au passage de caillots de sang ou de fragments tumoraux dans les voies excrétrices. La découverte fortuite lors d'une imagerie demandée pour d'autres raisons est aussi possible. Dans de rares cas (< 10 %), les tumeurs sont découvertes à un stade d'emblée avancé ou métastatique avec une anorexie, une perte de poids [43, 78].

Diagnostic radiologique

Le plus souvent, le diagnostic d'une TVES repose sur l'association d'une imagerie évocatrice, d'une preuve histologique de carcinome urothélial (cytologie ou biopsie) et de la visualisation directe de la lésion (en endoscopie).

L'urographie intraveineuse était l'examen de référence pour le diagnostic d'une TVES, mais l'uroscanner (uroTDM) l'a depuis supplantée [79–81]. La pyélographie rétrograde peut être réalisée durant la cystoscopie pour identifier les lésions lacunaires ou obstructives, et possède de bonnes sensibilité et spécificité (96–97 %). La cytologie urinaire peut être prélevée dans le même temps.

L'uroTDM est désormais la technique d'imagerie de référence pour les TVES étant donné son degré de précision élevé, permettant le diagnostic ainsi que la stadification de la tumeur [82–84]. Le protocole de l'uroTDM optimal est multiphasique :

- temps sans injection pour éliminer un calcul ;
- temps artériel : environ 1 minute après l'injection du produit de contraste, il permet d'identifier la perfusion artérielle ;
- temps veineux portal : quelques minutes après l'injection, il met en avant la prise de contraste intraorgane (exemple : néphrogramme rénal) ainsi que les tumeurs ;
- temps excrétoire : six à huit minutes après la perfusion, il est nécessaire à l'évaluation de l'urothélium et de la vidange urinaire.

La diurèse peut être induite par l'utilisation de furosémide ou une hydratation importante, permettant une opacification de la voie excrétrice entière, malgré le péristaltisme urétéral. Des reconstructions tridimensionnelles sont possibles par retraitement numérique de l'image avec les techniques *maximum intensity projection* (sélectionnant les pixels d'intensité maximale) et par reformatage (*multi-planar reformatted images*).

Avec l'uroTDM, les tumeurs urothéliales ont une densité tissulaire de 40 à 50 UH ; elles sont situées au sein de la voie excrétrice, sont isodenses au parenchyme rénal, ont une prise de contraste modérée (60–70 UH) et apparaissent comme des images lacunaires au temps excrétoire (Fig. 4, 5). Les diagnostics différentiels d'images lacunaires sont les calculs, les caillots de sang, la nécrose calicielle rénale, des agrégats fungiques (*fungus ball*) ou l'urétérite kystique. L'uroTDM permet aussi la stadification tumorale. Le carcinome urothélial rénal peut être difficile à distinguer d'un cancer rénal [85, 86]. Les arguments en faveurs d'une TVES sont la localisation plutôt centrale (au sein des cavités pyélocalicielles) et un antécédent d'une autre localisation de carcinome urothélial. Dans une méta-analyse, l'uroTDM avait une sensibilité et une spécifcité de 96 et 99 % respectivement [79–81].

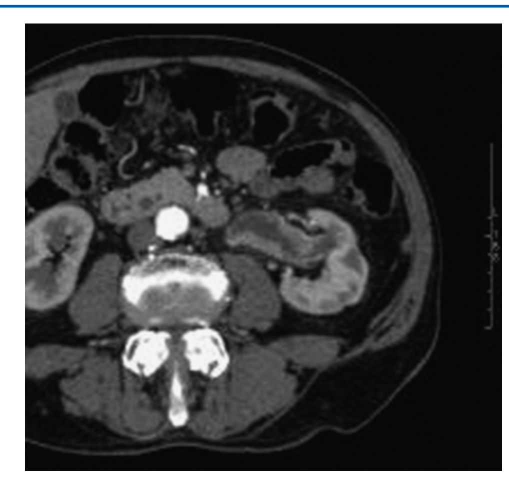


Figure 4. Urotomodensitométrie. Tumeur multifocale des voies excrétrices supérieures gauches (épaississement pariétal).

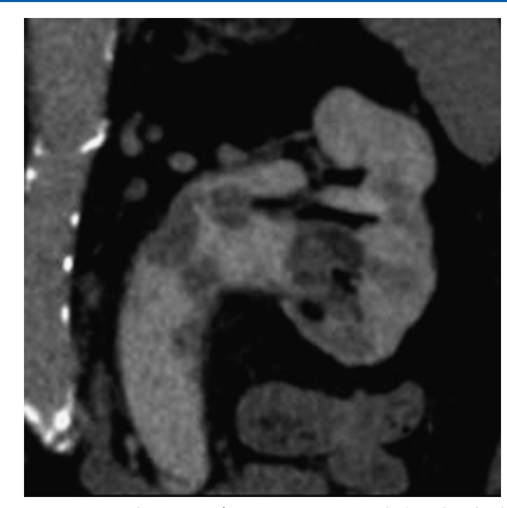


Figure 5. Urotomodensitométrie. Tumeur multifocale de l'uretère et des cavités pyélocalicielles.

L'uro-IRM peut être utilisée en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste [87]. Les TVES sont en isosignal au parenchyme rénal en pondération T_1 et en pondération T_2 ; l'utilisation de gadolinium est donc recommandée. L'injection de gadolinium est aussi contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min) en raison du risque de fibrose systémique néphrogénique.

Urétéroscopie

L'urétéroscopie est un outil fondamental pour le diagnostic des TVES (Fig. 6) et vient compléter (toujours ou au cas par cas) le diagnostic radiologique. Elle permet la visualisation directe des lésions et un prélèvement histologique de celles-ci, soit directement par biopsie, soit indirectement par cytologie urinaire [88–90]. Une biopsie peut prédire précisément le grade tumoral mais pas le stade, et reste limitée par la qualité médiocre du tissu prélevé. L'urétéroscopie souple est supérieure à l'urétéroscopie

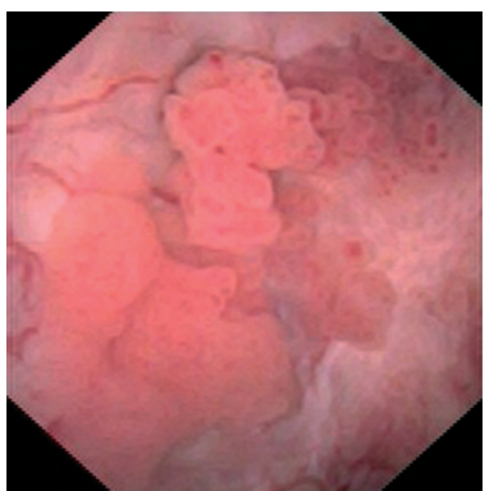


Figure 6. Urétéroscopie souple numérique : tumeur des cavités pyélocalicielles inférieures.

rigide pour les lésions pyélocalicielles et permet la visualisation individuelle de chaque calice (bien que les calices du groupe inférieur soient plus difficiles d'accès). De plus, l'urétéroscopie souple bénéficie de progrès technologiques constants : endoscopes plus fins, plus souples permettant l'exploration de plus de 95 % de la voie excrétrice, endoscopes numériques [91]. La biopsie doit être proposée systématiquement dans le bilan préopératoire à partir du moment où un traitement conservateur est envisagé.

Certains appareils numériques permettent l'exploitation de techniques comme le *narrow band imaging* ou le diagnostic photodynamique. Le *narrow band imaging* n'utilise qu'une partie du spectre de la lumière visible (entre 415 et 540 nm), permettant de mettre en contraste les vaisseaux et donc les tumeurs. Les premiers résultats concernant le *narrow band imaging* seraient une augmentation de détection d'environ 22 % [92]. La fluorescence des tissus normaux et pathologiques diffèrent après excitation par une lumière de longueur d'onde spécifique. À ce jour, peu d'études ont évalué le diagnostic photodynamique dans la voie excrétrice urinaire supérieure [92].

Une cystoscopie doit toujours être pratiquée pour éliminer une éventuelle lésion vésicale concomitante [1].

Cytologie urinaire

Des cellules urothéliales desquamées peuvent être obtenues après miction ou directement par prélèvement endoscopique. La spécificité de la cytologie pour le carcinome urothélial est élevée (> 90 %) mais sa sensibilité limitée (35–65 %), surtout pour les lésions de bas grade [93]. La cytologie sélective peut être prélevée directement dans l'uretère concerné. Si la cystoscopie est normale et qu'un CIS vésical est éliminé, une cytologie urinaire positive est fortement évocatrice d'une TVES. La cytologie peut être améliorée par la technique de fluorescence par hybridation in situ (FISH, Urovysion^{TM}). Celle-ci détecte les anomalies moléculaires des cellules à l'interphase cellulaire. La sensibilité varie entre 81 et 85 % (moins pour les lésions de bas grade) et sa spécificité est d'environ 97 % [94].

■ Traitement

Maladie localisée

Traitement chirurgical

Néphro-urétérectomie

Elle est le traitement de référence pour les TVES [1, 52, 95, 96]. Il s'agit de retirer la voie excrétrice supérieure entière, le rein, la graisse périrénale et une collerette de 2 cm sur la vessie (Fig. 7) tout en évitant une dissémination de cellules cancéreuses. La



Figure 7. Pièce de néphro-urétérectomie totale avec collerette vésicale.

technique est détaillée dans le chapitre du traité *Techniques chirurgicales d'urologie*. La voie ouverte reste la référence, mais l'essor de la chirurgie laparoscopique transforme peu à peu la pratique quotidienne ; les résultats oncologiques sont équivalents avec une morbidité moindre [1, 97]. Cependant, dans un essai prospectif randomisé comparant la voie ouverte et la laparoscopie, la voie ouverte semblait plus adaptée pour les lésions localement avancées (pT3) [98]. Le délai entre le diagnostic et le traitement chirurgical est important [99]. Un délai supérieur à trois mois pour les lésions infiltrantes est associé à une survie spécifique moins bonne.

Évidemment, la chirurgie laparoscopique doit être réalisée tout en respectant les mêmes règles carcinologiques qu'en voie ouverte. L'approche rétropéritonéale ou transpéritonéale est possible. Le problème principal est la gestion de l'uretère distal [100]. Les options de prise en charge sont :

- résection de l'orifice urétéral en endoscopie (cystoscopie), puis extraction de celle-ci à travers la paroi vésicale par voie haute (*pluck approach*) ;
- dissection extrapéritonéale et transvésicale de l'uretère distal ;
- combinaison d'une voie laparoscopique pour disséquer et « décrocher » le rein, et d'une voie ouverte pour la gestion de l'uretère distal et la collerette vésicale.

Le choix se fait selon l'expérience du chirurgien, sachant que la technique *pluck* est contre-indiquée si les lésions sont urétérales.

Curage ganglionnaire

Il doit être réalisé lorsqu'il est faisable [1, 61, 101]. Il permet à l'anatomopathologiste de préciser le stade de la maladie (et donc d'indiquer une éventuelle chimiothérapie) tout en réduisant la masse tumorale. Cependant, les limites anatomiques du curage restent à définir et dépendent de la localisation de la tumeur [56, 62].

Les bénéfices thérapeutiques du curage ganglionnaire ne sont pas évidents : Roscigno et al. ont conclu que les patients sans curage (pNx) avaient des taux de survie plus mauvais que les patients sans adénopathie métastatique (pN0) pour les cancers pT2-4 [61, 101]. Pourtant, Lughezzani et al. n'ont retrouvé aucun bénéfice à la réalisation du curage [59]. L'absence de standardisation des limites anatomiques de la dissection lymphatique explique probablement ces résultats contradictoires. Certains auteurs suggèrent que le nombre de ganglions retirés compte, huit ganglions étant le chiffre seuil pour améliorer significativement la survie [32].

Traitements conservateurs

Initialement réservés aux indications impératives (rein unique, lésions bilatérales, comorbidités majeures), les indications de traitement conservateur des TVES se sont étendues. Les situations idéales sont les cancers de faible grade, non infiltrants, uniques et de petite taille. Le choix de la technique dépend de l'expérience de l'opérateur et de la localisation tumorale. Un suivi rapproché est nécessaire dans les suites. La plupart des lésions récidivent de façon distale par rapport au cancer initial.

Urétérectomie segmentaire

Pour les tumeurs urétérales distales, une urétérectomie segmentaire peut être réalisée (avec vessie psoïque et anastomose urétérovésicale). Si la tumeur est dans l'uretère lombaire, une urétérectomie segmentaire avec anastomose urétéro-urétérale directe est envisageable. En cas de tumeur pyélocalicielle, des résections pyéliques ou calicielles partielles ont été décrites, mais sont techniquement difficiles et ont de mauvais résultats carcinologiques.

En général, les résultats carcinologiques d'une chirurgie segmentaire de l'uretère sont tout à fait acceptables lorsque les indications ont été respectées [95].

Traitement endoscopique

À ce jour, la plupart des traitements chirurgicaux des TVES consistaient en l'exérèse complète de l'organe. Mais des progrès récents en endoscopie ont permis la gestion endoluminale des tumeurs [102, 103]. Les urétéroscopes numériques fins permettent aujourd'hui un ciblage direct des tumeurs par laser. Ces améliorations techniques rendent la prise en charge des petites lésions uniques de bas grade similaire à celle des lésions urothéliales de la vessie. Bien que pour l'instant le traitement endoscopique soit réservé à des tumeurs sélectionnées dans des indications précises (patient avec un rein unique par exemple), il est fort probable que cette approche devienne un standard dans certaines situations optimales. L'accès endoscopique peut être transluminal (urétéroscopie) ou percutané, dépendant de la localisation tumorale et la technologie accessible [91, 104]. L'approche urétéroscopique est probablement la plus prometteuse. De petites lésions peuvent être retirées directement avec les pinces à biopsie ou vaporisées en utilisant un laser. Un cathéter urétéral est en général posé pour 24 à 48 heures après la résection. La localisation calicielle inférieure n'est en revanche pas adaptée à cette prise en charge et des lésions étendues risquent de nécessiter plusieurs traitements. Une résection complète est nécessaire. De rares cas de perforation urétérale ou de sténose postopératoire ont été décrits, mais ne semblent pas impacter le pronostic. Les urétéroscopes souples sont préférés aux rigides. L'approche percutanée est réservée aux lésions pyélocalicielles ou de l'uretère proximal, mais elle est progressivement remplacée par l'urétéroscopie souple de plus en plus performante.

Un risque théorique de dissémination de cellules cancéreuses existe mais n'a jamais véritablement été décrit.

D'après les recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU), les lésions accessibles au traitement endoscopique sont uniques, de petite taille, de bas grade (cytologie ou biopsie), sans signe d'infiltration en imagerie (uroTDM) et lorsque le traitement complet est envisageable.

La prise en charge des TVES est résumée dans le diagramme de la Figure 8.

Traitement adjuvant local

Les thérapies adjuvantes (BCG ou mitomycine C, instillés par voie percutanée ou par sonde urétérale) ont été évaluées après traitement endoscopique [105]. La difficulté de celles-ci consiste en un temps d'exposition suffisamment long de l'urothélium au produit. Aussi, la réalisation de traitements répétés, comme cela est généralement préconisé, est difficile à organiser. L'accès percutané à la voie excrétrice supérieure via une sonde de néphrostomie de gros calibre (10F) peut permettre les instillations répétées [105]. Une autre technique consisterait en une instillation endovésicale du patient en position de Trendelenbourg avec une endoprothèse en place dans la voie excrétrice concernée en espérant que le reflux permette au produit de rentrer en contact avec le lit tumoral. Une standardisation de ces instillations est aujourd'hui nécessaire.

Si les résultats de ces instillations sont encourageants pour le CIS isolé, il n'a pas encore été démontré d'efficacité certaine après traitement endoscopique de lésions Ta/T1.

Une étude prospective de 144 patients a prouvé qu'une dose unique de mitomycine en instillation intravésicale diminuait le risque de tumeur de la vessie dans l'année suivant la néphro-urétérectomie (niveau de preuve 2) [106].

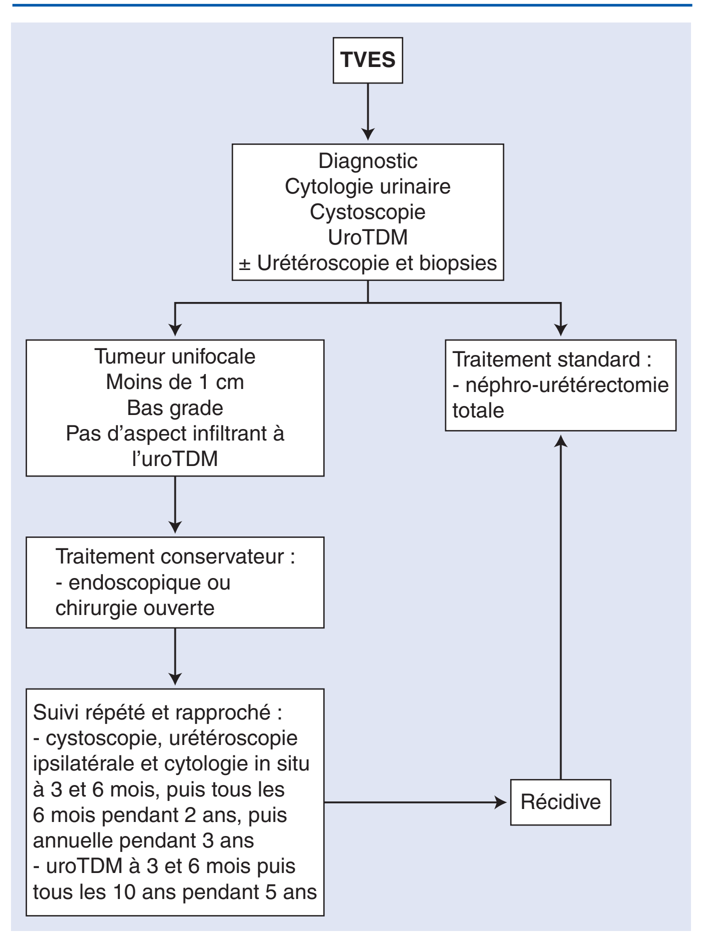


Figure 8. Arbre décisionnel. Thérapeutique des tumeurs de voies excrétrices supérieures (TVES). UroTDM : urotomodensitométrie.

Tumeurs de la voie excrétrice supérieure localement avancées/métastatiques

Néphro-urétérectomie totale

Elle n'est pas recommandée en situation métastatique mais peut être proposée dans une optique de prise en charge symptomatique pour diminuer la douleur ou d'autres symptômes locaux comme l'hématurie.

Chimiothérapie

Les protocoles de chimiothérapie sont les mêmes que pour les cancers de la vessie (gemcitabine et cisplatine étant les plus répandus).

Il n'existe que peu d'études – de faible niveau de preuve – concernant la chimiothérapie néoadjuvante pour les TVES, mais les résultats de celles-ci sont prometteurs, avec des taux de réponse complète entre 15 et 27 %. Ces résultats sont à confirmer par une étude prospective randomisée.

Concernant la chimiothérapie adjuvante, il n'y a que peu de preuve de son efficacité pour les TVES avancées [107, 108]. Les quelques résultats de chimiothérapie adjuvante proviennent d'études rétrospectives, de faible puissance, et il est donc difficile d'en tirer des conclusions. Pour les cancers localement avancés (> pT3) ou métastatiques, on observe probablement un gain en survie sans récidive mais pas en survie spécifique. Une étude prospective randomisée est nécessaire pour conclure sur l'efficacité et l'indication précise de la chimiothérapie adjuvante.

Il est probable qu'une partie des patients ayant reçu un traitement chirurgical (néphro-urétérectomie) et perdant donc la « moitié » de leurs néphrons soient ainsi privés de la possibilité d'une chimiothérapie adjuvante ; ces patients auraient pu être des candidats potentiels à une chimiothérapie néoadjuvante [109].

Radiothérapie

La radiothérapie adjuvante a un rôle limité pour les TVES, et sans influence sur le contrôle local ou la survie. Si réalisée, une association à une chimiothérapie est préconisée [110].

Surveillance

Le suivi consiste à surveiller une récidive au sein de la voie excrétrice ipsilatérale ou l'apparition de lésions carcinomateuses urothéliales dans la vessie (70 %) ou dans la voie excrétrice controlatérale (5 %).

Concernant les récidives de la tumeur initiale, celles-ci surviennent dans les deux ans après le traitement chirurgical par des récidives ganglionnaires locales ou à distance [1].

Concernant les récidives sur la voie excrétrice, des cystoscopies régulières sont recommandées ainsi qu'une imagerie par uroTDM régulière. Le rythme n'est pas clairement défini et variable en fonction des sociétés savantes de l'European Association of Urology [1] ou du CCAFU [111]. Après néphro-urétérectomie, il est recommandé de réaliser une cystoscopie ainsi qu'une cytologie urinaire à trois mois, puis de façon annuelle pendant cinq ans. L'uroTDM devrait être réalisé tous les ans pendant cinq ans pour les lésions superficielles, et tous les six mois pendant deux ans puis annuel pendant trois ans pour les lésions infiltrantes [1].

Le suivi est primordial après traitement conservateur. La cystoscopie, l'urétéroscopie ipsilatérale ainsi que la cytologie urinaire in situ doivent être réalisés à trois et six mois, puis tous les six mois pendant deux ans, puis de façon annuelle pendant trois ans. L'uroTDM doit être demandé à trois et six mois, puis tous les ans pendant cinq ans [1].

Conclusion

Les TVES sont des tumeurs rares dont les facteurs de risque et les types histologiques sont très similaires à ceux des tumeurs de la vessie. La prise en charge et la connaissance des caractéristiques moléculaires évoluent rapidement ces dernières années. Les patients porteurs de TVES profitent de ces avancées, avec notamment une prise en charge épargnant de plus en plus leur capital néphronique.

> " *Points essentiels*
>
> • Tumeurs rares dont les facteurs de risque diffèrent un peu de ceux des cancers de vessie.
> • Penser à un éventuel syndrome de Lynch chez le patient de moins de 60 ans et avec antécédents personnel ou familial de cancer lié à un HNPCC.
> • Les facteurs pronostiques les plus importants sont le stade et le grade tumoral ; le rôle pronostique de la localisation de la lésion, de la nécrose tumorale ou de l'envahissement lymphovasculaire semble moins évident.
> • La cytologie urinaire, la cystoscopie et l'uroTDM plus ou moins associés à l'urétéroscopie sont les examens diagnostiques de référence.
> • La néphro-urétérectomie totale est le traitement standard, mais les traitements conservateurs ont une place de plus en plus importante.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Roupret M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines on upper urinary tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol* 2013;**63**:1059–71.

[2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: Cancer J Clin* 2012;**62**:10–29.

[3] Siegel R, Desantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: Cancer J Clin* 2012;**62**:220–41.

[4] Shariat SF, Godoy G, Lotan Y, Droller M, Karakiewicz PI, Raman JD, et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 2010;**105**:1672–7.

[5] Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus L, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology* 2010;**75**:321–7.

[6] Rink M, Xylinas E, Margulis V, Cha EK, Ehdaie B, Raman JD, et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2013;**63**:1082–90.

[7] Lord GM, Tagore R, Cook T, Gower P, Pusey CD. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet* 1999;**354**:481–2.

[8] Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009;**104**:1436–40.

[9] Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int* 2008;**74**:158–69.

[10] Markovic N, Ignjatovic I, Cukuranovic R, Petrovic B, Kocic B, Stefanovic V. Decreasing incidence of urothelial cancer in a Balkan endemic nephropathy region in Serbia. A surgery based study from 1969 to 1998. *Pathol Biol* 2005;**53**:26–9.

[11] Grollman AP, Jelakovic B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. October 2006, Zagreb, Croatia. *J Am Soc Nephrol* 2007;**18**:2817–23.

[12] Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int* 2008;**102**:48–54.

[13] McCredie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA. Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 1983;**55**:220–4.

[14] McCredie M, Stewart JH, Day NE. Different roles for phenacetin and paracetamol in cancer of the kidney and renal pelvis. *Int J Cancer* 1993;**53**:245–9.

[15] Crockett DG, Wagner DG, Holmang S, Johansson SL, Lynch HT. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. *J Urol* 2011;**185**:1627–30.

[16] Roupret M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008;**54**:1226–36.

[17] Audenet F, Colin P, Yates DR, Ouzzane A, Pignot G, Long JA, et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patient-specific risk identification tool. *BJU Int* 2012;**110**(11PtB):E583–9.

[18] Yates DR, Catto JW. Distinct patterns and behaviour of urothelial carcinoma with respect to anatomical location: how molecular biomarkers can augment clinico-pathological predictors in upper urinary tract tumours. *World J Urol* 2013;**31**:21–9.

[19] Catto JW, Hartmann A, Stoehr R, Bolderson E, Rehman I, Rosario DJ, et al. Multifocal urothelial cancers with the mutator phenotype are of monoclonal origin and require panurothelial treatment for tumor clearance. *J Urol* 2006;**175**:2323–30.

[20] Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol* 2007;**177**:1715–20.

[21] van Oers JM, Zwarthoff EC, Rehman I, Azzouzi AR, Cussenot O, Meuth M, et al. FGFR3 mutations indicate better survival in invasive upper urinary tract and bladder tumours. *Eur Urol* 2009;**55**:650–7.

[22] Hafner C, Knuechel R, Zanardo L, Dietmaier W, Blaszyk H, Cheville J, et al. Evidence for oligoclonality and tumor spread by intraluminal seeding in multifocal urothelial carcinomas of the upper and lower urinary tract. *Oncogene* 2001;**20**:4910–5.

[23] Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, Hartmann A. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. *Int J Cancer* 2002;**101**:1–6.

[24] Rouppret M, Azzouzi AR, Cussenot O. Microsatellite instability and transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *BJU Int* 2005;**96**:489–92.
[25] Rouppret M, Fromont G, Azzouzi AR, Catto JW, Vallancien G, Hamdy FC, et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2005;**65**:1233–7.
[26] Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Gottardo F, Bouygues V, Galfano A, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008;**101**:1368–74.
[27] Xylinas E, Rink M, Margulis V, Karakiewicz P, Novara G, Shariat SF. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012;**61**:1069–70.
[28] Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Langner C. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006;**98**:1181–6.
[29] Azemar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Rouppret M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2011;**29**:130–6.
[30] Sanderson KM, Rouppret M. Upper urinary tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an update on the risk factors, surveillance regimens and treatments. *BJU Int* 2007;**100**:11–6.
[31] Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Mikami S, Lotan Y, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;**27**:612–8.
[32] Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Rouppret M, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012;**62**:100–14.
[33] Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;**28**:1545–52.
[34] Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, Michal M, Suster S. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 2006;**19**:494–503.
[35] Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. In: Urological tumours. Renal pelvis and ureter. New York: Wiley-Blackwell; 2009258–61.
[36] Verhoest G, Shariat SF, Chromecki TF, Raman JD, Margulis V, Novara G, et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World J Urol* 2011;**29**:495–501.
[37] Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, Fritsche HM, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011;**29**:481–6.
[38] Berod AA, Colin P, Yates DR, Ouzzane A, Audouin M, Adam E, et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. *BJU Int* 2012;**110**:E1035–40.
[39] Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, Chromecki TF, Ficarra V, Fritsche HM, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int* 2012;**109**:1155–61.
[40] Ehdaie B, Chromecki TF, Lee RK, Lotan Y, Margulis V, Karakiewicz PI, et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011;**186**:66–72.
[41] Shariat SF, Zigeuner R, Rink M, Margulis V, Hansen J, Kikuchi E, et al. Subclassification of pT3 urothelial carcinoma of the renal pelvicalyceal system is associated with recurrence-free and cancer-specific survival: proposal for a revision of the current TNM Classification. *Eur Urol* 2012;**62**:224–31.
[42] Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004;**45**:257–66.
[43] Inman BA, Tran VT, Fradet Y, Lacombe L. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer* 2009;**115**:2853–62.
[44] Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, Kawa G, Ogawa O, Habuchi T, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol* 2009;**55**:1397–407.
[45] Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Sun M, Shariat SF, Alasker A, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: a population-based study of 2299 patients. *Eur J Cancer* 2009;**45**:3291–7.
[46] Novara G, De Marco V, Gottardo F, Dalpiaz O, Bouygues V, Galfano A, et al. Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer* 2007;**110**:1715–22.
[47] Park J, Ha SH, Min GE, Song C, Hong B, Hong JH, et al. The protective role of renal parenchyma as a barrier to local tumor spread of upper tract transitional cell carcinoma and its impact on patient survival. *J Urol* 2009;**182**:894–9.
[48] Brown GA, Busby JE, Wood CG, Pisters LL, Dinney CP, Swanson DA, et al. Nephroureterectomy for treating upper urinary tract transitional cell carcinoma: Time to change the treatment paradigm? *BJU Int* 2006;**98**:1176–80.
[49] Sauter G, Algaba F, Amin MB, Busch C, Cheville JC, Gasser T, et al. Noninvasive urothelial neoplasias: WHO classification of noninvasive papillary urothelial tumors. In: Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn I, editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 110–23.
[50] Li CC, Chang TH, Wu WJ, Ke HL, Huang SP, Tsai PC, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. *Eur Urol* 2008;**54**:1127–34.
[51] Li WM, Li CC, Ke HL, Wu WJ, Huang CN, Huang CH. The prognostic predictors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy. *J Urol* 2009;**182**:451–8 [discussion 8].
[52] Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;**115**:1224–33.
[53] Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol* 2011;**60**:1258–65.
[54] Yafi FA, Novara G, Shariat SF, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int* 2012;**110**(2b):E7–13.
[55] Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Liberman D, Sun M, Lughezzani G, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2009;**182**:2177–81.
[56] Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, Iizuka J, Nakazawa H, Ito F, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int J Urol* 2010;**17**:848–54.
[57] Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, Walton TJ, Fritsche HM, Bastian PJ, et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol* 2010;**57**:1064–71.
[58] Fritsche HM, Novara G, Burger M, Gupta A, Matsumoto K, Kassouf W, et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2012;**30**:666–72.
[59] Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2010;**75**:118–24.
[60] Xylinas E, Rink M, Margulis V, Faison T, Comploj E, Novara G, et al. Prediction of true nodal status in patients with pathological lymph node negative upper tract urothelial carcinoma at radical nephroureterectomy. *J Urol* 2013;**189**:468–73.
[61] Roscigno M, Shariat SF, Freschi M, Margulis V, Karakiewizc P, Suardi N, et al. Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasion at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. *Urology* 2009;**74**:1070–4.
[62] Bolenz C, Shariat SF, Fernandez MI, Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz P, et al. Risk stratification of patients with nodal involvement in upper tract urothelial carcinoma: value of lymph-node density. *BJU Int* 2009;**103**:302–6.
[63] Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M, Piza P. Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2010;**106**:1319–23.

[64] Zigeuner R, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Weizer A, et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2010;**57**:575–81.

[65] Brien JC, Shariat SF, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010;**184**:69–73.

[66] Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M, et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2011;**185**:1621–6.

[67] Ng CK, Shariat SF, Lucas SM, Bagrodia A, Lotan Y, Scherr DS, et al. Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Urol Oncol* 2011;**29**:27–32.

[68] Eltz S, Comperat E, Cussenot O, Roupret M. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008;**102**:532–5.

[69] Izquierdo L, Mengual L, Gazquez C, Ingelmo-Torres M, Alcaraz A. Molecular characterization of upper urinary tract tumours. *BJU Int* 2010;**106**:868–72.

[70] Tanaka N, Kikuchi E, Shirotake S, Kanao K, Matsumoto K, Kobayashi H, et al. The predictive value of C-reactive protein for prognosis in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy: a multi-institutional study. *Eur Urol* 2014;**65**:227–34.

[71] Drouin SJ, Yates DR, Hupertan V, Cussenot O, Roupret M. A systematic review of the tools available for predicting survival and managing patients with urothelial carcinomas of the bladder and of the upper tract in a curative setting. *World J Urol* 2013;**31**:109–16.

[72] Xylinas E, Kluth L, Mangal S, Roupret M, Karakiewicz PI, Shariat SF. Predictive tools for clinical decision-making and counseling of patients with upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2013;**31**:31–6.

[73] Margulis V, Youssef RF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Wood CG, Zigeuner R, et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2010;**184**:453–8.

[74] Favaretto RL, Shariat SF, Savage C, Godoy G, Chade DC, Kaag M, et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2012;**109**:77–82.

[75] Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, Novara G, Chromecki TF, Scherr DS, et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2012;**61**:818–25.

[76] Yates DR, Hupertan V, Colin P, Ouzzane A, Descazeaud A, Long JA, et al. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. *Br J Cancer* 2012;**106**:1083–8.

[77] Roupret M, Hupertan V, Seisen T, Colin P, Xylinas E, Yates DR, et al. Prediction of cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized post-operative nomogram using decision curve analysis. *J Urol* 2014 Jan 21 [Epub ahead of print].

[78] Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2011;**29**:716–23.

[79] Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Quehenberger F, Tillich M. Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 2006;**16**:1244–52.

[80] Maheshwari E, O'Malley ME, Ghai S, Staunton M, Massey C. Split-bolus MDCT urography: upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria. *AJR Am J Roentgenol* 2010;**194**:453–8.

[81] Sudakoff GS, Dunn DP, Guralnick ML, Hellman RS, Eastwood D, See WA. Multidetector computerized tomography urography as the primary imaging modality for detecting urinary tract neoplasms in patients with asymptomatic hematuria. *J Urol* 2008;**179**:862–7.

[82] Cowan NC. CT urography for hematuria. *Nat Rev Urol* 2012;**9**:218–26.

[83] Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int* 2007;**99**:1363–70.

[84] Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008;**18**:4–17.

[85] Dillman JR, Caoili EM, Cohan RH, Ellis JH, Francis IR, Schipper MJ. Detection of upper tract urothelial neoplasms: sensitivity of axial, coronal reformatted, and curved-planar reformatted image-types utilizing 16-row multi-detector CT urography. *Abdom Imaging* 2008;**33**:707–16.

[86] Vrtiska TJ, Hartman RP, Kofler JM, Bruesewitz MR, King BF, McCollough CH. Spatial resolution and radiation dose of a 64-MDCT scanner compared with published CT urography protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2009;**192**:941–8.

[87] Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J Urol* 2010;**183**:1330–65.

[88] Clements T, Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. *J Endourol* 2012;**26**:398–402.

[89] Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Cortes JA, Bird V, Rodriguez S, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2013;**31**:1696–700.

[90] Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR, Larson BT, Thomas AA, Gong MC, et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology* 2011;**78**:82–6.

[91] Cornu JN, Roupret M, Carpentier X, Geavlete B, de Medina SG, Cussenot O, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World J Urol* 2010;**28**:151–6.

[92] Audenet F, Traxer O, Yates DR, Cussenot O, Roupret M. Potential role of photodynamic techniques combined with new generation flexible ureterorenoscopes and molecular markers for the management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *BJU Int* 2012;**109**:608–13 [discussion 613–4].

[93] Messer J, Shariat SF, Brien JC, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011;**108**:701–5.

[94] Chen AA, Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol* 2008;**22**:1371–4.

[95] Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Ravier E, Crouzet S, Ariane MM, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. *BJU Int* 2012;**110**:1134–41.

[96] Colin P, Ouzzane A, Yates DR, Francois A, Pignot G, Arvin-Berod A, et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol* 2012;**19**:3613–20.

[97] Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol* 2009;**56**:1–9.

[98] Ni S, Tao W, Chen Q, Liu L, Jiang H, Hu H, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2012;**61**:1142–53.

[99] Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, Remzi M, Isbarn H, Lotan Y, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int* 2010;**105**:812–7.

[100] Phe V, Cussenot O, Bitker MO, Roupret M. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int* 2011;**108**:130–8.

[101] Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, Lotan Y, Margulis V, Shariat SF, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *Eur Urol* 2011;**60**:776–83.

[102] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;**64**:639–53.

[103] Herrmann TR, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS. EAU guidelines on laser technologies. *Eur Urol* 2012;**61**:783–95.

[104] Roupret M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Chartier-Kastler E, Richard F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur Urol* 2007;**51**:709–13 [discussion 14].

[105] Audenet F, Traxer O, Bensalah K, Roupret M. Upper urinary tract instillations in the treatment of urothelial carcinomas: a review of technical constraints and outcomes. *World J Urol* 2013;**31**:45–52.
[106] O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011;**60**:703–10.
[107] Audenet F, Yates DR, Cussenot O, Roupret M. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol* 2013;**31**:407–13.
[108] Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, Ouzzane A, Khayat D, Dimopoulos MA, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 2011;**117**:5500–8.
[109] Birtle AJ, Lewis R, Johnson M, Hall E. Time to define an international standard of postoperative care for resected upper urinary tract transitional cell carcinoma (TCC) - opening of the peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (POUT) Trial. *BJU Int* 2012;**110**:919–21.
[110] Czito B, Zietman A, Kaufman D, Skowronski U, Shipley W. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004;**172**(4 Pt 1):1271–5.
[111] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations du CCAFU 2013 : tumeurs de la voie excrétrice supérieure. *Prog Urol* 2013;**23**(Suppl. 2):S126–32.

Pour en savoir plus

Roupret et al. European Guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2013 Update. *Eur Urol* pii:S0302-2838(13)00601-5.
NCCN Guidelines on Bladder Cancer/Upper GU tract tumors. Version 2.2012.
Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupret M, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 2012;**62**: 100–14.
Browne RF, Meehan CP, Colville J, Power R, Torreggiani WC. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2005;**25**:1609–27.
Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Audouin M, Cornu JN, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2012;**19**:301–8.
http://labs.fccc.edu/nomograms/nomogram.php?id=66&audience=1.

T. Ghoneim, Chef de clinique–Assistant.
Service d'urologie, Hôpital Foch, Faculté de médecine Paris-Île-de-France-Ouest, UVSQ, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France.

P. Colin.
Service d'urologie, Hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 1, place de Verdun, 59037 Lille cedex, France.

M. Rouprêt (morgan.roupret@psl.aphp.fr).
Service d'Urologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP–HP, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris 6, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Ghoneim T, Colin P, Rouprêt M. Tumeur de la voie excrétrice supérieure. EMC - Urologie 2014;7(4):1-11 [Article 18-098-A-10].



Kystes simples du rein : diagnostic et prise en charge

O. Belas, V. Elalouf, M. Peyromaure

Les affections kystiques du rein constituent une famille hétérogène. La plupart des kystes rénaux sont bénins, asymptomatiques et n'ont aucune répercussion sur la fonction rénale. Ces kystes dits « simples » ne relèvent en général d'aucun traitement. Parfois, ils sont symptomatiques ou ont un aspect atypique en imagerie faisant craindre un processus malin, une prise en charge chirurgicale étant alors justifiée. Les autres affections kystiques du rein entrent dans un cadre nosologique particulier. Souvent d'origine génétique, elles peuvent alors être associées à d'autres malformations et avoir un retentissement sur la fonction rénale.

Mots-clés : Kyste ; Rein ; Polykystose ; Maladies héréditaires ; Syndromes malformatifs

Plan

Introduction

Le kyste simple du rein est défini comme une lésion parenchymateuse non tumorale, dont l'enveloppe, fine et tapissée d'un épithélium, renferme un contenu purement liquidien. Cette définition du kyste simple ou « kyste solitaire » du rein exclut de nombreuses affections kystiques du parenchyme rénal, qu'elles soient dysplasiques (dysplasie multikystique), héréditaires (maladie polykystique, maladie kystique de la médullaire, syndromes malformatifs complexes) ou acquises (maladie kystique acquise de l'hémodialysé). Les tumeurs kystiques, les collections infectieuses et les kystes parasitaires du rein, certaines lésions inflammatoires chroniques, les kystes ou pseudokystes extraparenchymateux, d'origine lymphatique, pyélocalicielle ou extrarénale, soulèvent également des problèmes de diagnostic différentiel avec les kystes simples atypiques ou compliqués. Le nombre des kystes, leur localisation, leur symptomatologie et leur répercussion sur la fonction rénale diffèrent considérablement en fonction de leur étiologie. Cette diversité a conduit à de nombreuses classifications cliniques, radiologiques ou histologiques [1–3]. L'échographie et surtout la tomodensitométrie (TDM) représentent actuellement les examens clés du diagnostic de kyste simple du rein. La définition en imagerie du kyste simple bénin répond à des critères très précis, qui, s'ils ne sont pas réunis, font évoquer un kyste dit « atypique » à considérer comme suspect. La classification de Bosniak, établie à partir de la TDM, distingue différents types de lésions kystiques selon leur risque de malignité.

Volume 8 > n° 1 > janvier 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(14)60341-1

■ Généralités sur le kyste rénal simple

Anatomopathologie

Le kyste simple prend habituellement naissance dans le cortex rénal, et parfois dans la médullaire. La forme typique est corticale, sous-capsulaire et uniloculée. Le kyste simple peut donc avoir un développement uniquement exorénal. Sa dimension varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. La présence de plusieurs kystes uni- ou bilatéraux n'est pas rare et ne transige pas avec leur caractère bénin [4]. Le contenu du kyste simple est un liquide séreux, jaune clair. Sa paroi est fine et translucide. Elle est composée d'une fine couche fibreuse tapissée d'un épithélium unicellulaire cubique ou aplati. Certains remaniements, tels qu'un épaississement de la paroi ou la présence de calcifications, peuvent être secondaires à des épisodes hémorragiques ou infectieux.

Pathogénie

La formation des kystes rénaux simples découlerait de la croissance de diverticules dans la paroi des tubes distaux et collecteurs. Certains auteurs ont en effet suggéré que des modifications de pression intraluminale pouvaient être à l'origine du développement des kystes [5, 6]. D'autres théories mettent en avant l'action de toxines (d'origine exogène ou provenant d'une anomalie du métabolisme) sur la membrane basale des tubes rénaux, ou encore certaines anomalies des fibres collagènes et d'élastine composant la paroi des tubes.

Aspect clinique et évolution

Le plus souvent, les kystes ne sont pas symptomatiques. Ainsi, la plupart des kystes simples sont découverts fortuitement lors d'un bilan radiologique demandé pour une autre raison. La fréquence des kystes augmente avec l'âge. Elle est estimée à environ 4 % chez l'enfant, et à plus de 30 % après 70 ans [7]. Les kystes simples ont tendance à augmenter en nombre plutôt qu'en taille. Le sex-ratio est de l'ordre de 1.

Les kystes volumineux peuvent être à l'origine de douleurs abdominales ou lombaires, parfois d'un syndrome de masse clinique. Dans moins de 5 % des cas, le kyste peut comprimer la voie excrétrice et entraîner des coliques néphrétiques. Une douleur aiguë ou subaiguë doit également faire évoquer une rupture, une hémorragie ou une infection du kyste. La rupture du kyste dans la voie excrétrice se manifeste classiquement par une hématurie. La compression de la veine rénale par un kyste peut provoquer des œdèmes et une protéinurie. Enfin, exceptionnellement, les kystes rénaux sont à l'origine d'une hypertension artérielle secondaire à une ischémie rénale segmentaire par compression vasculaire.

■ Bilan radiologique

Radiologie conventionnelle

Clichés sans préparation

Le cliché d'abdomen sans préparation n'a aucun intérêt. Le plus souvent normal, il peut rarement montrer un syndrome de masse de tonalité hydrique ou des calcifications périphériques en « coquille d'œuf ».

Urographie intraveineuse

De même, l'urographie intraveineuse n'a plus d'intérêt. Elle est le plus souvent normale, montrant parfois une lacune néphrographique ou une déviation des tiges calicielles en cas de syndrome de masse régulier important.

Échographie

Le kyste simple a une forme arrondie ou ovoïde et un aspect totalement anéchogène avec renforcement acoustique postérieur, aux contours réguliers et bien définis. La paroi, très fine, est normalement indiscernable des structures environnantes, réalisant une simple interface avec le kyste. Lorsque tous ces critères sont présents, la fiabilité du diagnostic est proche de 100 % [8]. Lorsque certains de ces critères manquent, on ne peut pas affirmer le caractère bénin du kyste ; il est donc nécessaire de poursuivre l'exploration radiologique par une TDM. C'est le cas lorsqu'il existe des cloisons intrakystiques, des contours irréguliers, des calcifications, ou une paroi visible [9]. Aussi la présence de kystes multiples peut être une indication à réaliser un examen scanographique car ces kystes peuvent dissimuler une lésion cancéreuse en échographie [9].

Tomodensitométrie

Les critères scanographiques pour le kyste simple sont les mêmes qu'à l'échographie : une forme ovoïde ou arrondie, un contenu homogène d'une densité proche de celle de l'eau (−10 à +20 unités hounsfield [UH]), et des limites régulières, fines et bien définies. L'injection de produit de contraste ne rehausse ni la densité du contenu du kyste, ni celle de la paroi. Lorsque ces critères sont respectés, la fiabilité du diagnostic de kyste simple est absolue [10]. Certains pièges posent parfois des problèmes d'interprétation : c'est le cas des petites lésions de moins de 10 mm de diamètre, dont la densité est généralement surestimée par les effets de volume partiel avec le parenchyme rénal. Ces micronodules « indéterminés » peuvent être considérés par argument de fréquence comme des lésions kystiques bénignes. Une autre cause classique de confusion est l'aspect faussement épaissi de la paroi du kyste sur une coupe axiale passant à proximité de la zone d'implantation du kyste, correspondant à du parenchyme [11]. Lorsque les critères scanographiques du kyste simple ne sont pas tous présents, c'est-à-dire lorsqu'il existe un épaississement pariétal, des calcifications, des cloisons intrakystiques, ou un contenu hétérogène, il peut s'agir d'un kyste compliqué (hémorragique, infecté, calcifié) ou d'une lésion cancéreuse. La TDM permet de classifier les kystes du rein selon leur degré de suspicion tumorale. Il s'agit de la classification de Bosniak, dont la valeur prédictive de lésion bénigne ou maligne est très utilisée en pratique courante (cf. infra).

Imagerie par résonance magnétique

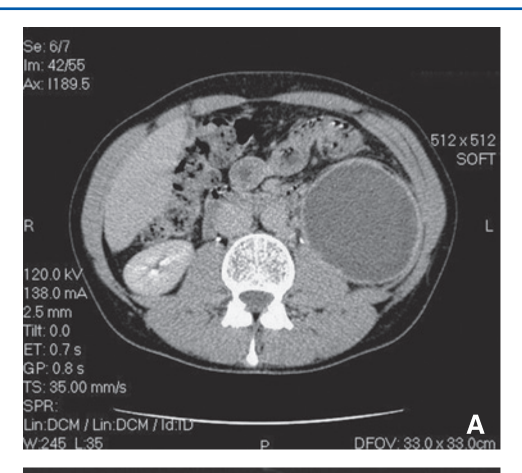
L'analyse d'une masse kystique en imagerie par résonance magnétique (IRM) recherche les mêmes critères qu'au scanner. Le contenu d'un kyste simple se caractérise par un hyposignal homogène sur les images pondérées en T1, non modifié après injection de produit de contraste, et un hypersignal franc et homogène en T2. Bien que l'IRM apporte peu d'information supplémentaire par rapport au scanner, elle permet de mieux analyser le contenu des kystes. Par ailleurs, elle est particulièrement utile pour évaluer les kystes à contenu hémorragique ou protéinique (hypersignal en T1). Israel et al. [12] ont évalué l'IRM par rapport à la TDM sur 69 kystes du rein. Les conclusions en TDM et en IRM étaient similaires pour 56 kystes (81 %). Pour les autres kystes (19 %), l'IRM a mis en évidence plus de septa (huit lésions), une paroi ou des cloisons plus épaisses (sept lésions) et une prise de contraste plus importante (deux lésions). Ces différences ont conduit à une ascension de sept kystes dans la classification de Bosniak. Sur les 25 patients opérés, il y avait 20 cancers et cinq lésions bénignes. Les constatations en IRM et TDM étaient les mêmes pour quatre des cinq lésions bénignes, et pour 18 des 20 cancers. Les auteurs concluaient que l'IRM montrait avec plus de précision le nombre et l'aspect des septa, et pouvait surclasser une lésion précédemment analysée au scanner. Pourtant, les lésions surclassées dans cette étude étaient en majorité des kystes de type I (surclassés en type II), et des kystes de type II (surclassés en type IIF), ce qui ne modifiait pas l'attitude thérapeutique. Au total, l'IRM ne semble pas supérieure au scanner et l'exploration des kystes du rein peut se faire indifféremment par l'une des deux méthodes.

Tableau 1.
Classification tomodensitométrique des kystes simples selon Bosniak.

Type I	Densité hydrique (−10 à 20 UH) Homogène, limite régulière sans paroi visible Absence de rehaussement (< 10 UH)	Kyste simple
Type II	Cloisons fines Fine calcification pariétale Kyste hyperdense (> 50 UH) inférieur à 3 cm Absence de rehaussement (< 10 UH)	Atypies minimes
Type IIF	Plus de trois cloisons Calcifications épaisses Kyste hyperdense (> 50 UH) inférieur à 3 cm	Atypies significatives
Type III	Cloisons nombreuses et/ou épaisses Paroi épaisse Limites irrégulières Calcifications épaisses et/ou irrégulières Contenu dense (> 20 UH) Rehaussement de la paroi ou des cloisons	Kyste suspect
Type IV	Paroi épaisse et irrégulière Végétations ou nodule mural Rehaussement de la paroi ou des végétations (> 15 UH)	Kyste très suspect



Figure 1. Tomodensitométrie : kyste de type II de Bosniak avec de fins septa.



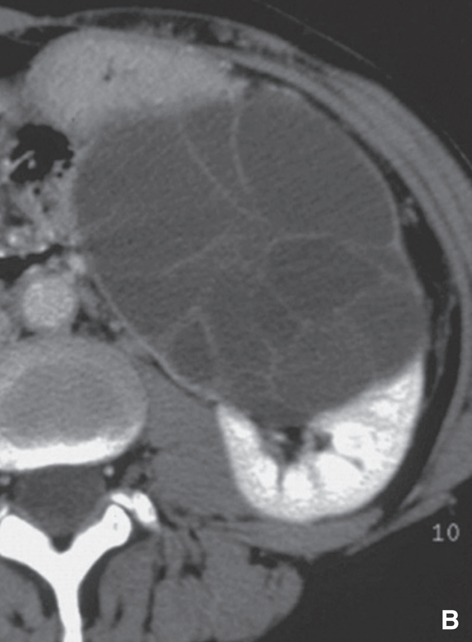


Figure 2. Tomodensitométrie : kyste de type III de Bosniak avec des parois et cloisons épaisses (A) et irrégulières et kyste multiloculaire (B).

■ Classification de Bosniak

Bosniak a proposé une classification TDM des masses kystiques du rein en 1986, qui est actuellement largement reconnue (Tableau 1) [9]. Cette classification a pour principal intérêt d'orienter la prise en charge thérapeutique.

- Le type I de Bosniak correspond à un kyste simple non compliqué, avec une fiabilité proche de 100 %.
- Le type II de Bosniak (Fig. 1) englobe les kystes présentant quelques atypies minimes, mais pouvant être considérés comme bénins. En effet, la présence de quelques septa fins et peu nombreux (< 3) ou de fines calcifications n'est pas corrélée à un risque plus élevé de cancer. De même, les kystes présentant un léger rehaussement septal ou pariétal après injection, ou les kystes globalement hyperdenses mais d'un diamètre inférieur à 3 cm, appartiennent à cette catégorie de kystes atypiques mais bénins (hémorragie intrakystique souvent ancienne). Il faut néanmoins être prudent dans l'interprétation de ces lésions, afin de ne pas méconnaître une forme rare de petit cancer spontanément hyperdense. L'échographie est très utile devant ces images scanographiques, car environ 50 % des kystes hyperdenses en TDM sont transsonores en échographie.
- Le type IIF (*follow-up*) de Bosniak regroupe les kystes suspects nécessitant une surveillance. En effet, le caractère bénin de ces kystes est incertain s'ils présentent en TDM plus de trois septa et/ou si les calcifications, fines « en cheveux » dans le type II, sont nodulaires et épaisses. De la même manière, les kystes hyperdenses de plus de 3 cm de diamètre font partie de cette catégorie.
- Le type III de Bosniak (Fig. 2A, B) regroupe les kystes présentant des calcifications irrégulières, ainsi qu'une paroi ou des cloisons épaisses, irrégulières, et/ou prenant le contraste. Ces lésions sont très suspectes de malignité, et une exploration chirurgicale doit être discutée.
- Le type IV de Bosniak contient une composante tissulaire vascularisée visible sous la forme d'une paroi épaisse et irrégulière, des végétations, avec un net rehaussement de densité après injection de produit de contraste. Ces lésions sont en général des cancers kystiques, correspondant le plus souvent à des carcinomes à cellules claires massivement nécrosés.

Si les kystes de type IV de Bosniak nécessitent toujours une exérèse chirurgicale, les kystes de types IIF et, à un degré moindre, ceux de type III, peuvent poser un problème de prise en charge. Ces lésions d'allure « intermédiaire » en TDM représentent environ 3 % des kystes « simples » [13]. Certains auteurs ont rapporté jusqu'à 80 % de lésions malignes étiquetées Bosniak IIF en TDM [14] et des taux très variables de cancers étiquetés Bosniak III, allant de 30 à 100 % en fonction des séries [14–16]. En effet, la sensibilité du scanner pour ces lésions intermédiaires est limitée, et il existe une certaine part de subjectivité dans l'interprétation des images. Siegel et al. [17] ont évalué la variabilité interexaminateur de l'interprétation scanographique des kystes du rein avec la méthode de Bosniak. Ces auteurs ont rapporté qu'il existait une grande variabilité dans le classement des kystes en type IIF ou III en

fonction des radiologues. Cette variabilité d'interprétation est liée aux difficultés d'évaluation en TDM de l'épaisseur et de la régularité de la paroi et des cloisons des kystes. Certains auteurs ont donc suggéré que la classification de Bosniak n'était pas assez fiable pour interpréter ces lésions intermédiaires [13]. Une surveillance rapprochée peut alors être proposée en raison de la faible croissance tumorale de ces lésions.

En pratique, les kystes Bosniak I et II ne relèvent en général d'aucune surveillance. Les kystes Bosniak IIF sont à surveiller. Les kystes Bosniak III et IV nécessitent une exérèse chirurgicale.

■ Formes cliniques

Kystes atypiques

Lorsqu'une masse kystique ne réunit pas tous les critères radiologiques du kyste simple, quelle que soit la méthode d'imagerie, on parle alors de kyste atypique, pouvant correspondre à un kyste compliqué (infection, hémorragie) ou à une tumeur kystique. Ces images radiologiques posent donc un problème diagnostique. En effet, 5 à 10 % des carcinomes rénaux se présentent sous la forme d'une masse à contenu liquidien [9].

Kystes compliqués

Un kyste peut saigner, s'infecter, ou se rompre.

Kyste hémorragique

L'incidence des kystes hémorragiques est d'environ 6 % [18]. La cause est le plus souvent inconnue, mais il faut rechercher un traumatisme et/ou un trouble de l'hémostase. L'hémorragie intrakystique traumatique peut s'accompagner d'un hématome sous-capsulaire ou périrénal, et d'une rupture du kyste dans la voie excrétrice. Une hémorragie récente se traduit en TDM par un matériel dense et hétérogène, traduisant la présence de caillots. À distance, l'aspect est parfois celui d'un kyste dense ; l'hémorragie peut favoriser l'apparition de calcifications, de cloisons internes ou d'un épaississement de la paroi. En échographie, l'aspect est très variable et dépend de l'ancienneté de l'hémorragie. Une image de sédiment déclive avec niveau est très évocatrice d'hémorragie récente, en l'absence de contexte infectieux. L'IRM permet de mieux caractériser le contenu hématique, en particulier sur les coupes transversales et sagittales lorsqu'il existe un niveau. La composante déclive hématique se voit en hypersignal T1 et hyposignal T2, et le surnageant en hyposignal T1 et hypersignal T2. Dans ce contexte particulier, il est nécessaire de surveiller régulièrement la résorption de l'hématome par imagerie afin de ne pas méconnaître un processus néoplasique sous-jacent.

Kyste infecté

Le contexte clinique mène le plus souvent au diagnostic. L'imagerie peut montrer un niveau, un épaississement des cloisons et de la paroi, voire la présence de gaz en cas de germe anaérobie. La ponction confirme le diagnostic et précède le drainage percutané.

Rupture de kyste

La rupture d'un kyste est habituellement symptomatique (douleurs, hématurie, contact lombaire). Le kyste peut se vider dans les voies excrétrices ou dans l'espace périrénal.

Kyste et cancer

Toute image kystique de type III ou IV de Bosniak est évocatrice d'un processus tumoral. En effet, les cancers du rein peuvent avoir un aspect kystique à l'imagerie dans 4 à 15 % des cas [19]. Il s'agit habituellement d'un processus dégénératif au sein de la tumeur. Rarement, un kyste peut être le siège du développement d'une tumeur. Ces tumeurs rénales cystiques multiloculaires représentent une entité à part. Elles ont été décrites pour la première fois dans les années 1980 et moins de 300 cas ont été rapportés jusqu'à présent [20]. La tumeur se développe dans la paroi ou les cloisons du kyste, et sa découverte est en général fortuite lors de l'analyse histologique d'une kystectomie. Elle peut parfois prendre l'aspect TDM d'un kyste de type IIF ou III. Le faible volume tumoral de ces lésions en fait des cancers de pronostic favorable, devant justifier une chirurgie partielle si elle est techniquement réalisable [20].

■ Diagnostic différentiel

Kystes et pseudokystes extraparenchymateux

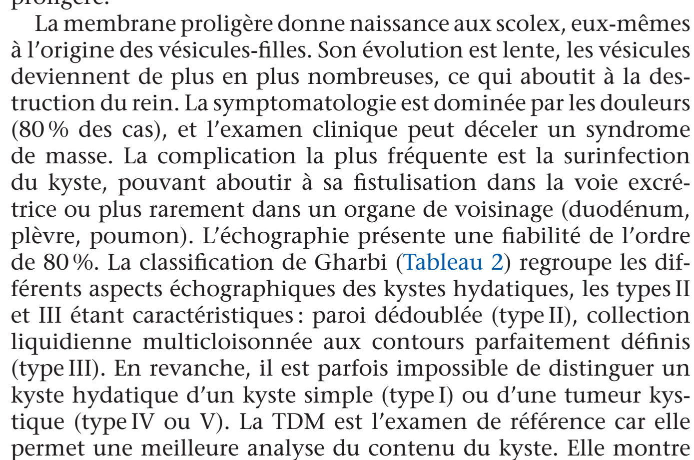
Le kyste parapyélique est une lésion kystique intrasinusale et extraparenchymateuse d'origine lymphatique. Il se présente souvent comme une lésion kystique multiloculaire confinée au sinus, s'insinuant entre les cavités pyélocalicielles. Ces kystes se développeraient suite à une obstruction lymphatique. Ce type de kyste est à distinguer d'une dilatation des cavités pyélocalicielles. La distinction entre ces deux entités nécessite parfois de réaliser des temps scanographiques tardifs. Les critères de bénignité d'un kyste parapyélique sont les mêmes que pour un kyste simple. Les complications sont rares, à type d'hémorragie ou de rupture [21]. Le diverticule caliciel est une cavité tapissée d'un épithélium transitionnel communiquant avec un calice par un fin collet. D'origine inconnue, ces diverticules se développent le plus souvent au niveau du fornix d'un calice du pôle supérieur. Le plus souvent asymptomatiques, ils sont de découverte fortuite. Le diagnostic ne pose généralement pas de problème, sauf lorsqu'ils sont de grande taille ou infectés : leur aspect en TDM peut être alors en tout point identique à celui d'un kyste intraparenchymateux compliqué.

Lésions vasculaires pseudokystiques

Un anévrisme de l'artère rénale peut prendre l'aspect d'une lésion liquidienne pédiculaire ou sinusale, souvent calcifiée. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du flux en TDM ou en Doppler. Le faux anévrisme est une complication rare de la biopsie rénale. Il peut lui aussi prendre l'aspect d'un kyste.

Affections kystiques du parenchyme rénal

Le kyste rénal hydatique est à évoquer devant toute masse kystique du rein. Il est néanmoins rare, et ne représente que 2 à 4 % de l'ensemble des localisations de l'hydatidose [22]. Il se présente sous la forme d'une lésion unique dans 85 % des cas. Il est bilatéral dans seulement 6 % des cas [23]. Les embryons du parasite ingéré accidentellement par l'homme traversent la muqueuse intestinale, passent dans le système porte et se localisent le plus souvent dans le foie. Un certain nombre d'entre eux se retrouvent dans la circulation systémique, et peuvent ainsi toucher le rein. Le développement d'un embryon constitue un kyste hydatique. Le kyste comprend deux capsules : une capsule externe (ou adventice) faite de parenchyme rénal remanié, et l'autre interne, propre au kyste, faite d'une cuticule et d'une membrane proligère.



La membrane proligère donne naissance aux scolex, eux-mêmes à l'origine des vésicules-filles. Son évolution est lente, les vésicules deviennent de plus en plus nombreuses, ce qui aboutit à la destruction du rein. La symptomatologie est dominée par les douleurs (80 % des cas), et l'examen clinique peut déceler un syndrome de masse. La complication la plus fréquente est la surinfection du kyste, pouvant aboutir à sa fistulisation dans la voie excrétrice ou plus rarement dans un organe de voisinage (duodénum, plèvre, poumon). L'échographie présente une fiabilité de l'ordre de 80 %. La classification de Gharbi (Tableau 2) regroupe les différents aspects échographiques des kystes hydatiques, les types II et III étant caractéristiques : paroi dédoublée (type II), collection liquidienne multicloisonnée aux contours parfaitement définis (type III). En revanche, il est parfois impossible de distinguer un kyste hydatique d'un kyste simple (type I) ou d'une tumeur kystique (type IV ou V). La TDM est l'examen de référence car elle permet une meilleure analyse du contenu du kyste. Elle montre

Tableau 2.
Classification échographique de Gharbi des kystes hydatiques du rein.

Type I	Collection anéchogène, liquidienne pure, bien délimitée, avec renforcement postérieur correspondant à un kyste jeune, univésiculaire non compliqué
Type II	Collection liquidienne à paroi dédoublée
Type III	Collection liquidienne, cloisonnée, à contours parfaitement définis, correspondant au kyste multivésiculaire
Type IV	Formation pseudotumorale, d'échostructure hétérogène, à contours irréguliers
Type V	Formation à parois hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur, correspondant au kyste hydatique calcifié




typiquement une masse hyperdense et multicloisonnée, entourée d'un halo hypodense. La membrane ne se rehausse pas après injection.

Cependant, la distinction d'un kyste hydatique par rapport à un kyste simple compliqué est parfois difficile.

La recherche d'autres localisations de l'hydatidose en TDM et d'une hyperéosinophilie sérique aide au diagnostic. La sérologie de l'hydatidose n'est positive que dans 47 à 85 % des cas [23, 24]. La place de la ponction percutanée à visée diagnostique reste controversée. Pour certaines équipes, elle doit être proscrite en raison du risque de dissémination [24, 25]. D'autres équipes pratiquent des ponctions percutanées à visée diagnostique et thérapeutique en y associant l'instillation d'un parasiticide, sans avoir rapporté de complications particulières [25, 26]. Le traitement de référence est chirurgical. Dans certains cas peut se discuter l'abstention thérapeutique, en particulier chez les personnes âgées porteuses d'un petit kyste hydatique non évolutif et asymptomatique, car la mortalité en l'absence de traitement est inférieure à 10 % [22, 23].

Lésions infectieuses du rein

L'abcès du rein peut poser un problème diagnostique avec un kyste banal ou une tumeur kystique. En effet, même dans un contexte infectieux, le rein peut être le siège de kystes. Certains signes néanmoins sont en faveur de l'abcès en échographie : une paroi épaisse, un contenu modérément échogène, la présence d'un sédiment ou de bulles gazeuses hyperéchogènes. En TDM, ses limites sont floues avec une néphrographie pâle en bordure. La densité du contenu est souvent supérieure à celle d'un kyste simple, mais elle peut être parfois hydrique et homogène. La présence d'une bulle est caractéristique d'une collection infectée.

■ Prise en charge thérapeutique des kystes du rein (Fig. 3)

La grande majorité des kystes simples est asymptomatique, et l'abstention thérapeutique est la règle. Seuls les kystes très volumineux peuvent être symptomatiques. Chez les patients souffrant de lombalgies chroniques, il faut éliminer une autre origine potentielle des douleurs avant d'incriminer un kyste simple. Le traitement est chirurgical. Les deux techniques de référence sont la sclérothérapie alcoolique après ponction–aspiration percutanée et la kystectomie partielle par résection du dôme saillant.

Sclérothérapie et ponction–aspiration percutanée des kystes simples (Bosniak I et II)

Avant d'envisager une ponction de kystes, il est crucial de confirmer avec certitude qu'il s'agit d'une forme simple (Bosniak I ou II), car la ponction d'une lésion maligne exposerait à un risque élevé de dissémination tumorale. L'aspiration du kyste a l'avantage d'évaluer l'efficacité symptomatique du traitement, ce qui lui confère la valeur de test thérapeutique. La

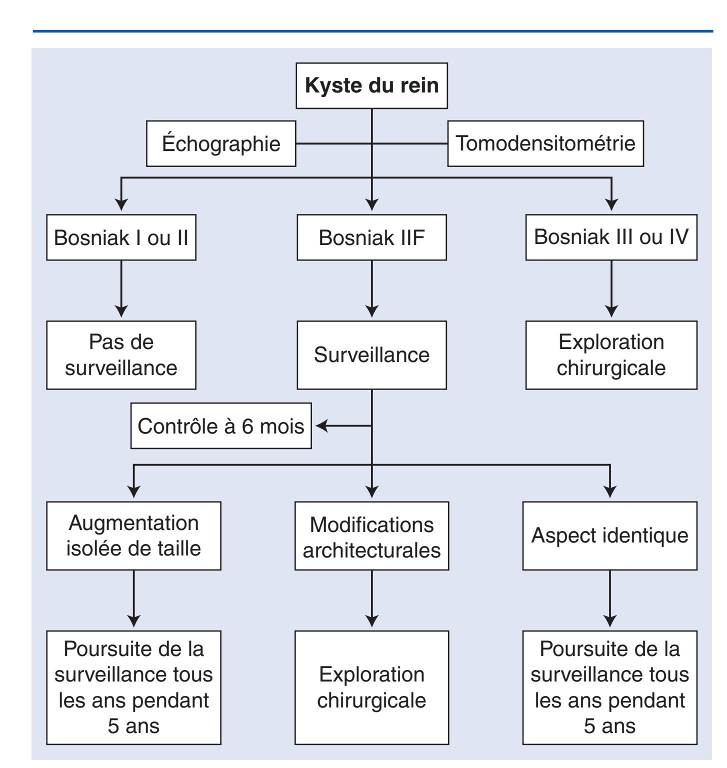


Figure 3. Arbre décisionnel. Conduite à tenir face à un kyste du rein.

ponction–aspiration percutanée des kystes symptomatiques n'est pas efficace en monothérapie, car une récidive survient dans plus de 75 % des cas [27]. Différents produits sclérosants ont été testés, mais seuls l'éthanol et la Bétadine® ont été retenus en raison de leur efficacité [28]. Les deux principales contre-indications sont les kystes parapyéliques compte tenu de la proximité du pédicule rénal, et les kystes atypiques dont on doute encore du caractère bénin et qui relèvent d'une exérèse chirurgicale (kystes de types III et IV de Bosniak). La ponction est effectuée après repérage échographique sous anesthésie locale ou générale. Un guide permet les dilatations successives puis la mise en place d'une sonde permettant la vidange du kyste. Des prélèvements à visée cytologique et bactériologique sont effectués de manière systématique. Classiquement, une solution d'éthanol à 95 % ou de Bétadine® est injectée, pour un volume correspondant à la moitié du volume kystique évacué, puis la sonde est clampée pendant 20 minutes. Le drainage est laissé en place pendant environ 48 heures, jusqu'au tarissement des sécrétions.



Un grand nombre de protocoles ont été décrits dans la littérature, variant tant sur le produit sclérosant que sur le nombre d'injections, le volume injecté et la durée du drainage [28–31]. Paananen et al. [30] ont évalué les résultats à distance d'une séance unique de sclérothérapie à l'éthanol après ponction–aspiration dans une étude prospective chez 32 patients. Au bout d'un suivi moyen de 55 mois, trois patients sur quatre demeuraient asymptomatiques, mais moins d'un kyste sur cinq avait complètement disparu. Touloupidis et al. [31] ont rapporté de meilleurs résultats sur leur série rétrospective de 252 patients. Après une séance unique de sclérothérapie suivie de 24 heures de drainage, ces auteurs ont rapporté un taux de récidives de 7 % seulement avec un suivi moyen de cinq ans. Pour Chung et al., [32] la sclérothérapie est plus efficace en effectuant plusieurs séances, avec un taux de régressions des kystes significativement plus élevé (73 % contre 19 %). Fontana et al. [33] rapportent eux aussi de bons résultats après plusieurs séances de sclérothérapie, avec un taux de récidives de seulement 3 %.

Chirurgie des kystes simples du rein (Bosniak I et II)

La technique de référence reste la kystectomie partielle par résection du dôme saillant, lorsqu'il ne subsiste aucun doute

sur la bénignité du kyste. Le développement de la cœlioscopie a permis de rendre cette technique chirurgicale moins morbide. La voie d'abord peut être transpéritonéale ou rétropéritonéale, en fonction de la localisation du kyste et des antécédents chirurgicaux du patient. Le premier temps opératoire est le décollement du fascia de Toldt et l'abaissement du côlon, permettant d'exposer le rein, en cas de voie transpéritonéale. La graisse périrénale recouvrant le kyste est ensuite réclinée. Une fois repéré et disséqué, le kyste est ponctionné, et le liquide est prélevé pour analyse cytologique et bactériologique. La paroi extracorticale (ou dôme saillant) du kyste est ensuite réséquée et envoyée pour analyse anatomopathologique. Par rapport à la voie ouverte, la voie d'abord cœlioscopique permet une diminution des complications pariétales, des douleurs postopératoires et de la durée d'hospitalisation [34]. La plus grande série rapportée de résection de kystes du rein par laparoscopie comporte 32 patients, dont 11 opérés pour des kystes parapyéliques. Après un suivi moyen de 18 mois, aucun patient n'était symptomatique [35]. Certaines équipes ont rapporté la faisabilité de ces techniques par voie cœlioscopique robot-assistée [36–39].

Cas particuliers : kystes atypiques Bosniak III et IV

Ces kystes étant suspects de malignité, leur traitement est exclusivement chirurgical et répond aux critères carcinologiques classiques d'exérèse de tumeur rénale (chirurgie partielle ou élargie). La ponction et la résection du dôme saillant sont contre-indiquées.

■ Affections kystiques d'origine génétique

Polykystose rénale autosomique dominante

La polykystose rénale autosomique dominante (PKAD) est l'une des maladies rénales les plus fréquentes. La prévalence du gène, et donc de la maladie, est estimée à 1/1000 dans la population caucasienne. La PKAD est responsable d'environ 10 % des cas d'insuffisance rénale terminale [40]. La transmission de la maladie se fait sur le mode autosomique dominant. Deux gènes sont impliqués par le biais de leurs mutations : *PKD1* et *PKD2*. Cette hétérogénéité génétique se traduit par des différences phénotypiques, avec une apparition plus tardive des kystes et de l'insuffisance rénale terminale dans les formes liées à *PKD2*.

Diagnostic

Le diagnostic se fait habituellement chez le sujet jeune, mais la maladie peut être dépistée à tout âge. Les circonstances de découverte peuvent être des douleurs lombaires, une hématurie macroscopique ou une complication à type de colique néphrétique ou d'infection kystique. Le diagnostic est parfois fortuit, à l'occasion d'une échographie abdominale, ou encore au cours de l'exploration d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale. Le diagnostic repose sur l'échographie abdominale, qui montre typiquement deux gros reins multikystiques, associés à des kystes hépatiques. La sensibilité et la spécificité de l'échographie dépendent de l'âge. En effet, plus l'âge est avancé, plus le nombre de kystes requis pour établir le diagnostic est élevé. La sensibilité de la TDM semble supérieure à celle de l'échographie, qui permet la détection de plus petits kystes, si bien qu'une TDM normale à 25 ans permet d'éliminer une PKAD de type 1.

Les formes liées au gène *PKD2* sont d'apparition plus tardive, mais l'absence de kyste à 30 ans s'accompagne d'un risque très faible de survenue d'insuffisance rénale. Dans tous les cas, un arbre généalogique est indispensable.

Atteinte rénale

Elle se caractérise par une insuffisance rénale lentement progressive. Environ 70 % des patients de plus de 70 ans sont en insuffisance rénale terminale [41]. L'hypertension artérielle est fréquente et précoce, touchant 30 % des enfants, 60 % des adultes, et plus de 80 % des patients en insuffisance rénale terminale [38]. Elle est plus fréquente en cas de PKAD de type 1. La pression artérielle est d'autant plus élevée que les reins sont volumineux [41]. Par ailleurs, la PKAD est associée à un risque accru de lithiase urique. Les complications rénales sont fréquentes, à type d'hémorragie intrakystique, de coliques néphrétiques, ou d'infections urinaires. Les infections peuvent être liées à une atteinte parenchymateuse (pyélonéphrite aiguë) ou à une atteinte kystique. La distinction entre ces deux formes est souvent difficile, de même qu'avec une hémorragie intrakystique, qui peut entraîner un syndrome fébrile et une hyperleucocytose. Les pénicillines et aminoglycosides ne pénètrent pas les kystes. Le cotrimoxazole et les fluoroquinolones sont les antibiotiques de choix. La durée du traitement doit être plus longue que pour une pyélonéphrite aiguë, de quatre à six semaines.

Atteintes extrarénales

Les kystes hépatiques sont très fréquents.

Ils se développent plus tard et plus lentement. Ils sont d'apparition plus précoce chez la femme où ils peuvent être induits par les œstrogènes et les grossesses. Le plus souvent asymptomatiques, ils peuvent rarement entraîner une fibrose hépatique ou des douleurs liées à une hépatomégalie massive. Les autres atteintes kystiques sont beaucoup plus rares et peuvent toucher le pancréas, la rate et le cerveau (kystes arachnoïdiens). Les autres manifestations de la PKAD sont les anévrismes artériels cérébraux (polygone de Willis, artères sylviennes) survenant dans 8 % des cas et devant conduire à la réalisation d'une angio-IRM chez tous les patients ayant une histoire familiale de PKAD. Un prolapsus de la valve mitrale survient dans 20 à 25 % des cas. Enfin, la diverticulose colique est trois fois plus fréquente que dans la population générale [18].

Traitement

Le contrôle tensionnel n'a pas d'effet démontré sur la progression de l'insuffisance rénale, mais il permet de diminuer les complications cardiovasculaires. Au stade de l'insuffisance rénale terminale, la dialyse péritonéale est évitée chez les sujets ayant de très gros reins réduisant la surface d'échange. Si une transplantation rénale est proposée, il est parfois nécessaire de réaliser une néphrectomie lorsqu'ils sont volumineux.

Polykystose rénale autosomique récessive

La polykystose rénale autosomique récessive (PKAR) est une affection rare qui touche 1/40 000 naissances. Elle se caractérise par le développement de kystes rénaux et d'une fibrose hépatique avec ectasie biliaire [42]. Le gène responsable a été localisé sur le chromosome 6 et la transmission se fait de manière autosomique récessive. La pénétrance est variable, ce qui se traduit par une entrée dans la maladie plus ou moins précoce, et par des degrés divers de gravité. L'atteinte rénale se caractérise par le développement de kystes au niveau des tubes collecteurs distaux, entraînant une augmentation de taille symétrique des reins sans déformation des contours. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale. L'atteinte hépatique est plus sévère que celle de la PKAD, conduisant vers la fibrose hépatique. Les formes précoces de la maladie sont de présentation périnatale, et se caractérisent par une atteinte rénale prédominante. L'échographie prénatale peut montrer un oligoamnios, et de gros reins hyperéchogènes et symétriques, entraînant souvent une compression thoracique. Ces formes sont de pronostic défavorable ; le décès survient rapidement par détresse respiratoire et insuffisance rénale. Les formes plus tardives de la maladie sont découvertes chez l'enfant. Elles se caractérisent par une atteinte hépatique prédominante, avec différents degrés d'hypertension portale. Chez ces enfants, les reins peuvent être normaux à l'échographie, alors qu'il existe une hépatomégalie plus ou moins hyperéchogène avec une ectasie des canaux biliaires, et une splénomégalie. Le pronostic global

est défavorable. Les patients qui survivent nécessitent une prise en charge de l'hypertension portale, de l'insuffisance hépatique, rénale et cardiaque.

Maladie kystique de la médullaire et néphronophtise juvénile familiale

Ces deux affections ont en commun la formation de petits kystes au niveau de la médullaire et de la jonction corticomédullaire des reins. Elles se caractérisent par une insuffisance rénale progressive, avec une atrophie tubulaire et une sclérose glomérulaire secondaire. Les enfants qui ont une néphronophtise juvénile familiale (NJF) sont souvent asthéniques, anémiques, en retard de croissance, et ont une histoire familiale de maladie rénale. En effet, la transmission se fait sur le mode autosomique récessif dans environ 70 % des cas [43]. La NJF est associée à une fibrose hépatique congénitale, une dysplasie osseuse et des lésions cérébrales. La maladie kystique de la médullaire est diagnostiquée entre 20 et 40 ans devant une insuffisance rénale chronique progressive, sans atteinte extrarénale. La transmission est autosomique dominante. La NJF et la maladie kystique de la médullaire entraînent toutes les deux une perte de sel par défaut de concentration des urines. Il existe une protéinurie modérée, sans hématurie, et le sédiment urinaire est normal. Le diagnostic est radiologique, par la mise en évidence des kystes dans la médullaire et à la jonction corticomédullaire des reins. Ceux-ci sont parfois invisibles à l'échographie ; ils se caractérisent uniquement par une augmentation homogène de l'échogénicité de la médullaire rénale. Les reins sont petits ou de taille normale. La TDM permet de détecter les kystes avec une plus grande sensibilité [44]. L'apport sodé est indispensable. Au stade de l'insuffisance rénale terminale, la dialyse puis la transplantation sont indiquées.

Syndromes malformatifs multiples avec kystes rénaux

De multiples syndromes malformatifs sont associés au développement de kystes rénaux. Les plus fréquents sont la sclérose tubéreuse de Bourneville, la maladie de von Hippel-Lindau, et le syndrome de Meckel.

Sclérose tubéreuse de Bourneville

Décrite en 1880 par Bourneville, cette maladie se transmet sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable. La sclérose tubéreuse de Bourneville fait partie des phacomatoses et se caractérise par une triade associant épilepsie, retard mental et angiofibromes cutanés. La moitié des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville a des lésions rénales à type de kystes et/ou d'angiomyolipomes. Les kystes sont de taille variable, parfois microscopiques. Leur association avec un ou plusieurs angiomyolipomes est très évocatrice du diagnostic, surtout lorsqu'ils sont bilatéraux [45]. En revanche, en l'absence d'angiomyolipomes, elle peut simuler une PKAD. Le développement de ces kystes peut entraîner une hypertension artérielle et aboutir à l'insuffisance rénale par compression parenchymateuse. Les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville sont à risque accru de développer des tumeurs malignes du rein. Ces tumeurs se développent plus tôt que dans la population générale (avant 40 ans) et sont souvent multiples et bilatérales [46].

Maladie de von Hippel-Lindau

La maladie de von Hippel-Lindau est de transmission autosomique dominante. Elle se caractérise par le développement de tumeurs bénignes et malignes dans de nombreux organes. Le pronostic est essentiellement lié aux hémangioblastomes cérébraux et aux cancers du rein. Les autres manifestations de la maladie sont les angiomes rétiniens, les kystes du rein, du pancréas et de l'épididyme, et le phéochromocytome. Les kystes du rein sont présents dans trois quarts des cas, et sont le plus souvent asymptomatiques [47]. Ils pourraient avoir un rôle direct dans la survenue de cancers du rein [46] qui se développent chez 35 % des patients [47]. Toute la difficulté réside dans le dépistage de ces lésions malignes sur des reins polykystiques. Une surveillance régulière par examen TDM est donc indispensable.

Syndrome de Meckel

Maladie autosomique récessive exceptionnelle, elle associe une microcéphalie, une polydactylie, une encéphalocèle postérieure et des kystes du rein. Ces kystes sont larges et se développent au niveau des tubes collecteurs. Dans certaines formes sévères, les reins ne fonctionnent pas.

■ Affections kystiques acquises

Dysplasie rénale multikystique

La dysplasie rénale multikystique est une anomalie congénitale non héréditaire du développement d'un ou des deux reins. Les kystes de la dysplasie rénale multikystique sont variables en taille et en nombre, le parenchyme rénal adjacent étant réduit ou inexistant. Le rein est déformé en « grappe », et le système caliciel est absent. Il existe par ailleurs une malformation urinaire controlatérale dans environ 20 % des cas (reflux vésico-urétral, méga-uretère, syndrome de la jonction pyélo-urétérale) [48]. La dysplasie rénale multikystique n'est pas compatible avec la vie lorsqu'elle est bilatérale. La dysplasie rénale multikystique représente une des causes les plus fréquentes de masse abdominale palpable chez le nouveau-né. Le sex-ratio est de 1 [49]. La maladie est le plus souvent détectée in utero, mais certains cas de découverte radiologique fortuite chez l'enfant et l'adulte ont été décrits [49]. Le diagnostic est radiologique. L'échographie anténatale montre un rein déformé avec de multiples kystes non communicants. Le pyélon et l'uretère ne sont pas visibles. Il peut être parfois difficile de différencier une dysplasie rénale multikystique d'une hydronéphrose sévère. En cas d'hydronéphrose, le rein est moins déformé, le bassinet est identifiable et dilaté. En cas de doute persistant, la scintigraphie à l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) est utile car le rein atteint de dysplasie rénale multikystique n'est pas fonctionnel alors qu'il peut persister une activité en cas d'hydronéphrose. Chez l'enfant ou l'adulte, les kystes sont souvent calcifiés et l'urographie intraveineuse montre un rein muet. La prise en charge de ces patients consiste tout d'abord à rechercher et à traiter une malformation urinaire controlatérale. La place de la néphrectomie est controversée. En effet, certains auteurs ont rapporté des cas de cancers développés sur dysplasie rénale multikystique [50]. Par ailleurs, quelques cas d'hypertension artérielle ont été décrits [51]. Kuwertz-Broecking et al. [52] ont étudié l'évolution de la dysplasie rénale multikystique chez 97 enfants. Parmi eux, 17 ont dû subir une néphrectomie, 11 à titre systématique et six pour suspicion de tumeur solide. L'analyse anatomopathologique a confirmé le diagnostic de dysplasie rénale multikystique sans atteinte tumorale chez tous les patients opérés. Les autres enfants ont été surveillés. Après un suivi moyen de 44 mois, les auteurs ont rapporté cinq cas d'hypertension artérielle, dont quatre étaient secondaires à des épisodes de pyélonéphrites sur le rein controlatéral (par reflux vésico-urétéral). Les auteurs concluaient que la néphrectomie ne devrait pas être réalisée de manière systématique, mais qu'une surveillance régulière était indiquée.

Néphrome kystique multiloculaire

Le néphrome kystique multiloculaire, parfois appelé « rein multikystique », est une entité mal définie. En effet, cette affection englobe tous les kystes multiloculaires du rein, indépendamment de leur type histologique. Ces kystes peuvent être bénins, peuvent contenir des nodules de néphroblastome plus ou moins différenciés, ou constituer une véritable tumeur kystique maligne [18]. Certains d'entre eux présentent en leur sein des nodules de carcinome rénal à cellules claires et constituent, selon certains auteurs, une entité à part devant être distinguée d'un néphrome kystique multiloculaire [20] : le carcinome kystique à cellules claires multiloculaire. La plupart des néphromes kystiques multiloculaires sont découverts chez l'enfant. Avant l'âge de 4 ans, 75 %

des enfants atteints sont des garçons. Après 4 ans, la majorité des enfants atteints sont des filles. La découverte est le plus souvent fortuite en imagerie, ou en palpant une masse lombaire ou abdominale asymptomatique [53]. L'échographie et la TDM permettent d'établir le diagnostic et de distinguer le néphrome kystique multiloculaire d'une dysplasie rénale multikystique. En revanche, aucun examen d'imagerie n'est assez fiable pour éliminer la présence d'une tumeur maligne. La néphrectomie doit donc être réalisée de manière systématique, la prise en charge ultérieure dépendant de l'analyse histologique.

Maladie de Cacchi-Ricci

Encore appelée « rein éponge », cette affection kystique acquise du rein est d'étiologie inconnue. La maladie de Cacchi-Ricci se caractérise par la dilatation des tubes collecteurs distaux au niveau de la portion papillaire des pyramides de Malpighi, à l'origine de multiples cavités kystiques variant de 1 à 7,5 mm [54]. Ces cavités sont à l'origine de microcalculs. La prévalence exacte de cette maladie est mal évaluée du fait de la grande quantité de cas asymptomatiques. La présence de calculs peut entraîner des crises de colique néphrétique, souvent à l'origine du diagnostic. Les complications sont celles de la maladie lithiasique : pyélonéphrite aiguë et insuffisance rénale obstructive [55]. L'abdomen sans préparation peut être normal ou montrer une néphrocalcinose caractéristique dans la médullaire rénale (image en « peigne »). L'urographie intraveineuse peut montrer de discrètes densités linéaires en regard d'une ou de plusieurs papilles. Les petites cavités kystiques deviennent apparentes au temps excrétoire de l'urographie. À un stade avancé, les papilles peuvent être déformées, ainsi que les calices. Les calcifications sont alors nombreuses et volumineuses. La pyélographie rétrograde n'entraîne pas d'opacification des tubes dilatés, car les orifices papillaires sont normaux. Le traitement est symptomatique et nécessite une hyperhydratation. Les thiazidiques sont efficaces pour diminuer l'hypercalciurie et peuvent permettre de limiter la formation de calculs. En cas d'infections récidivantes, une antibiothérapie prophylactique peut être utile. Les calculs rénaux sont traités par lithotritie extracorporelle, urétéroscopie, voire par néphrolithotomie percutanée.

Maladie multikystique acquise des dialysés chroniques

Cinquante pour cent des patients dialysés depuis trois à cinq ans en sont atteints [56]. Plusieurs kystes d'environ 1 cm sont déjà présents dans un ou les deux reins en début de dialyse. Ces kystes sont le plus souvent asymptomatiques, mais peuvent se compliquer d'hémorragie et de dégénérescence tumorale [57]. Le dépistage de ces kystes peut se faire à l'échographie. La TDM est indiquée en cas de lésions suspectes. La moitié des patients atteints de maladie multikystique acquise présente un épisode d'hémorragie intrakystique, parfois à l'origine d'hématomes sous-capsulaires ou périrénaux en cas de rupture kystique [57]. Le risque de dégénérescence tumorale est multiplié par 30 par rapport à la population générale [56]. Le cancer est souvent multifocal et bilatéral [58]. Il est conseillé par la plupart des auteurs de dépister la maladie multikystique acquise dès la troisième année de dialyse. En cas de maladie multikystique acquise, une surveillance échographique annuelle est recommandée. En l'absence de maladie multikystique acquise, la surveillance peut être plus espacée [58]. Si une tumeur est suspectée, une néphrectomie élargie est indiquée. Dans le cas où le diagnostic de malignité est confirmé, le rein controlatéral doit être retiré même s'il est normal en TDM, car les lésions peuvent être microscopiques [58].

■ Conclusion

Les affections kystiques du rein représentent un groupe très hétérogène. Dans la plupart des cas, il s'agit de kystes simples. Ces kystes ont un aspect typique en échographie et au scanner. Le plus souvent asymptomatiques, ils relèvent d'une simple surveillance. Un traitement chirurgical n'est justifié qu'en cas de symptômes ou de doute avec une tumeur tissulaire. Beaucoup plus rarement, les kystes du rein entrent dans le cadre de maladies génétiques ou acquises diverses ; leur pronostic est alors très variable.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Bernstein J. *A classification of renal cysts cystic disease of the kidney*. New York: John Wiley and Sons; 1976.
[2] Potter EL. *Normal and abnormal development of the kidney*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1972.
[3] Spence HM, Singleton R. Cysts and cystic disorders of the kidney: types, diagnosis, treatment. *Urol Surv* 1972;**22**:131.
[4] Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T. The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clin Radiol* 1983;**34**:437–9.
[5] Filmer RB, Carone FA, Rowland RG, Babcock JR. Adrenal corticosteroid-induced renal cystic disease in the newborn hamster. *Am J Pathol* 1973;**72**:461–72.
[6] Carone FA, Rowland RG, Perlman SG, Ganote CE. The pathogenesis of drug-induced renal cystic disease. *Kidney Int* 1974;**5**:411–21.
[7] Laucks SP, McLachlan MS. Aging and simple renal cysts of the kidney. *Br J Radiol* 1981;**54**:12–4.
[8] Livingston WD, Collins TL, Novick DE. Incidental renal masses. *Urology* 1981;**17**:257–9.
[9] Bosniak MA. The current radiologic approach to renal cysts. *Radiology* 1986;**158**:1–10.
[10] McClennan BL, Stanley RJ, Melson GL, Levitt RG, Sagel SS. CT of the renal cyst: Is a cyst puncture necessary? *AJR Am J Roentgenol* 1979;**133**:671–5.
[11] Segal AJ, Spitzer RM. Pseudo thick-walled renal cyst by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1979;**132**:827–8.
[12] Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology* 2004;**231**:365–71.
[13] Lang EK, Macchia RJ, Gayle B, Richter F, Watson RA, Thomas R, et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol* 2002;**12**:2518–24.
[14] Wilson TE, Doelle EA, Cohan RH, Wojno K, Korobkin M. Cystic renal masses: a re-evaluation of the usefulness of the Bosniak classification system. *Acad Radiol* 1996;**3**:564–70.
[15] Cloix P, Martin X, Pangaud C, Maréchal JM, Bouvier R, Barat D, et al. Surgical management of complex renal cysts: a series of 3 cases. *J Urol* 1996;**156**:28–30.
[16] Aronson S, Frazier HA, Baluch JD, Hartman DS, Chrisenson PJ. Cystic renal masses: usefulness of Bosniak classification. *Urol Radiol* 1991;**13**:83–90.
[17] Siegel CL, McFarland EG, Brink JA, Fisher AJ, Humphrey P, Heiken JP. CT of cystic renal masses. Analysis of diagnostic performance and interobserver variation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;**169**:813–8.
[18] Glassberg KI. *Renal dysplasia and cystic disease of the kidney Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
[19] Hayakawa M, Hatano T, Tsuji A, Nakajima F, Ogawa Y. Patients with renal cysts associated with renal cell carcinoma and the clinical implications of cyst puncture: a study of 223 cases. *Urology* 1996;**47**:643–6.
[20] Nassir A, Jollimore J, Gupta R, Bell D, Norman R. Multilocular cystic renal cell carcinoma: a series of 12 cases and review of the literature. *Urology* 2002;**60**:421–7.
[21] Kutcher R, Mahadevia P, Nussbaum MK, Rosenblatt R, Freed S. Renal peripelvic multicystic lymphangiectasia. *Urology* 1987;**30**:177–9.
[22] Mzabi R, Dziri C. Les échinococcoses extra-hépatiques : diagnostic et traitement. *Rev Prat* 1990;**40**:220–4.
[23] Angulo JC, Sanchez-Chapado M, Diego A, Escribano J, Tamayo JC, Martin L. Renal echinococcosis: clinical study of 34 cases. *J Urol* 1997;**157**:787–94.
[24] Baykal K, Onol Y, Iseri C, Kalci E, Kizilkaya E, Inal H, et al. Diagnosis and treatment of renal hydatid disease: presentation of four cases. *Int J Urol* 1996;**3**:497–500.
[25] Zmerli S. Kyste hydatique du rein. Kyste hydatique rétrovésical *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-245-A-10, 1996.

[26] Akhan O, Ustunsoz B, Somuncu I, Ozmen M, Oner A, Alemdaroglu A, et al. Percutaneous renal hydatid cyst treatment: long-term results. *Abdom Imaging* 1998;**23**:209–13.
[27] Bean WJ. Renal cysts: treatment with alcohol. *Radiology* 1981;**138**:329–33.
[28] Okeke AA, Mitchelmore AE, Keeley FX, Timoney AG. A comparison of aspiration and sclerotherapy with laparoscopic de-roofing in the management of symptomatic simple renal cysts. *BJU Int* 2003;**92**:610–3.
[29] Gasparini D, Sponza M, Valotto C, Marzio A, Luciani LG, Zattoni F. Renal cysts: can percutaneous ethanol injections be considered an alternative to surgery? *Urol Int* 2003;**71**:197–200.
[30] Paananen I, Hellstrom P, Leinonen S, Merikanto J, Perala J, Paivansalo M, et al. Treatment of renal cysts with single-session percutaneous drainage and ethanol sclerotherapy: long-term outcome. *Urology* 2001;**57**:30–3.
[31] Touloupidis S, Fatles G, Rombis V, Papathanasiou A, Balaxis E. Percutaneous drainage of simple cysts of the kidney: a new method. *Urol Int* 2004;**73**:169–72.
[32] Chung BH, Kim JH, Hong CH, Yang SC, Lee MS. Comparison of single and multiple sessions of percutaneous sclerotherapy for simple renal cyst. *BJU Int* 2000;**85**:626–7.
[33] Fontana D, Porpiglia F, Morra I, Destefanis P. Treatment of simple renal cysts by percutaneous drainage with three repeated alcohol injection. *Urology* 1999;**53**:904–7.
[34] Teichman JM, Hulbert JC. Laparoscopic marsupialization of the painful polycystic kidney. *J Urol* 1995;**153**:1105–7.
[35] Roberts WW, Bluebond-Langner R, Boyle KE, Jarrett TW, Kavoussi LR. Laparoscopic ablation of symptomatic parenchymal and peripelvic renal cysts. *Urology* 2001;**58**:165–9.
[36] Agarwal MM, Hemal AK. Surgical management of renal cystic disease. *Curr Urol Rep* 2011;**12**:3–10.
[37] Kaouk JH, Goel RK. Single-port laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009;**55**:1163–9.
[38] Khanna R, Stein RJ, White MA. Single institution experience with robot-assisted laparoendoscopic single-site renal procedures. *J Endourol* 2012;**26**:230–4.
[39] Liu C, Pan B, Zheng S, Xu A. Laparoendoscopic single-site surgery for symptomatic renal cyst decortication using a homemade glove port device: initial experience. *Urol Int* 2012;**89**:180–4.
[40] Thomsen HS. Intrarenal backflow during retrograde pyelography following kidney transplantation. *Acta Radiol Diagn* 1984;**25**:113–20.
[41] Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, et al. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990;**38**:1177–80.
[42] Zerres K. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin Invest* 1992;**70**:794–801.
[43] Kissane JM. Renal cysts in pediatric patients. A classification and overview. *Pediatr Nephrol* 1990;**4**:69–77.
[44] Garel LA, Habib R, Pariente D, Broyer M, Sauvegrain J. Juvenile nephronophtisis: sonographic appearance in children with severe uremia. *Radiology* 1984;**151**:93–5.
[45] Zimmerhackl LB, Rehm M, Kaufmehl K, Kurlemann G, Brandis M. Renal involvement in tuberous sclerosis complex: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 1994;**8**:451–7.
[46] Ibrahim RE, Weinberg DS, Weidner N. Atypical cysts and carcinomas of the kidneys in the phacomatoses: a quantitative DNA study using static and flow cytometry. *Cancer* 1989;**63**:148–57.
[47] Levine E, Collins DL, Horton WA, Schimke RN. CT screening of the abdomen in von Hippel-Lindau disease. *AJR Am J Roentgenol* 1982;**139**:505–10.
[48] Menster M, Mahan J, Koff S. Multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol* 1994;**8**:113–5.
[49] Thomsen HS, Levine E, Meilstrup JW, Van Slyke MA, Edgar KA, Barth JC, et al. Renal cystic diseases. *Eur Radiol* 1997;**7**: 1267–75.
[50] Birken G, King D, Vane D, Lloyd T. Renal cell carcinoma arising in a multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Surg* 1985;**20**: 619–21.
[51] Chen YH, Stapleton FB, Roy S, Noe HN. Neonatal hypertension from a unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Urol* 1985;**133**: 664–5.
[52] Kuwertz-Broeking E, Brinkmann OA, Von Lengerke HJ, Sciuk J, Fruend S, Bulla M, et al. Unilateral multicystic dysplastic kidney: experience in children. *BJU Int* 2004;**93**:388–92.
[53] Madewell JE, Goldman SM, Davis CJ. Multilocular cystic nephroma: a radiographic pathologic correlation of 58 patients. *Radiology* 1983;**146**:309–21.
[54] Goldman SM, Hartman DS. *Medullary sponge kidney. Renal cystic disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p. 108–9.
[55] Parks JH, Coe FL, Strauss AL. Calcium nephrolithiasis and medullary sponge kidney in women. *N Engl J Med* 1982;**306**:1088–91.
[56] Matson MA, Cohen EP. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine* 1990;**69**:217–26.
[57] Levine E, Slusher SL, Grantham JJ, Wetzel LH. Natural history of acquired renal cystic disease in dialysis patients: a prospective longitudinal CT study. *AJR Am J Roentgenol* 1991;**156**:501–6.
[58] Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, Meyer KB. Screening of acquired cystic kidney disease: a decision analytic perspective. *Kidney Int* 1995;**48**:207–19.

O. Belas.
V. Elalouf.
M. Peyromaure (michael.peyromaure@cch.aphp.fr).
Service d'urologie, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Belas O, Elalouf V, Peyromaure M. Kystes simples du rein : diagnostic et prise en charge. EMC - Urologie 2015;8(1):1-9 [Article 18-100-A-15].



Lithogenèse

M. Daudon

La lithogenèse désigne l'ensemble des processus physicochimiques et biologiques qui conduisent de la sursaturation des urines à la formation d'un calcul urinaire. La lithogenèse peut être subdivisée en deux grandes phases : la cristallogenèse, qui correspond aux différentes étapes de formation des cristaux chez le sujet normal comme chez le lithiasique, et la calculogenèse, observée uniquement chez les patients lithiasiques et qui rend compte des processus de rétention, d'accrétion et de conversion cristalline responsables de la formation, de la croissance et de la transformation du calcul. Cristallogenèse et calculogenèse sont la conséquence d'un déséquilibre entre promoteurs et inhibiteurs de la cristallisation. Les premiers correspondent aux substances dissoutes dans les urines mais capables, soit seules lorsque les conditions sont favorables, soit par associations, de former des cristaux. Les seconds représentent toutes les substances micro- ou macromoléculaires capables de bloquer ou de réduire les processus de cristallisation et de rétention cristalline. La cristallurie, première étape, nécessaire mais non suffisante, de la lithogenèse expose, lorsqu'elle est trop fréquente, à un risque accru de formation de calculs. La nucléation hétérogène d'une espèce cristalline sur une autre préalablement formée est la principale cause de formation de calculs calciques aujourd'hui, notamment au travers de la plaque de Randall. Cette calcification, formée dans la médullaire profonde du rein et accumulée derrière l'épithélium papillaire qu'elle est capable de rompre par un mécanisme encore mal élucidé, sert de nucléateur à l'oxalate de calcium sursaturé dans l'urine issue des tubes collecteurs. Il s'ensuit la formation de calculs d'oxalate de calcium attachés à l'épithélium papillaire par l'intermédiaire de la plaque de Randall. Ce processus lithiasique est devenu la première cause de lithiase calcique dans les sociétés industrielles, y compris en France où plus de la moitié des calculs d'oxalate de calcium observés chez les jeunes adultes résulte de ce mécanisme.

Mots-clés : Lithogenèse ; Sursaturation ; Nucléation ; Agrégation cristalline ; Citrate ; Conversion cristalline ; Plaque de Randall ; Oxalate de calcium ; Carbapatite

Plan

■ Généralités

La lithogenèse est l'ensemble des processus physicochimiques et biologiques qui conduisent de la sursaturation des urines à la formation d'un calcul urinaire [1]. Les mécanismes impliqués dans le processus lithiasique sont multiples et complexes et ne sont pas encore tous parfaitement identifiés, même si de grands progrès dans la compréhension des facteurs lithogènes ont été réalisés au cours des dernières décennies. La connaissance des acteurs et des mécanismes générateurs de la cristallisation et de la rétention cristalline est essentielle pour une prise en charge médicale efficace de la maladie lithiasique et, probablement aussi, pour en réduire l'incidence au niveau de la population générale par des conseils hygiénodiététiques appropriés. Rappelons ici que le terme

Volume 6 > n°4 > octobre 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)46401-4

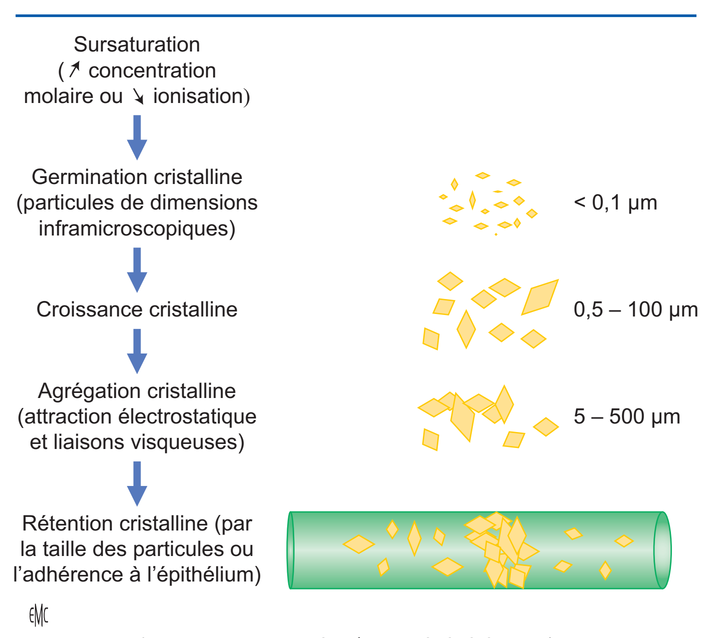


Figure 1. Principales étapes de la lithogenèse.

de lithiase, du grec « lithos », désigne la maladie et que le calcul, du latin « calculus », désigne le produit de la maladie, c'est-à-dire la concrétion formée dans l'arbre urinaire.

La lithogenèse peut être subdivisée en deux grandes phases :

- la cristallogenèse, qui correspond aux différentes étapes de formation des cristaux pour réduire la sursaturation des urines chez le sujet normal comme chez le lithiasique ;
- la calculogenèse, qui conduit au processus lithiasique proprement dit et rend compte des processus de rétention, d'accrétion et de conversion cristalline responsables de la formation, de la croissance et de la transformation du calcul. Par définition, cette phase, contrairement à la cristallogenèse, ne s'observe que chez les patients lithiasiques.

Cristallogenèse

Elle doit être considérée comme un processus multifactoriel non pathologique en soi, sauf cas particuliers, qui peut s'observer aussi bien chez le sujet normal que chez le sujet lithiasique [2]. D'un point de vue strictement physicochimique, la cristallogenèse a pour objet de diminuer la sursaturation des urines en un ou plusieurs solutés dont la concentration est excessive. Elle comporte plusieurs phases qui sont schématisées sur la Figure 1 :

- la première est la sursaturation des urines en une ou plusieurs substances cristallisables ;
- la seconde est la germination cristalline, c'est-à-dire le passage à l'état solide de l'espèce en sursaturation. Cette phase conduit à la formation de germes cristallins de très faible taille (particules dont la taille est comprise entre 5 et 200 nanomètres, donc des particules invisibles en microscopie optique) ;
- la troisième phase est la croissance des cristaux formés, qui assure le grossissement des particules par accrétion de nouvelles molécules. Les cristaux qui en résultent deviennent visibles en microscopie optique, leur dimension atteignant couramment 1 à 50 µm ;
- la quatrième phase correspond à l'agrégation cristalline, qui engendre des particules dont la taille est comprise habituellement entre 10 et 100 µm, certains agrégats pouvant dépasser 250 µm. Cette phase, qui peut intervenir simultanément avec la phase de croissance des cristaux, est la principale étape assurant une croissance rapide des particules cristallines.

Calculogenèse

Propre aux sujets lithiasiques, elle regroupe tous les processus qui conduisent au développement de calculs et à leur évolution à partir des cristaux formés au cours des étapes précédentes. Elle comporte elle-même plusieurs phases :

- la rétention des particules, qui constitue la première étape de la formation du calcul ;
- l'accrétion de nouveaux cristaux, assurant la croissance du calcul ;
- la conversion cristalline, qui en modifie les phases cristallines constitutives et la morphologie.

■ Sursaturation des urines

Cette première étape, nécessaire mais non suffisante, de la cristallogenèse, doit être considérée indépendamment pour chaque espèce cristallisable de l'urine [3]. Le degré de saturation S pour une espèce donnée se définit comme le rapport du produit d'activité ionique de la substance à son produit de solubilité Kps. Le produit de solubilité représente la concentration soluble maximale de la substance dans le milieu. L'activité ionique est égale au produit des concentrations molaires des ions qui composent la substance cristallisable multiplié par le coefficient d'activité ionique, coefficient qui fait intervenir différents paramètres, notamment la force ionique de l'urine, la charge des ions et leur diamètre en solution [3]. D'autres facteurs, en particulier la température, doivent être pris en compte pour déterminer l'activité ionique, mais peuvent être pratiquement considérés comme constants dans les urines humaines in vivo. Lorsque l'activité ionique de la substance est supérieure à son produit de solubilité, c'est-à-dire lorsque S est supérieur à 1, la solution est sursaturée vis-à-vis de cette substance (Fig. 2). Dès ce stade, la substance est théoriquement capable de cristalliser. Cependant, comme nous le verrons (cf. infra), la cinétique de cristallisation, élément capital dans le développement d'une pathologie d'origine cristalline, est fortement influencée par le niveau de la sursaturation [3].

S dépend à la fois de la concentration molaire des ions qui composent la substance et du pH urinaire qui conditionne le degré d'ionisation de celle-ci. Pour certaines espèces, la concentration molaire ou, en cas de substances polyioniques telles que l'oxalate de calcium, le produit des concentrations molaires de ses ions constitutifs est prépondérant [4]. En effet, comme le montre la Figure 3, le risque de cristallisation augmente avec le produit molaire oxalocalcique (pCOx) indépendamment du pH urinaire. Nous verrons (cf. infra) que le pH, par l'intermédiaire de substances qui lui sont sensibles, peut néanmoins moduler significativement la cristallisation oxalocalcique. Pour des molécules telles que l'acide urique, les urates ou les phosphates, le degré

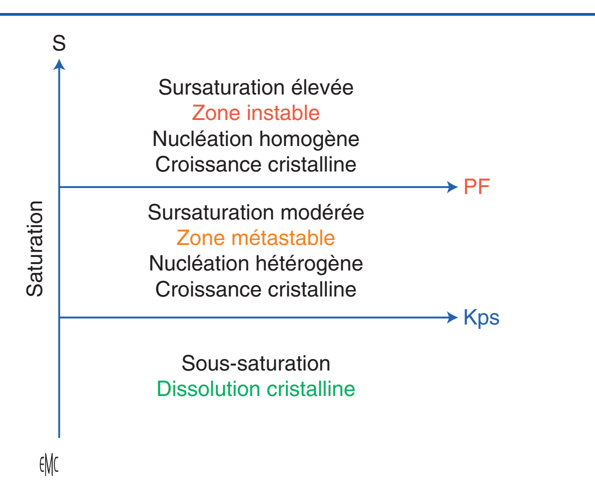


Figure 2. Différents niveaux de saturation urinaire et leurs conséquences sur la cristallisation. Le produit de solubilité (Kps) représente la concentration maximale soluble d'une espèce cristalline donnée. Le produit de formation (PF) correspond au niveau de sursaturation à partir duquel les cristaux peuvent se former rapidement, c'est-à-dire pendant le temps de transit des urines au travers du néphron. Concrètement, il faudrait distinguer le PF nécessaire à la cristallisation dans le rein, où l'urine séjourne peu de temps, et le PF (moins élevé) suffisant à la cristallisation dans la vessie où les urines séjournent plus longtemps.

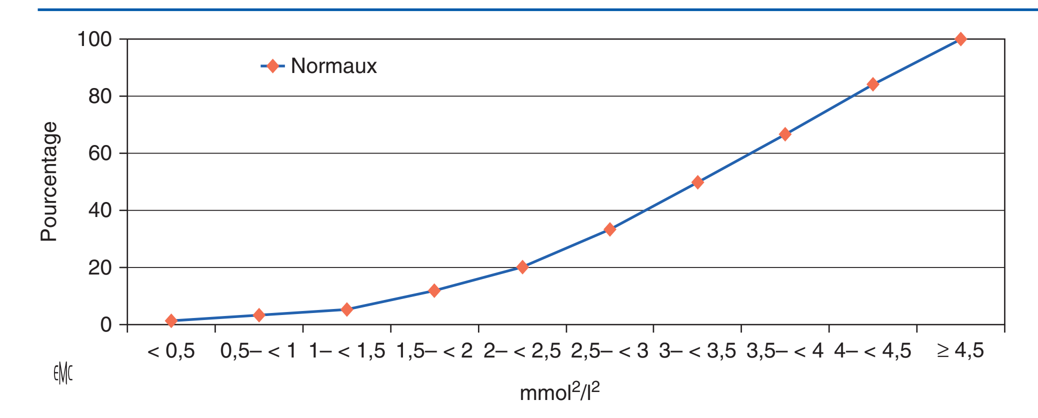


Figure 3. Influence du produit molaire oxalocalcique sur la fréquence des cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine des sujets normaux (*n* = 350).

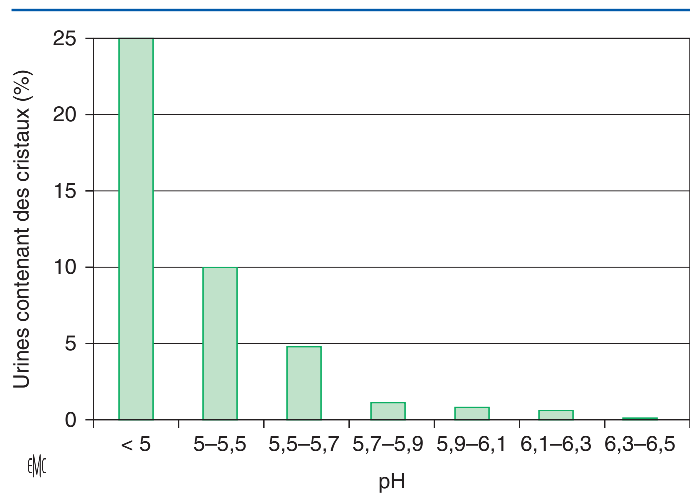


Figure 4. Influence du pH urinaire sur la fréquence de cristallisation de l'acide urique dihydraté.

d'ionisation est prépondérant et fortement dépendant du pH urinaire. Dans ce cas, l'influence de la concentration molaire est moindre et la valeur du pH apparaît comme le principal déterminant de la cristallisation. Ainsi, pour l'acide urique dihydraté, on observe que la fréquence de cristallurie est essentiellement pH-dépendante (Fig. 4) et beaucoup moins influencée par la concentration d'acide urique puisque environ 4 % des urines seulement contiennent des cristaux lorsque l'uricurie est élevée, c'est-à-dire supérieure ou égale à 6 mmol/l.

Pour une concentration molaire donnée d'une substance cristallisable, le degré de sursaturation est aussi influencé par d'autres facteurs, en particulier la concentration en substances capables d'interagir directement avec l'une de ses composantes. Par exemple, la teneur des urines en citrate, excellent complexant des ions calcium, est susceptible de modifier de manière très significative à la fois les sursaturations oxalocalcique et phosphocalcique. Il s'ensuit une diminution du risque cristallogène lorsque la concentration de citrate augmente. La Figure 5 illustre la fréquence de cristallisation oxalocalcique observée dans les urines des sujets lithiasiques en fonction du produit molaire pCaOx et de la concentration molaire en citrate. Noter que l'efficacité du citrate sur la fréquence de cristallurie est d'abord conditionnée par le moteur de la cristallisation que représente le produit pCaOx.

Si la sursaturation peut être considérée comme le mécanisme fondamental nécessaire à l'apparition des germes cristallins, cela ne suffit pas pour induire la cristallisation. En effet, des facteurs thermodynamiques doivent aussi être considérés. Lorsque la sursaturation est faible, le temps nécessaire à la formation d'un germe cristallin est souvent supérieur au temps de séjour de l'urine dans l'arbre urinaire. Plus le niveau de sursaturation s'élève, plus la cinétique de cristallisation s'accélère et plus le nombre de cristaux formés par unité de temps augmente. Parallèlement, le nombre de molécules nécessaires à la formation d'un germe cristallin diminue [3]. En d'autres termes, les cristaux formés en situation de sursaturation élevée sont en moyenne plus nombreux mais plus petits que ceux observés dans des conditions de moindre sursaturation. Le degré de sursaturation conduisant à la formation rapide de cristaux dans l'appareil urinaire peut ainsi être considéré, après le Kps, comme un second seuil au-delà duquel le risque cristallogène devient important. Pour l'oxalate de calcium, ce seuil correspond à une sursaturation de l'ordre de 12 : en effet, plus des deux tiers des urines dont la sursaturation oxalocalcique est supérieure ou égale à 12 présentent spontanément des cristaux d'oxalate de calcium. À l'inverse, seulement 29 % des urines contiennent de tels cristaux si la sursaturation oxalocalcique est comprise entre 10 et 12 et à peine 12 % en contiennent pour des sursaturations inférieures à 10. Le seuil de 12 peut être considéré comme le produit de formation (PF) spontané de l'oxalate de calcium dans la majorité des urines humaines, c'est-à-dire le niveau de sursaturation pour lequel la fréquence de cristallisation devient élevée et crée un risque potentiel de lithiase. Entre Kps et PF, l'urine est dite métastable (Fig. 2). Elle est propice aux phénomènes de nucléation hétérogène, c'est-à-dire de nucléation induite par une autre espèce préalablement cristallisée. En revanche, elle est peu favorable à la germination cristalline spontanée. Cette zone correspond typiquement aux situations lithogènes intermittentes résultant de sursaturations multiples telles qu'on les observe dans la lithiase calcique ou urique commune où les variations de sursaturation sont très dépendantes de facteurs environnementaux comme les apports hydriques et les comportements alimentaires. Pour des sursaturations supérieures au PF, l'urine doit être considérée comme instable. La cristallisation de l'espèce sursaturée s'y produit par nucléation homogène sans intervention d'autres facteurs. C'est donc particulièrement le domaine des lithiases associées à des pathologies d'origine génétique où la sursaturation est liée à l'excrétion anormalement élevée et permanente d'une substance peu soluble comme la cystine ou la dihydroxyadénine [5, 6], ou capable de former avec d'autres ions de l'urine un composé peu soluble (Fig. 6). À cette dernière situation correspondent des pathologies comme les hyperoxaluries primitives ou les hypercalciuries majeures, voire certaines formes d'acidose tubulaire [7–9].

Les principales causes de sursaturation urinaire génératrices de cristallisation sont l'hypercalciurie, l'hyperoxalurie, l'hyperuricurie, l'hyperphosphaturie, l'hyperacidité ou l'hyperalcalinité des urines, ainsi que le défaut de concentration de certaines substances comme le citrate ou le magnésium urinaires (Fig. 6).

À ces causes fréquentes en matière de lithiase s'ajoutent des causes plus rares, associées à des contextes pathologiques spécifiques (cf. supra) comme :

- les anomalies congénitales du métabolisme des purines (syndrome de Lesch–Nyhan, déficit en adénine phosphoribosyltransférase, déficit en xanthine déshydrogénase) [6, 10, 11] ;
- des contextes infectieux comme les infections chroniques de l'arbre urinaire par des germes uréolytiques [12] ;
- la prise chronique de certains médicaments :
  - qui entraînent des modifications métaboliques comme les laxatifs, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les uricosuriques, les acidifiants ou les alcalinisants urinaires ou encore les inhibiteurs de la lipase digestive [13–18],

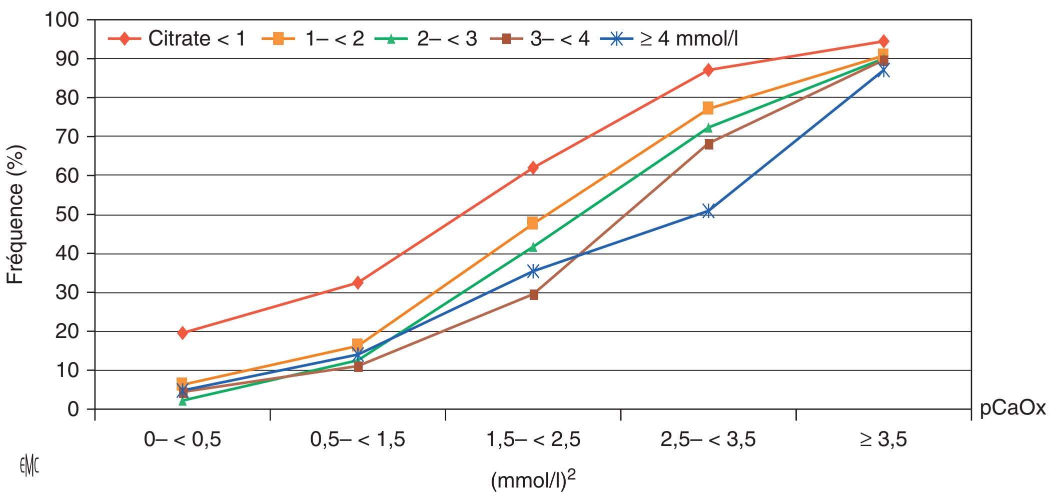


Figure 5. Influence relative du produit molaire oxalocalcique (pCaOx) et de la citraturie sur la fréquence de la cristallisation oxalocalcique dans les urines des patients lithiasiques. Sachant que le risque clinique de récidive lithiasique est très élevé (proche de 90 %) lorsque la fréquence de cristallurie dépasse 50 % (Daudon et al, *Kidney Int* 2005), on voit sur le diagramme que pour des produits oxalocalciques élevés, des concentrations urinaires de citrate normales ou fortes (> 3 mmol/l) ne suffisent pas à protéger contre le risque cristallogène. Pour cela, il faut d'abord réduire le produit pCaOx par des mesures appropriées (cure de diurèse, baisse de la calciurie, etc.)

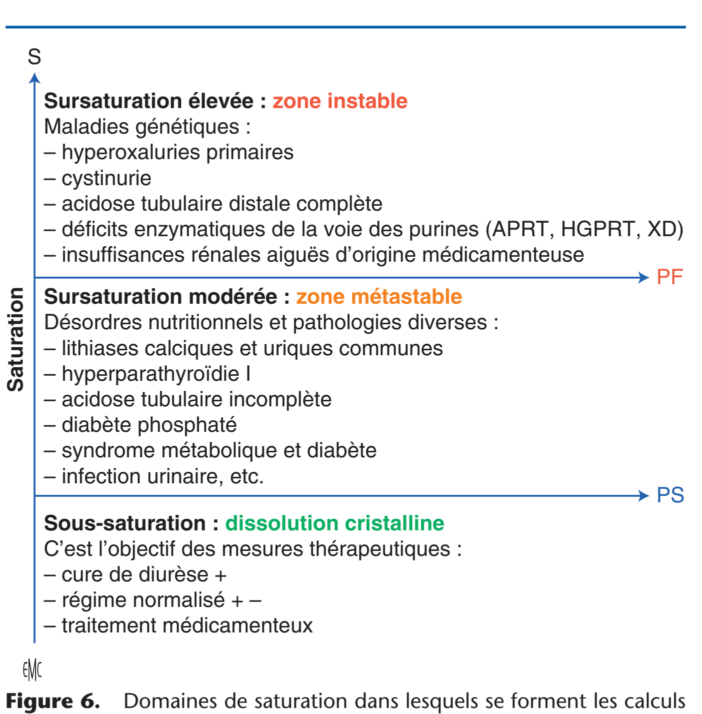


Figure 6. Domaines de saturation dans lesquels se forment les calculs dans différents contextes pathologiques.

- ou qui, en raison de leur faible solubilité intrinsèque et de leur forte excrétion urinaire, sont capables eux-mêmes de cristalliser dans le rein et les voies urinaires et de générer calculs et insuffisance rénale (par exemple : sulfadiazine, indinavir, atazanavir, etc.) [19–23].

Germination cristalline

Lorsque le niveau de sursaturation est suffisant, les molécules dissoutes non dissociées qui se sont formées à partir des ions en solution se rassemblent pour constituer des germes cristallins. Cette étape dite « de germination » ou de « nucléation cristalline » peut s'exprimer selon deux modes différents, la nucléation homogène et la nucléation hétérogène.

Nucléation homogène

Elle correspond à la cristallisation spontanée d'une espèce dont le niveau de sursaturation est suffisant pour permettre la formation des cristaux pendant le temps de transit ou de séjour de l'urine dans l'arbre urinaire. On conçoit ainsi que la nucléation homogène au niveau tubulaire exige des valeurs de sursaturation plus élevées que celles qui sont nécessaires pour une nucléation homogène au niveau vésical par exemple.

Il existe plusieurs causes de nucléation homogène.

Nucléation hétérogène

La nucléation hétérogène requiert des niveaux de sursaturation plus faibles que la nucléation homogène. Elle correspond à des situations où les cristaux se forment au contact d'autres particules telles que des cristaux préexistants, voire des débris épithéliaux ou cellulaires, qui jouent le rôle d'inducteurs [24]. Ce processus est considéré comme la principale cause des lithiases de l'appareil urinaire.

En pratique, acide urique, urate de sodium, brushite, carbapatite et whitlockite sont les principaux nucléateurs de l'oxalate de calcium qui est aujourd'hui, de très loin, le constituant le plus fréquent et le plus abondant des calculs urinaires [25]. Réciproquement, l'oxalate de calcium, notamment dans sa forme monohydratée, peut être un nucléateur hétérogène pour l'acide urique, ce qui explique la fréquence relativement élevée des lithiases mixtes oxalo-uriques (près de 10 % des calculs) dont le noyau peut être alternativement composé d'acide urique ou d'oxalate de calcium.



Croissance cristalline

Cette étape, très importante dans le développement ultérieur d'un calcul en formation, n'est pas considérée par la majorité des auteurs comme déterminante dans le processus initial de la lithogenèse. En effet, la croissance cristalline assure la transformation des germes cristallins primitifs de quelques dizaines de nanomètres en cristaux de plusieurs micromètres ou dizaines de micromètres. Le temps nécessaire à cette croissance dépend de plusieurs facteurs, notamment la sursaturation et le flux urinaire. En pratique, ce temps est souvent supérieur à la durée de transit tubulaire de l'urine et ne permet donc pas à des cristaux nucléés dans la lumière du néphron d'atteindre une taille suffisante pour provoquer leur rétention dans les tubes rénaux dont le diamètre varie de 15 à 200 μm (Tableau 1). Finlayson et Reid ont émis l'hypothèse que la fixation des cristaux à l'épithélium était sans doute un mécanisme essentiel du processus lithiasique [26]. En fait, il existe de nombreux exemples de pathologies qui conduisent à l'insuffisance rénale par cristallisation intratubulaire comme la

Tableau 1.
Largeur des différentes portions du néphron.

Portion du néphron	Largeur (μm)
Tube contourné proximal	50–65
Branche descendante de l'anse de Henle	14–22
Branche ascendante de l'anse de Henle	14–22
Tube contourné proximal	20–50
Tube collecteur	100–200

cystinurie, l'hyperoxalurie primaire, les déficits en adénine phosphoribosyltransférase ou encore certaines insuffisances rénales d'origine médicamenteuse. On observe chez ces patients des cristaux de dimensions importantes (parfois plusieurs dizaines de micromètres), y compris dans des cylindres tubulaires que l'on retrouve dans les urines et qui suggèrent une croissance déjà significative de ces cristaux à l'intérieur du néphron. Néanmoins, dans la majorité des lithiases, la croissance cristalline intervient surtout comme facteur d'augmentation de taille de particules qui ont été retenues dans le rein par d'autres mécanismes, en particulier par agrégation ou adhérence des cristaux à l'épithélium [27–29].

■ Agrégation cristalline

Parmi les mécanismes qui contribuent à la rétention des cristaux et donc, potentiellement, à la formation de calculs, figure l'agrégation cristalline, qui est considérée comme une étape essentielle des processus lithiasiques [2, 3, 30]. Contrairement à la croissance, l'agrégation des cristaux est un phénomène qui peut être très rapide. Elle met en jeu les forces d'attraction électrostatique et les interactions entre germes cristallins et macromolécules urinaires, elles-mêmes souvent fortement chargées électronégativement. L'agrégation est susceptible d'engendrer des particules volumineuses, dépassant parfois 200 μm, qui peuvent se former en moins de 1 minute et par conséquent être retenues dans le rein, y compris au niveau des tubes collecteurs. Pour lutter contre ce processus d'agrégation, l'organisme a développé plusieurs moyens de défense qui s'intègrent dans le concept général d'inhibition de la cristallisation (cf. infra).

■ Rétention des particules

La formation de cristaux dans la lumière tubulaire est un phénomène fréquent, y compris chez les sujets normaux, lorsque les urines sont très concentrées, notamment en raison d'apports hydriques insuffisants. Si l'on considère que près de 15 % des urines du réveil des sujets sains contiennent des cristaux, essentiellement de la weddellite, il est vraisemblable qu'une partie de ces cristaux se forme dans les néphrons, mais qu'ils n'entraînent pas de manifestations cliniques particulières parce qu'ils sont habituellement évacués avec l'urine et excrétés dans les cavités rénales. Cette évacuation est facilitée par le glycocalix, film protecteur riche en glycosaminoglycanes qui recouvre l'épithélium tubulaire et limite les risques d'adhérence cristalline aux membranes cellulaires. Certains cristaux peuvent cependant s'accrocher à la surface des cellules [31]. Des processus de défense sont alors mis en jeu, qui consistent à augmenter la production de glycocalix, à endocyter les cristaux puis à les détruire lentement au niveau des lysosomes intracellulaires, à la fois par acidification du milieu et par action de l'équipement enzymatique lysosomal pour en recycler les composants (Fig. 7). Les phases d'endocytose puis de lyse cristalline sont des étapes relativement lentes qui ne peuvent suffire à éliminer des cristaux nombreux ou constamment renouvelés lors de processus cristallogènes très actifs. L'adhérence cristalline aux cellules épithéliales est favorisée par toute altération de l'épithélium tubulaire. Celle-ci peut être la conséquence :

- d'un défaut de production de glycocalix ;

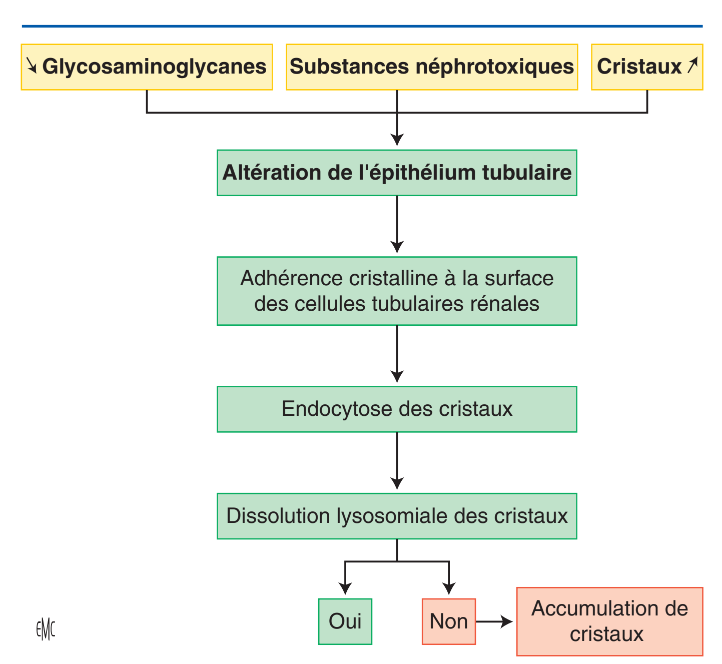


Figure 7. Interactions entre cristaux et épithélium tubulaire conduisant à l'élimination des cristaux lorsqu'ils sont petits et peu nombreux.

- d'une agression chimique préalable (médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, concentration intraluminale excessive en ions oxalate responsable d'un stress oxydant) ;
- ou encore d'une agression physique directe (lésions induites par les cristaux eux-mêmes, surtout lorsque leur forme est anguleuse : aiguilles et baguettes de brushite, aiguilles de carbapatite, aiguilles d'urate de sodium, voire cristaux quadratiques de weddellite).

La plupart des études réalisées sur des cultures cellulaires provenant de différentes lignées rénales s'accordent sur le fait que la fixation des cristaux s'effectue essentiellement sur un épithélium lésé en cours de régénération comme en témoignent les marquages histologiques montrant une surexpression de CD44 et d'acide hyaluronique, deux marqueurs de la réparation et de la prolifération cellulaire [32, 33]. Les travaux du groupe de Marc de Broe ont largement contribué à la compréhension de ces phénomènes et fourni des données convaincantes sur le fait que l'épithélium tubulaire en régénération est capable de proliférer en plaçant la membrane basale des nouvelles cellules au contact des cristaux qui sont ainsi refoulés dans l'interstitium lorsque la nouvelle couche cellulaire remplace les cellules initiales [34, 35]. Les cristaux se trouvant alors dans l'interstitium sont détruits par le matériel enzymatique et les sécrétions de différentes cellules mobilisées à cet effet comme les macrophages, les monocytes et les cellules géantes polynucléées dont la présence a été observée autour des agrégats cristallins rejetés dans l'interstitium [35]. La Figure 8 schématise les interactions entre cristaux et épithélium. Ce processus de défense de l'épithélium tubulaire semble indépendant de la pathologie causale et s'observe de la même façon pour toutes les pathologies à fort pouvoir cristallogène (maladies génétiques telles que l'hyperoxalurie primaire, surcharges thérapeutiques telles que les hyperphosphorémies associées aux traitements par le phosphate de sodium pour la préparation aux coloscopies, dépôts calciques secondaires aux transplantations rénales ou encore intoxications à l'éthylène glycol) [35]. Ce mécanisme d'évacuation des cristaux dans l'interstitium est vraisemblablement à l'origine des néphrocalcinoses et des envahissements par les cristaux non calciques en cas de maladies génétiques de la voie des purines. Il permet aussi de comprendre pourquoi certaines néphrocalcinoses sont réversibles et d'autres pas selon que la source de cristallisation est transitoire ou non.

On conçoit aussi que le risque d'altération de l'épithélium et, secondairement, d'adhérence cristalline à celui-ci soit d'autant plus élevé que les cellules sont plus souvent exposées à un stress oxydant (hyperoxalurie), à des facteurs néphrotoxiques ou à une agression mécanique par une cristallurie fréquente

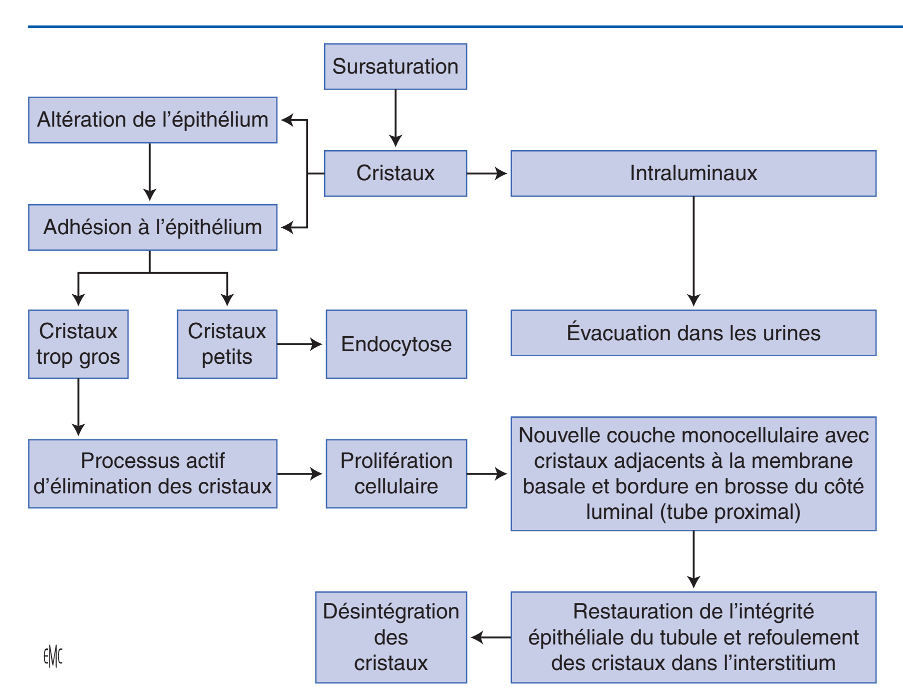


Figure 8. Différents processus d'élimination des cristaux formés dans la lumière des néphrons.



Figure 9. Exemple de calcul de whewellite nucléé sur un bouchon tubulaire de carbapatite.

et/ou abondante et faite de cristaux anisotropiques et/ou présentant des angles acérés qui peuvent altérer le glycocalix. L'accroissement du nombre de cristaux fixés à l'épithélium augmente les risques de nucléation hétérogène et d'accrétion cristalline pouvant engendrer le noyau de futurs calculs. Indépendamment du risque d'accumulation de dépôts cristallins dans l'interstitium, l'accumulation obstructive de cristaux et agrégats dans la lumière tubulaire [36, 37] peut aussi être à l'origine de certains processus lithiasiques comme l'illustre la Figure 9 où l'on voit un calcul d'oxalate de calcium monohydraté constitué sur une papille rénale à partir d'un moule tubulaire composé d'un mélange d'urate de sodium et de carbapatite. À noter que l'obstruction tubulaire est aussi une source d'insuffisance rénale lorsqu'elle est massive comme on peut l'observer sous certaines conditions lors d'épisodes de faible diurèse chez des patients présentant des maladies génétiques telles qu'une hyperoxalurie primitive ou un déficit en adénine phosphoribosyltransférase.

La répétition sur des intervalles de temps courts des processus d'endocytose conduit également à une accumulation de particules cristallines intracellulaires dont la lyse est de plus en plus difficile en raison de leur abondance. L'accumulation intracellulaire de particules cristallines peut conduire à l'apoptose des cellules et à la rupture de la membrane cellulaire, permettant la diffusion des amas cristallins dans l'interstitium, ce qui constitue l'un des possibles mécanismes de néphrocalcinose ou d'aggravation de celle-ci, mais probablement pas de lithiase [38, 39].

La rétention directe des particules cristallines, soit par fixation à l'épithélium du tube collecteur ou à la pointe de la papille, soit par accumulation particulaire dans l'interstitium jusqu'à l'épithélium papillaire et rupture secondaire de celui-ci, représente, chez de nombreux patients, la première phase du processus lithiasique proprement dit [40, 41]. Un exemple typique et de plus en plus courant de ce processus est illustré par la lithogenèse sur plaques de Randall qui apparaît de plus en plus fréquente aujourd'hui et survient chez des sujets de plus en plus jeunes [25].

Plaque de Randall

Historique

La médullaire profonde du rein et la papille rénale sont les sites privilégiés de ce processus décrit pour la première fois en 1936 [42] par l'urologue américain Alexander Randall qui a ensuite développé sa théorie de la lithogenèse dans plusieurs articles [43, 44]. Ses travaux, réalisés sur une série autopsique de 1154 paires de reins, ont conduit Randall à décrire des lésions papillaires constituées par des dépôts sous-épithéliaux et parfois affleurant à la surface de la papille chez environ 20 % des sujets examinés qui n'avaient pas été sélectionnés en raison d'antécédents lithiasiques connus. Sur cette cohorte de patients décédés pour des raisons très diverses, 5,6 % avaient des reins porteurs d'un ou de plusieurs calculs d'oxalate de calcium accrochés à l'épithélium papillaire par l'intermédiaire d'une calcification tissulaire de phosphate de calcium. Randall a donc émis l'hypothèse que les calcifications sous-épithéliales papillaires pouvaient être le primum movens du processus lithiasique chez de nombreux patients. Faute de techniques adaptées pour explorer facilement les papilles rénales in vivo ou pour conduire des études expérimentales in vitro ou chez l'animal permettant de reproduire les conditions de formation de ces calcifications prépapillaires, très peu d'études ont abordé la lithogenèse à partir de ces plaques appelées désormais « plaques de Randall ».

Données épidémiologiques

En 1985, Cifuentes–Delatte, urologue espagnol qui s'est beaucoup intéressé aux processus de formation des calculs, a réalisé

une étude de 87 calculs d'origine papillaire à la fois par microscopie électronique à balayage et par diffraction des rayons X. Il a observé que 63 d'entre eux présentaient une plaque de Randall et, parmi ceux-ci, 13 montraient des tubes rénaux calcifiés [45]. Deux ans plus tard, les mêmes auteurs, s'intéressant à la fréquence des calculs papillaires chez les lithiasiques, rapportaient leurs observations portant sur 500 calculs éliminés spontanément et collectés pendant deux années consécutives dans un même service d'urologie [46]. Aux techniques analytiques précédentes, les auteurs adjoignaient la spectrophotométrie infrarouge. Leurs conclusions ont été les suivantes : parmi les 500 calculs, 142, soit 28,4 %, étaient d'origine papillaire. Parmi eux, 61, c'est-à-dire 43 % (12,2 % de la série des 500 calculs), avaient une plaque de Randall d'apatite dont 14 montraient des tubes rénaux calcifiés. Sur les 81 autres calculs papillaires, 28 présentaient des dépôts faits d'autres substances que l'apatite et n'étaient donc pas considérés comme formés à partir d'une plaque de Randall. Enfin, 53 calculs ne contenaient aucune plaque dans la dépression superficielle correspondant à l'empreinte de la papille.

En 1997, Low et Stoller, en utilisant des techniques d'extraction des calculs intrarénaux par néphrolithotomie percutanée ou urétéroscopie, ont observé que 74 % des 57 patients lithiasiques traités ainsi présentaient des plaques de Randall sur une ou plusieurs de leurs papilles [47]. Plus récemment, grâce aux nouveaux endoscopes permettant une exploration plus aisée des cavités rénales et du fond des tiges calicielles, Matlaga et al. [48] ont rapporté que 100 % des 23 lithiasiques calciques dont ils ont examiné systématiquement les papilles rénales avaient au moins une papille comportant une ou plusieurs plaques et que 49 des 172 papilles explorées (28,5 %) supportaient des calculs. Au total, 11 des 23 sujets étudiés, soit 48 %, avaient au moins un calcul accroché sur une plaque de Randall papillaire [49]. Dans une étude systématique réalisée en France par Olivier Traxer et portant sur 436 patients dont les reins ont été explorés par voie endoscopique à l'aide d'un urétéroscope souple, il est apparu que 57 % des 289 patients lithiasiques et 27 % des 147 patients sans lithiase connue explorés pour d'autres motifs qu'une lithiase étaient porteurs de plaques de Randall. Chez 11 % des patients lithiasiques, des calculs papillaires étaient accrochés à des plaques de Randall, cette proportion chutant à 5 % chez les patients explorés pour d'autres causes qu'une lithiase [50].

Il semble donc, par rapport aux études de Randall et à celles plus récentes de Cifuentes–Delatte, exister depuis quelques décennies une progression de la proportion de calculs développés sur plaque de Randall. Par ailleurs, toutes les études épidémiologiques mondiales s'accordent sur le fait que la lithiase oxalocalcique continue à progresser dans les pays industrialisés [51–55]. En ce qui concerne la France, la proportion des calculs formés sur plaque de Randall a été multipliée par 3 entre le début des années 1980 et le début des années 2000 [25]. Plus préoccupant encore est le fait que les sujets concernés sont de plus en plus jeunes. En effet, la proportion de calculs oxalocalciques formés à partir d'une plaque de Randall chez des sujets de moins de 30 ans est passée de 8,5 % au début des années 1980 à 55 % pour la période récente. Ce type de lithogenèse semble beaucoup moindre dans les pays en développement [56].

Physiopathologie

La physiopathologie des lithiases sur plaque de Randall a fait l'objet de plusieurs études récentes, essentiellement réalisées par le groupe d'Evan, Lingeman et Coe. Les mécanismes intimes de cette lithogenèse particulière se dévoilent peu à peu mais restent encore en grande partie mal connus. Selon Evan et al., le point de départ de la plaque de Randall se situe dans la membrane basale de la portion mince des anses longues de Henle situées dans la médullaire profonde [57]. C'est en effet à ce niveau que sont observés les premiers dépôts calciques, isolés et de faibles dimensions (environ 50 nm). Ces dépôts, toujours constitués d'apatite, se présentent sous la forme de sphères composées de plusieurs couches où se mêlent cristaux d'apatite et matrice organique, le cœur des sphères étant essentiellement minéral et la périphérie plus riche en macromolécules, l'analyse par microscopie électronique révélant entre les deux une alternance de couches riches tantôt en minéral tantôt en matière organique. L'ostéopontine a pu être identifiée au sein de ces sphères et à leur surface [58], mais elle ne représente vraisemblablement qu'une fraction de la matrice organique. Selon les auteurs, la coalescence des particules d'apatite mélangées à du collagène de type 1 riche en acide hyaluronique dans l'interstitium entraîne la formation de véritables plaques qui s'étendent autour des vasa recta, des tubes collecteurs puis vers l'épithélium papillaire. La rupture de cet épithélium, par un mécanisme non élucidé à ce jour, a pour effet de faire affleurer la plaque à la surface de la papille, permettant à des molécules en sursaturation dans les urines émises par les tubes collecteurs voisins de cristalliser sur la plaque organophosphocalcique.

Lithogenèse sur la plaque de Randall

Les travaux récents fondés sur des études histologiques réalisées à partir de biopsies de papilles [41, 59], ou d'examen physicochimique des plaques de Randall accrochées à des calculs [50] suggèrent que la plaque de carbapatite affleurant à la surface de l'épithélium papillaire peut, dans un premier temps, se couvrir de nouvelles couches faites de phosphates calciques provenant de l'urine environnante, avant de servir de nucléateur hétérogène pour la cristallisation de l'oxalate de calcium. La plaque peut aussi capter des cristaux préformés dans les tubes collecteurs ainsi que des macromolécules contenues dans l'urine comme la protéine de Tamm–Horsfall (THP) ou l'ostéopontine. Il est important de noter qu'en aucun cas, il n'a été observé de dépôts intraluminaux d'apatite chez les lithiasiques calciques idiopathiques présentant des plaques de Randall, même en cas de dépôts très étendus dans l'interstitium [60]. De même, à aucun moment, il n'a été observé de cristaux d'oxalate de calcium dans l'interstitium de la médullaire profonde chez ces patients, y compris au niveau des plaques sous-épithéliales [61]. Même dans les modèles expérimentaux de perfusion continue d'oxalate conduisant à une néphrocalcinose oxalocalcique, celle-ci se constitue essentiellement par accumulation de cristaux d'oxalate de calcium dans la lumière tubulaire avec seulement quelques dépôts isolés de cristaux oxalocalciques péritubulaires ou dans l'interstitium alors que l'épithélium papillaire est couvert de cristaux d'oxalate de calcium [62]. Ces observations permettent de conclure que l'hyperoxalurie de la région papillaire, démontrée par plusieurs études [63, 64], n'est pas une cause de cristallisation spontanée de l'oxalate de calcium dans la médullaire profonde. En revanche, cette hyperoxalurie est responsable d'une cristallisation intraluminale et du dépôt de nombreux cristaux d'oxalate de calcium sur la papille rénale. On peut donc concevoir que l'hyperoxalurie puisse constituer un élément important de la formation de calculs oxalocalciques à partir d'une plaque de Randall. C'est en tout cas ce que suggèrent d'une part les études réalisées sur les transferts ioniques au niveau de l'épithélium papillaire [65] et d'autre part l'analyse morphologique et infrarouge des calculs développés sur la papille rénale [66], même si, comme le rapportent les études d'Evan et al., la calciurie est plus élevée chez les patients porteurs de plaques [57, 67].



Composition et morphologie de la plaque de Randall

La nature de la plaque de Randall, analysée au niveau de quelques biopsies tissulaires, s'avère constituée dans tous les cas de carbapatite, celle-ci pouvant être associée à des formes plus amorphes du phosphate de calcium [41, 57, 68]. Lorsque le calcul nucléé sur la plaque de Randall se détache de la muqueuse, il entraîne avec lui une fraction plus ou moins importante des parties émergente et sous-épithéliale de la plaque à laquelle il est attaché. Cette fraction de plaque est visible à la surface du calcul. Elle peut être prélevée sélectivement sous microscope et analysée par spectrophotométrie infrarouge. L'analyse de plus de 9200 plaques nous a montré qu'effectivement, la carbapatite était le composant à la fois le plus fréquent et le plus abondant de la plaque de Randall. Cependant, d'autres composants, parfois de nature très différente, peuvent être décelés [66, 69]. Ils sont rassemblés dans le Tableau 2 où sont indiquées les fréquences avec lesquelles ils sont observés. Au total, l'analyse infrarouge montre

Tableau 2.
Fréquence et nature des calcifications papillaires à l'origine des calculs analysés au laboratoire Cristal au cours des 20 dernières années.

	Hommes (*n* = 29 536)	Femmes (*n* = 12 499)
Nombre et fréquence des calculs ombiliqués	7167 (24,3 %)	2101 (16,8 %)
Nombre et fréquence des calcifications papillaires	6741 (94,1 %)	1812 (95,1 %)
Composants majoritaires des calcifications		
Carbapatite	6224 (86,8 %)	1916 (91,2 %)
Phosphate amorphe de calcium carbonaté	165 (2,3 %)	41 (2,0 %)
Urate de sodium monohydraté	189 (2,6 %)	11 (0,5 %)
Acide urique anhydre	34 (0,5 %)	11 (0,5 %)
Whitlockite	15 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Brushite	9 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Acide urique dihydraté	8 (0,1 %)	0
Calcite	4 (< 0,1 %)	3 (0,1 %)
Struvite	1 (< 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Cystine	2 (< 0,1 %)	0
Autres (bobierrite, opale, urate dipotassique, urate mixte de sodium et potassium, urate d'ammonium, urobiline)	8 (0,1 %)	4 (0,2 %)

que le composant principal est, dans plus de 87 % des cas, la carbapatite, celle-ci étant présente dans 90,8 % des plaques analysées, avec une légère prédominance chez la femme (93,3 % versus 89,9 %, $p < 0,01$). Parmi les autres formes cristallines identifiées, qui peuvent constituer parfois un dépôt papillaire exempt de carbapatite, citons l'urate acide de sodium monohydraté, observé cinq fois plus souvent chez l'homme que chez la femme (4 % versus 0,8 %, $p < 0,00001$) et le phosphate amorphe de calcium carbonaté (2,3 % des cas chez l'homme et 2 % chez la femme). Dans quelques cas, le dépôt papillaire est composé d'autres sels calciques comme la brushite ou la calcite, de sels magnésiens comme la struvite, de sels mixtes calcicomagnésiens comme la whitlockite, voire de purines comme l'acide urique, l'urate dipotassique ou l'urate mixte de sodium et potassium. Un élément intéressant est le caractère mixte des dépôts papillaires à partir desquels se forment les calculs (16,7 % des cas). La signification de cette mixité des plaques n'est pas très claire aujourd'hui car on ne dispose pas d'analyse de la composition de la partie tissulaire de la plaque située derrière l'épithélium papillaire. L'affleurement de la plaque à la surface de la papille la met au contact de l'urine environnante, ce qui permet soit à des cristaux présents dans l'urine de se fixer sur la plaque, soit à des substances sursaturées de cristalliser par nucléation hétérogène sur la plaque. Cependant, quelques calculs papillaires se forment à partir d'un dépôt cristallin fixé sur l'épithélium qui ne contient pas de carbapatite. On ne sait pas, aujourd'hui, si ces cristaux sont d'origine urinaire ou s'ils se développent primitivement dans l'interstitium et s'étendent ensuite jusqu'à la surface de la papille. Une troisième possibilité serait que ces cristaux se forment dans les cellules de l'épithélium papillaire directement et, après apoptose des cellules concernées, se trouveraient au contact de l'urine, servant alors de support à la cristallisation du calcul. Dans certains cas, la morphologie de la « plaque » peut apporter des éléments de réponse. En effet, on observe parfois des plaques pseudocylindriques qui font évoquer fortement un processus obstructif du segment terminal d'un tube collecteur qui s'est rempli de cristaux comme l'illustre la Figure 9. Dans d'autres cas, le dépôt présente une structure rayonnante suggérant une cristallisation directement sur l'épithélium papillaire, peut-être à partir d'une zone préalablement lésée.



Ces situations correspondent à des nucléations papillaires, mais pas nécessairement à partir de plaques de Randall proprement dites.

Tableau 3.
Principaux inhibiteurs urinaires de la cristallisation des sels calciques.

Inhibiteurs de faible poids moléculaire (< 1000 daltons)	Inhibiteurs de haut poids moléculaire (> 10 000 daltons)
Cations Magnésium Zinc Fer Aluminium	*Glycosaminoglycanes* Sulfate de chondroïtine Sulfate d'héparane Sulfate de dermatane Acide hyaluronique
Anions Citrate Isocitrate Phosphocitrate Pyrophosphate Acides et aminoacides dicarboxyliques : – glutamate – aspartate – succinate – tartrate	*Protéines* Néphrocalcine Protéine de Tamm–Horsfall Uropontine Calprotectine Fibronectine Bikunine Fragment 1 de la prothrombine Lithostathine *Crystal adhesion inhibitor*

■ Conversion cristalline

Ce phénomène est rarement évoqué dans la littérature récente bien que sa contribution à la composition cristalline des calculs soit tout à fait majeure [70]. Il existe des exemples de calculs initialement formés de weddellite et transformés en whewellite thermodynamiquement plus stable.



Dans le cas des calculs oxalocalciques, on détecte par l'examen morphologique des signes de conversion cristalline dans environ un quart des cas.

■ Inhibiteurs de cristallisation

Les urines sont un milieu de composition complexe et variable où de nombreuses substances peuvent être impliquées dans les processus de sursaturation et de cristallisation, les unes favorisant la formation des cristaux, les autres s'y opposant par divers mécanismes. Les variations du pH urinaire au cours du nycthémère influencent considérablement les interactions moléculaires et contribuent à modifier dans le temps l'ionisation des molécules. De nombreux composés naturellement présents dans les urines sont capables de s'opposer aux différentes étapes de la lithogenèse (Tableau 3). Les inhibiteurs peuvent, selon leur nature, intervenir à toutes les étapes de la cristallogenèse (Fig. 10). Ils sont présents aussi bien chez les sujets normaux que chez les patients lithiasiques, mais sont globalement moins efficaces chez ces derniers pour s'opposer à la formation des cristaux, soit parce que leur quantité est insuffisante par rapport à celle des promoteurs de la cristallisation, soit parce qu'ils présentent des modifications structurales qui altèrent leur efficacité [71, 72].

On distingue schématiquement deux grandes catégories d'inhibiteurs selon leur mécanisme d'action [73]. La première correspond à des molécules capables de réduire la sursaturation en complexant l'un des ions qui entrent dans la composition des espèces cristallisables, tels que le calcium, l'oxalate ou le phosphate. Ces inhibiteurs sont des ions mono- ou polyatomiques de faible poids moléculaire, par exemple les ions citrate ou magnésium. Pour être efficaces, ils doivent être présents à des concentrations molaires élevées, du même ordre de grandeur que celles des ions qu'ils complexent. Le citrate est considéré comme le meilleur parmi ces inhibiteurs de faible poids moléculaire, non seulement à cause de ses propriétés complexantes qui tiennent à sa forte affinité pour le calcium, mais aussi par son aptitude à constituer d'autres complexes moléculaires, notamment des complexes phosphocitrates avec les ions phosphates. Les ions ainsi formés ont d'autres propriétés inhibitrices, en particulier vis-à-vis des phosphates de calcium qui, comme nous l'avons vu précédemment, peuvent contribuer à la nucléation hétérogène de l'oxalate

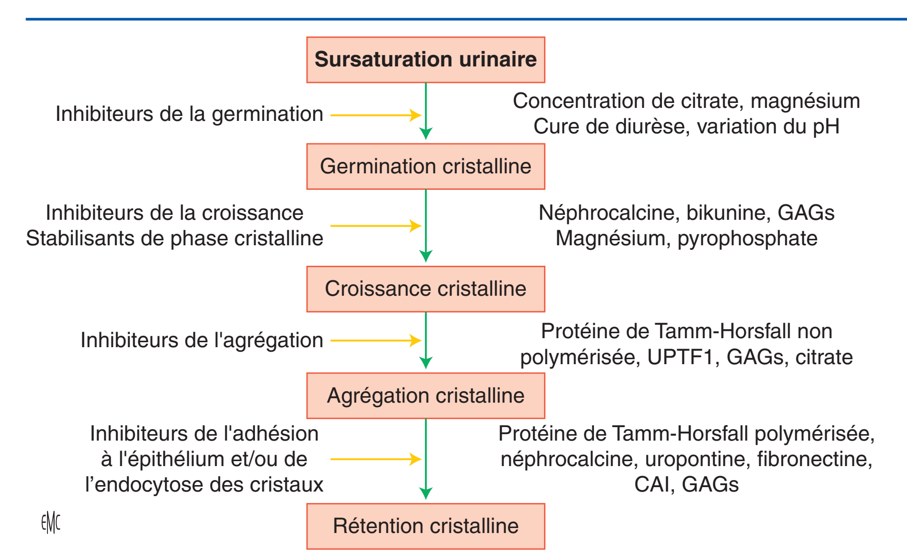


Figure 10. Nature des mécanismes d'inhibition cristalline en regard des différentes étapes de la lithogenèse. CAI : *crystal adhesion inhibitor* ; GAGs : glycosaminoglycanes ; UPTF1 ; fragment 1 de la prothrombine (présent dans l'urine).

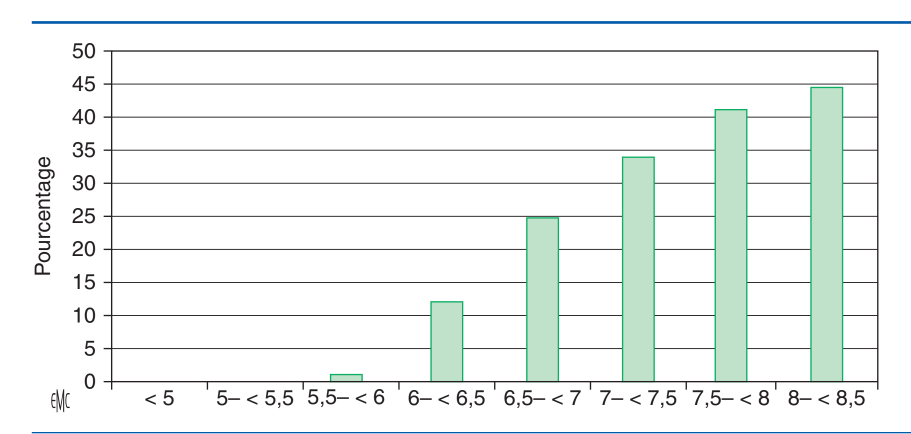


Figure 11. Fréquence de cristallurie des orthophosphates calciques en fonction du pH urinaire ($n = 2800$).

de calcium. Enfin, le citrate, par action synergique avec des macromolécules urinaires, semble avoir des propriétés antiagrégantes, notamment vis-à-vis des cristaux d'oxalate de calcium [74,75]. Il peut aussi agir sur la croissance des cristaux, comme le suggèrent les études in vitro montrant à la fois une réduction de taille et un changement de forme des cristaux par rapport à un milieu expérimental sans citrate [76].

D'autres inhibiteurs sont connus pour agir directement sur les cristaux en occupant les sites de croissance situés à leur surface. Ces inhibiteurs, qui peuvent être des ions de faible poids moléculaire comme les pyrophosphates ou, au contraire, des macromolécules filtrées par les glomérules ou produites par l'épithélium tubulaire, sont actifs à des concentrations beaucoup plus faibles que les précédents. Parmi les inhibiteurs macromoléculaires, certains ont la propriété de s'opposer à l'agrégation ou à l'adhérence des cristaux à l'épithélium [77]. Ils appartiennent essentiellement à deux familles chimiques : les glycosaminoglycanes et les glycoprotéines [78].

Parmi les glycosaminoglycanes présents dans les urines, on trouve les sulfates de chondroïtine, de dermatane et d'héparane, sans oublier l'acide hyaluronique, même si son excrétion urinaire est relativement faible. Par adsorption à la surface des cristaux d'oxalate de calcium, les glycosaminoglycanes inhibent la croissance cristalline. En urine acide, ils s'opposent à la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium sur des cristaux d'acide urique [79]. De plus, ils forment un film protecteur à la surface des épithéliums urinaires, contribuant ainsi à empêcher l'adhérence des bactéries et des cristaux.

L'autre grand groupe d'inhibiteurs macromoléculaires est constitué par les protéines. De nombreuses molécules ont été décrites au cours des 25 dernières années : néphrocalcine, uropontine, bikunine, calprotectine, calgranuline, fragment 1 de la prothrombine, *crystal adhesion inhibitor*, etc [71,73,80,81]. La plus abondante, la plus anciennement connue et la mieux individualisée est la THP qui est sécrétée par les cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henle et est entièrement éliminée dans les urines [82]. Très riche en sucres, elle se présente sous forme de monomères capables de se polymériser et de former des gels, notamment lorsque l'urine est concentrée, la force ionique élevée ou le pH acide [75,83]. La THP monomère exerce une action antiagrégante. Sous forme polymérisée et gélifiée, elle s'oppose non seulement à l'agrégation cristalline mais aussi à l'adhérence des cristaux à l'épithélium tubulaire en altérant la mobilité des particules présentes dans la lumière des tubes rénaux. Les particules sont ensuite expulsées avec la THP gélifiée sous forme de cylindres hyalins évacués dans les urines. La néphrocalcine semble être essentiellement un inhibiteur de la croissance cristalline [84] et la bikunine un inhibiteur de l'agrégation cristalline [80]. L'uropontine exprime plusieurs effets dont les principaux pourraient être de s'opposer à l'adhérence membranaire et à l'endocytose des cristaux, notamment de whewellite, pour laquelle elle possède une affinité particulière. Nous avons vu qu'elle pouvait aussi s'incorporer aux particules de carbapatite constitutives de la plaque de Randall [58].

■ Rôle du pH urinaire

Le pH urinaire exerce une influence considérable sur l'ionisation des molécules promotrices ou inhibitrices de l'urine. Cet effet a des conséquences très importantes sur l'équilibre urinaire, l'efficacité de l'inhibition et les risques de nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium ainsi que sur la cristallisation de nombreuses espèces comme l'acide urique, les urates et les phosphates. Comme le confirment les Figures 4 et 11, la précipitation spontanée des espèces pH-dépendantes que sont l'acide urique et les orthophosphates calciques (carbapatite et phosphate amorphe de calcium carbonaté) est fortement influencée par la valeur du pH urinaire. Même pour l'oxalate de calcium, dont la

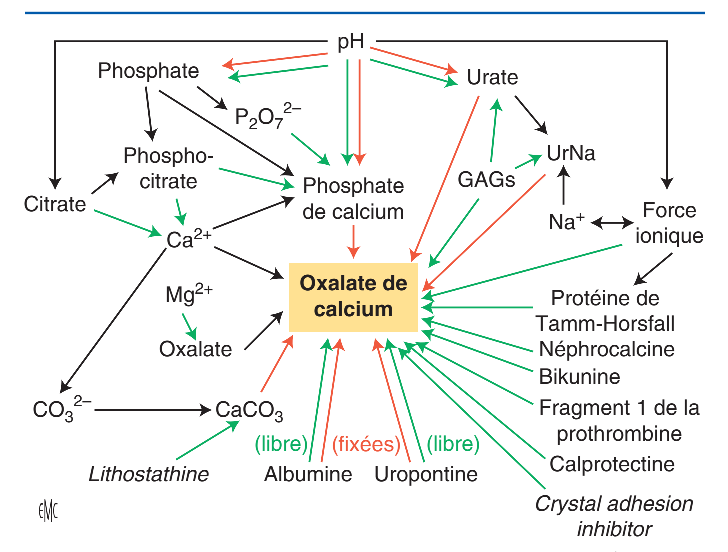


Figure 12. Principales interactions entre ions et macromolécules urinaires influençant la cristallisation de l'oxalate de calcium. Les flèches noires correspondent aux relations directes conduisant deux ions à la formation d'une espèce moléculaire définie. Les flèches vertes illustrent les phénomènes de protection contre les processus de cristallisation ou de nucléation hétérogène tandis que les flèches rouges illustrent les phénomènes qui favorisent ces processus.

cristallisation est réputée indépendante du pH, on observe une influence de ce dernier. Cela s'explique notamment par le fait que les variations du pH peuvent non seulement perturber les conditions de nucléation hétérogène, mais surtout modifier l'ionisation de certaines molécules comme le citrate ou les protéines, stimulant ainsi leur réactivité. Dans ces conditions, les urines alcalines, où l'ionisation des inhibiteurs est maximale, sont capables de réduire très significativement la cristallisation de la weddellite et de la whewellite [85].

Les interactions entre pH, composition ionique et macromolécules et l'intervention de substances connues pour être impliquées dans le contrôle de la cristallisation de l'oxalate de calcium sont complexes (Fig. 12).

On peut remarquer le rôle ambivalent de plusieurs composantes comme le pH, la force ionique ou certaines macromolécules. La capacité du rein à faire varier constamment la composition de l'urine et son pH en fonction des cycles alimentaires et du métabolisme est l'un des éléments fondamentaux de protection contre la cristallisation. Les sujets qui, pour des raisons métaboliques, diététiques ou thérapeutiques ont une urine dont la composition ne peut varier suffisamment sont exposés à des sursaturations prolongées en une ou plusieurs substances les exposant à un risque accru de cristallisation et de rétention des particules cristallines. Les exemples les plus évidents sont ceux concernant le pH. Ainsi, les sujets qui présentent un syndrome métabolique ou un diabète de type 2 ont un défaut d'ammoniogenèse rénale par rapport à la quantité d'acide à excréter, ce qui les conduit à éliminer des urines constamment plus acides que celles des autres sujets et les expose, de ce fait, à la cristallisation de l'acide urique [86, 87]. Cela explique la prévalence élevée de la lithiase urique chez les patients lithiasiques présentant un diabète de type 2 [87]. À l'inverse, les sujets traités par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pour glaucome ou épilepsie ont un pH urinaire en moyenne plus élevé que celui des sujets normaux avec une excrétion diminuée du citrate, ce qui les expose à des cristallisations phosphocalciques ou mixtes, oxalophosphocalciques [88].

■ Pourquoi fait-on des calculs ?

Lorsque l'on compare la composition des urines des sujets normaux et lithiasiques, on n'observe pas d'anomalies biochimiques isolées permettant de mettre en avant le rôle d'un facteur lithogène particulier, qu'il s'agisse des solutés urinaires que l'on dose dans les bilans étiologiques de lithiase ou des macromolécules comme les glycosaminoglycanes ou les glycoprotéines qui ne sont encore étudiés aujourd'hui que dans des protocoles de recherche limités. En revanche, lorsque l'on détermine des index de risque cristallogène comme les sursaturations en oxalate de calcium, en phosphate de calcium ou en acide urique ou bien les index de Tiselius AP_{CaOx} Index et AP_{CaP} Index ou encore le Crystallization Risk Index [89–91], on constate que ces index, de même que la sursaturation urinaire en oxalate de calcium et/ou en acide urique et/ou en brushite sont en moyenne plus élevés chez les sujets lithiasiques comparativement aux sujets normaux, illustrant ainsi le fait que l'équilibre urinaire est souvent rompu chez les premiers.

De même, lorsque l'on compare la composition des urines de sujets lithiasiques calciques récidivants et non récidivants, on observe que les index de risque et la sursaturation urinaire sont plus élevés chez les sujets qui vont récidiver leur lithiase. Ces déséquilibres urinaires se traduisent par une augmentation très significative de la fréquence de cristallurie chez les sujets lithiasiques en phase de récidive [92]. En d'autres termes, la conjonction d'anomalies modérées mais multiples de la composition urinaire est responsable d'un déséquilibre entre les promoteurs et les inhibiteurs de cristallisation, conduisant à la formation de cristaux. Or, s'il est admis que les cristaux ne sont pas pathologiques en soi, sauf nature particulière comme la cystine ou la dihydroxyadénine par exemple, il apparaît clairement aujourd'hui que la présence trop fréquente de cristaux dans les urines expose à un risque majeur de rétention cristalline et donc d'initiation d'un processus lithiasique. À l'inverse, la réduction de la cristallurie se traduit cliniquement par une diminution très significative du risque de lithiase comme cela a été vérifié sur une série de 181 patients lithiasiques calciques suivis pendant plusieurs années. Dans ce travail, où les patients ont été suivis en moyenne pendant près de sept ans, la fréquence de cristallurie, déterminée par l'examen des urines du réveil à chaque consultation, apparaissait comme le meilleur indicateur pronostique de la récidive lithiasique [92] : en effet, 87,5 % des patients qui ont récidivé leur lithiase pendant la période d'étude avaient eu des cristaux dans au moins 50 % des échantillons d'urines du réveil examinés à des intervalles de temps variables pendant la période de suivi clinique. À l'inverse, 12,5 % seulement des patients qui présentaient des cristaux dans moins de la moitié de leurs urines du réveil ont récidivé leur lithiase. L'examen de la composition biochimique des urines a montré que ni l'oxalurie, ni la citraturie, ni la natriurèse, ni l'urée urinaire n'étaient significativement différentes entre les sujets qui ont récidivé et ceux qui sont restés indemnes de lithiase au cours du suivi. En revanche, la calciurie était significativement plus élevée chez les récidivants, en moyenne 7,1 mmol/j versus 5,3 mmol/j ($p < 0,0001$) et la diurèse significativement plus faible (1700 ml versus 2100 ml, $p < 0,0001$), conduisant à une concentration en calcium d'autant plus élevée (4,2 versus 2,4 mmol/l, $p < 0,0001$) [92]. Or la calciurie est aussi le principal facteur lithogène identifié par Curhan et al. dans une étude examinant la composition des urines de sujets lithiasiques comparativement à des sujets exempts de lithiase [93].

Par ailleurs, les études récentes réalisées aussi bien aux États-Unis qu'en France ont montré qu'une proportion élevée de lithiasiques calciques présentaient des plaques de Randall sur leurs papilles, mais que les sujets non lithiasiques étaient aussi fréquemment porteurs de telles calcifications papillaires [48, 50]. Or, comme nous l'avons vu précédemment, la formation des calculs implique à la fois l'affleurement des plaques calciques à la surface de l'épithélium et la cristallisation sur ces plaques d'espèces cristallines en sursaturation dans l'urine. On peut donc concevoir que les patients qui présentent une cristallurie plus souvent que les autres sont plus exposés au risque d'initier un calcul sur de telles plaques.

Influence de l'oxalate et du calcium sur le risque de cristallisation oxalocalcique

Comme l'ont montré les études de corrélation établies sur plusieurs milliers d'urines entre la présence de cristaux, les concentrations urinaires en calcium et en oxalate et le produit

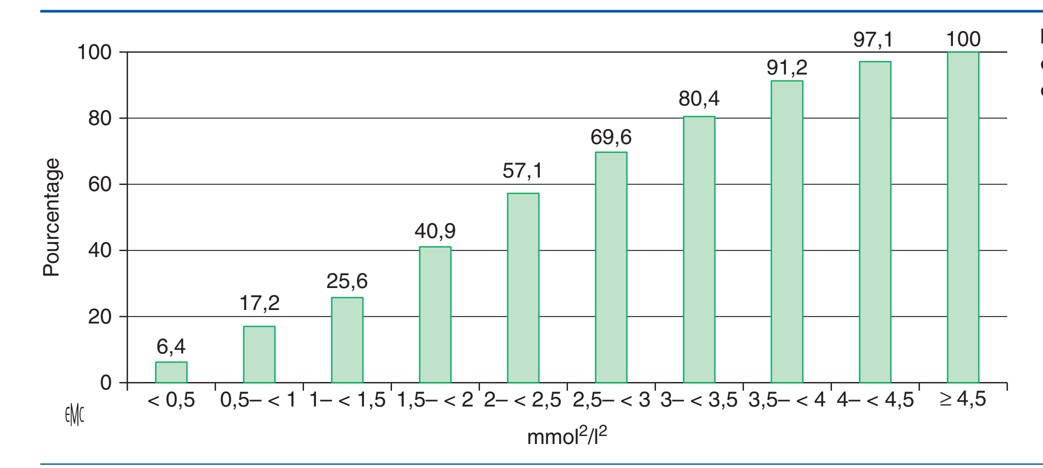


Figure 13. Influence du produit molaire oxalocalcique sur la fréquence des cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine des sujets lithiasiques.

molaire oxalocalcique (pCaOx), ce dernier est le principal moteur de la cristallisation de l'oxalate de calcium (Fig. 13) [85]. D'autres molécules, notamment le citrate, le magnésium et les macromolécules urinaires, peuvent moduler le risque cristallogène mais jouent un rôle secondaire face au poids du pCaOx. Lorsque celui-ci dépasse 4,5 $(\text{mmol/l})^2$, quasiment toutes les urines contiennent des cristaux d'oxalate de calcium. Il existe des seuils pour la calciurie et pour l'oxalurie au-dessous desquels la cristallurie est nettement moins fréquente qu'au-dessus. Ces seuils, qui peuvent constituer des objectifs thérapeutiques, sont de 3,8 mmol/l pour la calciurie et de 0,3 mmol/l pour l'oxalurie [4, 85, 92]. Au-dessus de ces seuils, plus de 40 % des urines lithiasiques contiennent des cristaux, exposant de ce fait à la formation de nouveaux calculs. Le pCaOx constitue la principale cible de la cure de diurèse que l'on propose au patient lithiasique puisque le doublement de celle-ci divise par deux les concentrations du calcium et de l'oxalate et donc par quatre le produit pCaOx.

L'espèce cristalline formée, whewellite ou weddellite, dépend essentiellement de la proportion relative du calcium et de l'oxalate [96]. Un rapport molaire calcium/oxalate (Ca/Ox) inférieur à 5, qui traduit une concentration élevée des urines en oxalate, entraîne la formation préférentielle de whewellite (94 % des cristalluries observées) tandis qu'un rapport Ca/Ox supérieur à 14, qui correspond à une concentration élevée des urines en calcium, entraîne la formation de cristaux de weddellite qui constitue la phase cristalline majoritaire ou exclusive dans 99 % des cas.

Facteurs de risque pour la cristallisation phosphocalcique

Les phosphates calciques cristallisent sous plusieurs formes qui peuvent se répartir en trois groupes : les phosphates amorphes de calcium carbonatés (PACC), les phosphates cristallisés dans le système hexagonal (carbapatite, phosphate octocalcique, whitlockite) et la brushite (phosphate acide de calcium dihydraté cristallisé dans le système monoclinique). Tous les phosphates sont fortement dépendants du pH urinaire et cristallisent d'autant plus facilement que le pH est plus élevé. Cependant, les phosphates des deux premiers groupes dépendent plus du pH que la brushite et se forment essentiellement dans des urines dont le pH est supérieur à 6,6, les concentrations en calcium et en phosphate n'étant pas nécessairement élevées. À l'inverse, la brushite est à la fois pH-dépendante et fortement calcium-dépendante. Elle s'observe, comme la weddellite, en urines hypercalciuriques pour des pH qui sont souvent inférieurs à 6,5. De plus, la citraturie est particulièrement basse en présence de brushite, comparativement aux autres espèces calciques [94], entraînant un déséquilibre accru de la balance citrate/calcium. Évidemment, une concentration élevée de phosphate, souvent constatée en présence de brushite, aggrave encore le risque cristallogène.

Les plaques de Randall et les calcifications papillaires sont observées aussi bien sur des papilles rénales de sujets normaux que sur celles de sujets lithiasiques [50], mais sont plus fréquentes et plus nombreuses chez ces derniers. La fréquence de la cristallurie est significativement plus élevée chez les lithiasiques [95], augmentant le risque statistique de rétention des particules dans l'arbre urinaire et d'accrétion autour d'un noyau préexistant [1], ce facteur étant également observé chez les lithiasiques qui récidivent leur lithiase comparativement à ceux qui ne récidivent pas [92].

■ Conclusion

Une bonne connaissance des mécanismes de la cristallogenèse et de la calculogenèse est nécessaire pour opposer des mesures générales ou spécifiques propres à en réduire ou en supprimer les effets. Il est essentiel de connaître les spécificités propres à la formation de certaines espèces cristallines si l'on veut bloquer la lithogenèse. D'une façon générale, la diminution de la sursaturation, en particulier par la dilution des urines, représente une mesure toujours utile qui peut suffire dans de nombreux cas où la lithiase relève d'un simple excès de concentration par défaut de boissons. La cure de diurèse peut cependant se révéler insuffisante, en particulier lorsqu'il existe des facteurs cristallogènes majeurs liés à certaines pathologies génétiques dont l'activité lithogène est extrême comme l'hyperoxalurie primaire. Par ailleurs, il est parfois difficile de maîtriser efficacement les conséquences cristallogènes de certaines malformations anatomiques, notamment intrarénales, qui représentent une cause de stase dans des zones où la sursaturation est une conséquence naturelle de la physiologie rénale.

Le calcul est le reflet des désordres cristallogènes urinaires. C'est un produit pathologique qui contient dans sa structure et sa composition cristalline les informations nécessaires à l'identification des processus biochimiques, et souvent même

> **"** *Points essentiels*
>
> • La lithogenèse est un phénomène dynamique complexe faisant intervenir de multiples acteurs : promoteurs et inhibiteurs de cristallisation, pH, force ionique.
> • La plupart des processus lithiasiques relèvent de phénomènes de nucléation hétérogène liés à des sursaturations urinaires multiples.
> • Les interactions entre cristaux et épithélium sont déterminantes dans de nombreux processus lithiasiques.
> • La plupart des espèces cristallines, y compris l'oxalate de calcium, sont sous la dépendance directe ou indirecte du pH urinaire.
> • On observe, en France comme dans d'autres pays industrialisés, une progression épidémique des calculs oxalocalciques nucléés sur une plaque de Randall phosphocalcique.

des processus pathogènes qui sont responsables de sa formation. Il est donc fortement recommandé aux cliniciens (médecins généralistes, néphrologues ou urologues) de demander systématiquement, dès le premier épisode lithiasique, l'analyse du calcul ou celle des fragments obtenus après intervention urologique et au biologiste de réaliser celle-ci par des moyens fiables (analyse physique par spectrophotométrie infrarouge) pour en extraire les données utiles à l'identification des causes de la maladie lithiasique afin d'instaurer des mesures prophylactiques appropriées visant à diminuer le risque de récidive. Rappelons que le Comité lithiase de l'Association française d'urologie (CLAFU) a recommandé depuis longtemps d'analyser le calcul dès le premier épisode et de réaliser une exploration biologique des patients. Une aide à l'interprétation des données biologiques est aujourd'hui disponible sur le site de l'AFU.

■ Références

[1] Daudon M. Mécanismes de la lithogenèse. In: Jungers P, Daudon M, Le Duc A, editors. *Lithiase Urinaire*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1989. p. 114–57.

[2] Daudon M. La cristallurie. *EMC Néphrologie-Urologie* 2013(sous presse).

[3] Boistelle R. Concepts de la cristallisation en solution. *Actual Nephrol* 1985;**15**:159–202.

[4] Daudon M. Modèles de cristallisation. In: Jungers P, Daudon M, Le Duc A, editors. *Lithiase urinaire*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1989. p. 158–95.

[5] Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, Christensson A, Tiselius HG. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol Res* 2001;**29**:303–10.

[6] Bollée G, Dollinger C, Boutaud L, Guillemot D, Bensman A, Harambat J, et al. Phenotype and genotype characterization of adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2010;**21**:679–88.

[7] Bushinsky DA, Parker WR, Asplin JR. Calcium phosphate supersaturation regulates stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int* 2000;**57**:550–60.

[8] Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;**75**:1264–71.

[9] Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011;**80**:1278–91.

[10] Ankem M, Glazier DB, Barone JG. Lesch-Nyhan syndrome presenting as acute renal failure secondary to obstructive uropathy. *Urology* 2000;**56**:1056.

[11] Bradbury MG, Henderson M, Brocklebank JT, Simmonds HA. Acute renal failure due to xanthine stones. *Pediatr Nephrol* 1995;**9**:476–7.

[12] Griffith DP, Osborne CA. Infection (urease) stones. *Miner Electrolyte Metab* 1987;**13**:278–85.

[13] Kuruma H, Arakawa T, Kubo S. Ammonium acid urate urolithiasis in Japan. *Int J Urol* 2006;**13**:498–501.

[14] Paisley KE, Tomson CR. Calcium phosphate stones during long-term acetazolamide treatment for epilepsy. *Postgrad Med J* 1999;**75**:427–8.

[15] Takhar J, Manchanda R. Nephrolithiasis on topiramate therapy. *Can J Psychiatry* 2000;**45**:491–3.

[16] Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Hada T. Effect of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, on renal excretion of oxypurinol and purine bases. *J Rheumatol* 2000;**27**:2232–6.

[17] Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004;**64**:245–75.

[18] Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2007;**49**:153–7.

[19] Diaz F, Collazos J, Mayo J, Martinez E. Sulfadiazine-induced multiple urolithiasis and acute renal failure in a patient with AIDS and *Toxoplasma* encephalitis. *Ann Pharmacother* 1996;**30**:41–2.

[20] Albala DM, Prien Jr EL, Galal HA. Urolithiasis as a hazard of sulfonamide therapy. *J Endourol* 1994;**8**:401–3.

[21] Daudon M, Estepa L, Viard JP, Joly D, Jungers P. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997;**349**:1294–5.

[22] Brewster UC, Perazella MA. Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2004;**44**:e81–4.

[23] Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 2006;**355**:2158–9.

[24] Atmani F, Opalko FJ, Khan SR. Cellular membranes present in the whole human urine promote heterogeneous nucleation of calcium oxalate crystals. In: Jungers P, Daudon M, editors. *Renal stone disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention*. Paris: Elsevier; 1997. p. 143–4.

[25] Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Ann Urol* 2005;**39**:209–31.

[26] Finlayson B, Reid F. The expectation of free and fixed particles in urinary stone disease. *Invest Urol* 1978;**15**:442–8.

[27] Lieske JC, Norris R, Swift H, Toback FG. Adhesion, internalization and metabolism of calcium oxalate monohydrate crystals by renal epithelial cells. *Kidney Int* 1997;**52**:1291–301.

[28] Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 1990;**37**:51–6.

[29] Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 1994;**46**:847–54.

[30] Kok DJ, Papapoulos SE. Physicochemical considerations in the development and prevention of calcium oxalate urolithiasis. *Bone Miner* 1993;**20**:1–15.

[31] Berland Y. La lithiase urinaire oxalo-calcique idiopathique : nouvelles approches physiopathologiques. *Nephrologie* 1999;**20**:363–9.

[32] Verhulst A, Asselman M, Persy VP, Schepers MS, Helbert MF, Verkoelen CF, et al. Crystal retention capacity of cells in the human nephron: involvement of CD44 and its ligands hyaluronic acid and osteopontin in the transition of a crystal binding- into a nonadherent epithelium. *J Am Soc Nephrol* 2003;**14**:107–15.

[33] Verkoelen CF, Van Der Boom BG, Romijn JC. Identification of hyaluronan as a crystal-binding molecule at the surface of migrating and proliferating MDCK cells. *Kidney Int* 2000;**58**:1045–54.

[34] Verhulst A, Asselman M, De Naeyer S, Vervaet BA, Mengel M, Gwinner W, et al. Preconditioning of the distal tubular epithelium of the human kidney precedes nephrocalcinosis. *Kidney Int* 2005;**68**:1643–7.

[35] Vervaet BA, Verhulst A, Dauwe SE, De Broe ME, D'Haese PC. An active renal crystal clearance mechanism in rat and man. *Kidney Int* 2009;**75**:41–51.

[36] Evan AP, Lingeman JE, Coe FL. Crystal-associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;**67**:576–91.

[37] Evan AP, Lingeman J, Coe F. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2007;**71**:795–801.

[38] Lieske JC, Deganello S, Toback FG. Cell-crystal interactions and kidney stone formation. *Nephron* 1999;**8**(suppl1):8–17.

[39] Sayer JA, Simmons NL. Urinary stone formation: Dent's disease moves understanding forward. *Exp Nephrol* 2002;**10**:176–81.

[40] Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Worcester E. Insights on the pathology of kidney stone formation. *Urol Res* 2005;**33**:383–9.

[41] Evan AP, Coe FL, Lingeman JE. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec* 2007;**290**:1315–23.

[42] Randall A. An hypothesis for the origin of renal calculus. *N Engl J Med* 1936;**214**:234–7.

[43] Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937;**105**:1009–27.

[44] Randall A. Papillary pathology as a precursor of primary renal calculus. *J Urol* 1940;**44**:580–9.

[45] Cifuentes-Delatte L, Minon-Cifuentes JL, Medina JA. Papillary stones: calcified renal tubules in Randall's plaques. *J Urol* 1985;**133**:490–4.

[46] Cifuentes-Delatte L, Minon-Cifuentes J, Medina JA. New studies on papillary calculi. *J Urol* 1987;**137**:1024–9.

[47] Low RK, Stoller ML. Endoscopic mapping of renal papillae for Randall's plaques in patients with urinary stone disease. *J Urol* 1997;**158**:2062–4.

[48] Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007;**177**:31–8.

[49] Matlaga BR, Williams Jr JC, Evan AP, Lingeman JE. Calcium oxalate stones are frequently found attached to Randall's plaque. In: Evan AP, Lingeman JE, Williams Jr JC, editors. *Renal Stone Disease. AIP Conference Proceedings*, **900**. 2007. p. 35–41.

[50] Daudon M, Traxer O, Williams JC, Bazin DC. Randall's plaques. In: Rao PN, Preminger GM, Kavanagh JP, editors. *Urinary tract stone disease*. London: Springer; 2011. p. 103–12.

[51] Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol* 2000;**37**:23–5.

[52] Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol* 2003;**44**:709–13.

[53] Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int* 2003;**63**:1817–23.
[54] Scales Jr CD, Smith AC, Hanley JM, Christopher S, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;**62**: 160–5.
[55] Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Épidémiologie des lithiases urinaires. *Prog Urol* 2008;**18**:802–14.
[56] Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Leite da Silva S, Diouf B, Angwafoo 3rd FF, et al. Composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés. *Prog Urol* 2004;**14**:1151–61.
[57] Evan AP, Lingeman JE, Coe FL. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;**111**:607–16.
[58] Evan AP, Coe FL, Rittling SR. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. *Kidney Int* 2005;**68**:145–54.
[59] Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Worcester EM. Role of interstitial apatite plaque in the pathogenesis of the common calcium oxalate stone. *Semin Nephrol* 2008;**28**:111–9.
[60] Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005;**115**:2598–608.
[61] Evan A, Lingeman J, Coe FL, Worcester E. Randall's plaque: pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 2006;**69**:1313–8.
[62] Marengo SR, Chen DH, Evan AP, Sommer AJ, Stowe NT, Ferguson DG, et al. Continuous infusion of oxalate by minipumps induces calcium oxalate nephrocalcinosis. *Urol Res* 2006;**34**:200–10.
[63] Hautmann R, Lehmann A, Komor S. Calcium and oxalate concentrations in human renal tissue: the key to the pathogenesis of stone formation? *J Urol* 1980;**123**:317–9.
[64] Nakatani T, Ishii K, Sugimoto T. Concentration gradient of oxalate from cortex to papilla in rat kidney. *Int J Urol* 2003;**10**:86–9.
[65] Chandhoke PS, Fan J. Transport of oxalate across the rabbit papillary surface epithelium. *J Urol* 2000;**164**:1724–8.
[66] Daudon M, Traxer O, Jungers P, Bazin D. Stone morphology suggestive of Randall's plaque. In: Evan AP, Lingeman JE, Williams Jr JC, editors. *Renal stone disease. AIP Conference Proceedings*, **900**. 2007. p. 26–34.
[67] Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003;**64**:2150–4.
[68] Carpentier X, Bazin D, Jungers P, Reguer S, Thiaudière D, Daudon M. The pathogenesis of Randall's plaque: a papilla cartography of Ca compounds through an ex vivo investigation based on XANES spectroscopy. *J Synchrotron Rad* 2010;**17**:374–9.
[69] Estépa L, Daudon M. Contribution of Fourier transform infrared spectroscopy to the identification of urinary stones and kidney crystal deposits. *Biospectroscopy* 1997;**3**:347–69.
[70] Daudon M, Doré B. Cristallographie des calculs urinaires. Aspects néphrologiques et urologiques. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-104-A-25, 1999 : 17p.
[71] Ryall RL. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World J Urol* 1997;**15**: 155–64.
[72] Jaggi M, Nakagawa Y, Zipperle L, Hess B. Tamm–Horsfall protein in recurrent calcium kidney stone formers with positive family history: abnormalities in urinary excretion, molecular structure and function. *Urol Res* 2007;**35**:55–62.
[73] Daudon M, Hennequin C, Bader C, Jungers P, Lacour B, Drueke T. Inhibiteurs de cristallisation dans l'urine. *Actual Nephrol* 1994;**24**:165–220.
[74] Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet* 1986;**1**:1056–8.
[75] Hess B, Zipperle L, Jaeger P. Citrate and calcium effects on Tamm–Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. *Am J Physiol* 1993;**265**:F784–91.
[76] Hennequin C, Lalanne V, Daudon M, Lacour B, Drueke T. A new approach to studying inhibitors of calcium oxalate crystal growth. *Urol Res* 1993;**21**:101–8.
[77] Wesson JA, Worcester EM, Wiessner JH, Mandel NS, Kleinman JG. Control of calcium oxalate crystal structure and cell adherence by urinary macromolecules. *Kidney Int* 1998;**53**:952–7.
[78] Berland Y, Dussol B. Les inhibiteurs glycoprotéiques de la formation des calculs urinaires. *Nephrologie* 1993;**14**:183–7.
[79] Grases F, Costa-Bauza A, March JG, Masarova L. Glycosaminoglycans, uric acid and calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res* 1991;**19**:375–80.
[80] Atmani F, Khan SR. Role of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization. *J Am Soc Nephrol* 1999;**10**(suppl14):S385–8.
[81] Kumar V, Yu S, Farell G. Renal epithelial cells constitutively produce a protein that blocks adhesion of crystals to their surface. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;**287**:F373–83.
[82] Ronco P, Brunisholz M, Geniteau-Legendre M, Chatelet F, Verroust P, Richet G. Physiopathologic aspects of Tamm–Horsfall protein: a phylogenetically conserved marker of the thick ascending limb of Henle's loop. *Adv Nephrol* 1987;**16**:231–50.
[83] Scurr DS, Robertson WG. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. III. Studies on the role of Tamm–Horsfall mucoprotein and of ionic strenght. *J Urol* 1986;**136**:505–7.
[84] Coe FL, Parks JH, Nakagawa Y. Inhibitors and promoters of calcium oxalate crystallization. Their relationship to the pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. In: Coe FL, Flavus MJ, editors. *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Raven Press; 1992. p. 757–99.
[85] Daudon M, Traxer O, Jungers P. *Lithiase urinaire*. Paris: Médecine-Sciences Lavoisier; 2012672.
[86] Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan Jr AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;**65**:386–92.
[87] Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:2026–33.
[88] Barbey F, Nseir G, Ferrier C, Burnier M, Daudon M. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et lithiase urinaire phosphocalcique. *Nephrologie* 2004;**25**:169–72.
[89] Tiselius HG. A simplified estimate of the ion-activity product of calcium phosphate in urine. *Eur Urol* 1984;**10**:191–5.
[90] Tiselius HG. Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis. *World J Urol* 1997;**15**:176–85.
[91] Hennequin C, Daudon M, Labrunie M, Estépa L, Jungers P, Lacour B. Assessment of a crystallization risk index (CRI) in calcium oxalate stone formers and in healthy subjects. In: Jungers P, Daudon M, editors. *Renal stone disease. Crystallization process, pathophysiology, metabolic disorders and prevention*. Paris: Elsevier; 1997. p. 80–1.
[92] Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P. Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int* 2005;**67**:1934–43.
[93] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001;**59**:2290–8.
[94] Daudon M, Bouzidi H, Bazin D. Composition and morphology of phosphate stones and their relation with etiology. *Urol Res* 2010;**38**:459–67.
[95] Nguyen HV, Daudon M, Réveillaud RJ, Jungers P. Étude de la cristallurie spontanée chez les lithiasiques oxalo-calciques. *Nephrologie* 1987;**8**:65–9.
[96] Daudon M, Jungers P, Lacour B. Intérêt clinique de l'étude de la cristallurie. *Ann Biol Clin* 2004;**62**:379–93.

M. Daudon (michel.daudon@tnn.aphp.fr).
Service des explorations fonctionnelles, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Daudon M. Lithogenèse. EMC - Urologie 2013;6(4):1-13 [Article 18-104-A-20].



Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France

M. Daudon

La lithiase rénale est une pathologie fréquente qui affecte environ 10 % de la population des pays industrialisés. Sa prévalence a considérablement augmenté au cours des 50 dernières années qui ont vu la progression, en France comme dans les autres pays, de la lithiase rénale oxalocalcique. La nature des calculs varie avec le sexe et l'âge des patients et souligne l'influence de facteurs de risque liés au sexe, au poids corporel et à des pathologies associées comme le diabète. La baisse de fréquence de la struvite chez la femme au cours des 20 dernières années traduit une meilleure prise en charge des infections urinaires de la femme jeune. En revanche, la progression de la weddellite chez la femme après 50 ans pourrait être liée aux conséquences métaboliques de la prise en charge thérapeutique de la ménopause. Une prévalence élevée de lithiase urique caractérise les lithiasiques en surpoids, obèses ou diabétiques. La lithogenèse oxalocalcique à partir d'une plaque de Randall papillaire est un phénomène de plus en plus fréquent affectant des sujets de plus en plus jeunes. Les facteurs alimentaires qui favorisent la lithiase sont aujourd'hui bien connus : excès de consommation de protéines animales, de sel et de sucres d'absorption rapide ; défaut d'apports d'alcalins, notamment de potassium, par consommation insuffisante de fruits et de légumes. À ces facteurs responsables d'une excrétion urinaire accrue de protons, de calcium, d'acide urique et d'un défaut d'excrétion de citrate s'ajoutent les apports caloriques excessifs générateurs d'obésité, la consommation excessive de chocolat, source d'hyperoxalurie et le défaut d'apport hydrique favorisant une concentration excessive des urines. Si le réajustement nutritionnel représente la principale mesure de correction des anomalies urinaires et de prévention de la récidive lithiasique, la progression épidémiologique de certaines formes de lithiase doit faire rechercher des facteurs de risque particuliers et des mesures de prévention adaptées.

Mots clés : Lithiase urinaire ; Épidémiologie ; Sexe ; Âge ; Index de masse corporelle ; Plaques de Randall

Plan

Introduction

La prévalence des pathologies dont l'expression repose en partie sur des facteurs externes comme l'alimentation et l'environnement varie considérablement d'un groupe de population à l'autre. De ce fait, les données épidémiologiques provenant d'autres pays ou d'autres continents aux comportements nutritionnels différents ne peuvent être transposées directement à un pays qui n'aurait pas de données propres. La lithiase urinaire fait partie de ces pathologies en raison de l'intrication des facteurs endogènes, héréditaires ou non, et des facteurs nutritionnels et d'environnement qui ont une incidence considérable sur l'excrétion et la concentration des solutés lithogènes urinaires. Considérée comme une pathologie fréquente dans la plupart des pays, la lithiase se présente diversement en fonction des populations et des latitudes. Cependant, au-delà des particularismes locaux, les évolutions épidémiologiques reflètent des mutations socioéconomiques qui affectent les populations de manière souvent similaire et sont, de ce fait, contrairement aux données statiques, souvent transposables d'une population à l'autre. Aujourd'hui, dans les pays industrialisés, la lithiase urinaire touche environ 10 % des adultes et toutes les études épidémiologiques récentes confirment sa progression par rapport à des enquêtes réalisées antérieurement sur des populations comparables. [1-6] Cette progression, particulièrement nette au cours des 30 dernières

années, tient essentiellement à l'évolution du niveau socioéconomique et aux modifications du mode de vie et des habitudes alimentaires. [7-9]

■ Évolution historique de la lithiase urinaire

Très peu de données épidémiologiques sur la lithiase urinaire sont disponibles avant la fin du XIXe siècle. Les grandes séries de calculs qui ont fait l'objet de communications dans les sociétés savantes européennes de l'époque suggèrent une fréquence élevée de la lithiase vésicale de l'enfant, en particulier le garçon, dans les milieux défavorisés. [10] En revanche, elles sont beaucoup moins nombreuses sur la lithiase de l'adulte qui semble affecter plutôt des aristocrates ou des notables et s'accompagne fréquemment de goutte. [11] Bien que l'oxalate de calcium ait été identifié dans les calculs dès la fin du XVIIIe siècle, il n'apparaît pas comme un constituant majeur à cette époque où l'acide urique et ses sels ainsi que les phosphates calciques et magnésiens prédominent dans les calculs. [12]

Au milieu du XXe siècle, période où les données épidémiologiques commencent à être plus précises, on note, dans les pays non industrialisés ou au début de leur phase d'industrialisation, – situation correspondant à celle observée en Europe au XIXe siècle –, que la lithiase des populations de faible niveau socioéconomique est fréquente et affecte surtout les enfants avec une très forte prédominance masculine, le rapport garçons/filles étant parfois supérieur à 20. [9] Les calculs sont surtout de localisation vésicale. Leur composition, qui traduit à la fois une hygiène précaire et une alimentation essentiellement à base de céréales et de végétaux, souvent carencée en phosphore et en protéines animales, se caractérise par la prépondérance de l'urate d'ammonium et des phosphates calciques et magnésiens.

À l'inverse, la lithiase des populations de niveau de vie élevé, évoluant dans de meilleures conditions sanitaires et bénéficiant d'un régime alimentaire plus diversifié et souvent riche en protéines animales, se traduit par des caractéristiques épidémiologiques très différentes : la lithiase affecte essentiellement l'adulte, de la 3e à la 6e décennie ; les calculs sont de localisation rénale et l'oxalate de calcium en est souvent le constituant majoritaire. [9, 13, 14]

De plus, le rapport hommes/femmes de la population lithiasique a considérablement diminué, se situant, selon les études, entre 1 et 2,8. Entre ces deux groupes, les populations de niveau économique modeste mais intermédiaire sont relativement moins exposées au risque de lithiase urinaire sauf si des facteurs particuliers (consanguinité, climat, etc.) ne les prédisposent à cette affection.

Dans les pays en développement où des données épidémiologiques successives sont disponibles, on note l'augmentation de prévalence de la lithiase rénale de l'adulte et la diminution de la prévalence de la lithiase vésicale infantile. [9] Une telle évolution traduit une élévation progressive du niveau de vie des populations. À la fin du XXe siècle, même dans les pays en développement, la lithiase urinaire est de plus en plus souvent rénale et majoritaire en oxalate de calcium, y compris chez l'enfant. [15]

Dans les pays industrialisés, la fréquence de la lithiase rénale continue à augmenter et la prépondérance de l'oxalate de calcium est de plus en plus marquée. [4, 16, 17]

■ Prévalence de la maladie lithiasique

Prévalence de la lithiase dans les pays industrialisés

La prévalence de la lithiase dans la population générale est souvent difficile à déterminer précisément car de nombreux biais peuvent altérer la valeur des données recueillies. Une première approche a consisté à évaluer cette prévalence à partir d'études radiographiques hospitalières ou d'études statistiques d'hospitalisations, mais celles-ci n'incluaient pas les nombreux cas de calculs expulsés spontanément et pris en charge par les médecins généralistes. [18] La méthode basée sur des questionnaires adressés à de larges échantillons de population fournit généralement les informations les plus exactes. [3, 19, 20] Il faut cependant rester vigilant quant à la signification des données publiées car des particularismes ethniques ou nutritionnels attachés à certains groupes de populations peuvent donner une image déformée de la réalité à l'échelle d'un pays. La nécessité de recueillir des données sur un échantillon à la fois suffisamment large et représentatif de la population générale est un frein à la multiplication des études qui permettrait d'effacer le poids de tous les biais de recrutement.

États-Unis

Aux États-Unis, où toutes les études s'accordent à dire que sa prévalence annuelle a presque triplé en 40 ans, [1, 2] la lithiase est considérée comme une affection extrêmement fréquente qui touche environ 8,8 % de la population masculine. Mais ces chiffres ne constituent qu'une moyenne à l'échelle du pays et des taux nettement plus élevés ont été rapportés récemment dans certains États comme le Tennessee où la prévalence de la lithiase chez l'homme est estimée autour de 18 %. [2, 21]

Europe occidentale

En Europe occidentale, la prévalence de la lithiase semble du même ordre qu'aux États-Unis. Encore faut-il s'entendre sur les critères qui ont été retenus pour définir cette prévalence. En effet, s'il s'agit d'une évaluation transversale de la proportion de sujets qui, parmi la population générale, ont déjà présenté un épisode lithiasique, il est clair qu'une telle expression des données minimise la prévalence réelle de la maladie. Il serait plus pertinent de juger de la prévalence de la lithiase sur la « vie entière » des individus pour savoir quelle est la proportion de sujets qui sont effectivement touchés par la lithiase sur une période donnée, sachant que les conditions de vie et d'alimentation évoluant dans le temps, la prévalence de la maladie est elle-même sujette à évolution.

Ainsi, en Grande-Bretagne, des enquêtes radiologiques et des enquêtes de population réalisées dans la décennie 1970-1980 ont décrit une prévalence globale de la lithiase comprise entre 3,5 et 5 %. [22] Cependant, l'étude radiologique de Cumbernauld, publiée en 1977, a trouvé que près de 9 % des sujets de 70 ans et plus étaient porteurs d'une lithiase, soit le double de la prévalence estimée pour la population globale. [18]

De même, en Suède, où ont été réalisées les études épidémiologiques les plus complètes, la prévalence de la maladie lithiasique, évaluée sur la base des hospitalisations annuelles pour lithiase, a été estimée à plus de 6 % de la population pour une espérance de vie de 75 ans, ce qui traduisait une progression considérable de la pathologie lithiasique au cours de la seconde moitié du XXe siècle. [19, 23] Malgré cela, ces chiffres étaient vraisemblablement très au-dessous de la réalité dans la mesure où la proportion de sujets hospitalisés pour colique néphrétique est finalement assez faible. Cette notion a été confirmée par l'étude longitudinale réalisée par Ljunghall et al. [24] En effet, ces auteurs ont observé que près de 19 % des sujets de plus de 60 ans avaient eu au moins un épisode lithiasique dans leur vie.

En Allemagne, les enquêtes de population publiées au début des années 1980 ont conclu à une prévalence de la maladie voisine de 7 % chez les sujets de plus de 65 ans. [3] Récemment, le groupe de Hesse a réalisé une nouvelle enquête épidémiologique sur la lithiase montrant une augmentation de la prévalence de la lithiase de 17 % entre 1979, date de la première enquête, et 2001, date de la seconde. [4] Dans leur étude, les auteurs ont comparé la prévalence de la lithiase en fonction de l'âge des patients et constaté que 9,5 % des sujets de plus de 65 ans (11,7 % des hommes et 7,7 % des femmes) avaient des antécédents lithiasiques, soit une progression de 40 %. Le nombre d'épisodes lithiasiques a aussi été évalué. Les résultats montrent que 58 % des patients n'ont fait qu'un seul accident

lithiasique, environ 27 % ont eu deux ou trois épisodes et 10 % des patients ont eu cinq épisodes lithiasiques ou davantage.

Récemment, Ekane et al. ont rapporté que la prévalence de la lithiase urinaire en Belgique était voisine de 12 % chez l'homme et de 5 % chez la femme. [25] En Italie, une enquête par questionnaire a été réalisée dans la région de Milan en 1998. [5] Elle a révélé que 10,1 % des hommes et 5,8 % des femmes avaient des antécédents de lithiase. Dans une autre étude italienne, Serio et Fraioli [26] ont observé une progression moyenne de la prévalence de la lithiase de 47 % entre 1983 et 1994, c'est-à-dire une progression comparable à celle observée par Hesse et al. pour l'Allemagne. [4]

Asie

En 2002, Lee et al. rapportaient les données d'une enquête par questionnaire portant sur 27 758 habitants de Taïwan. [27] Le taux de réponse a été de 16 %. Les résultats ont permis d'évaluer la prévalence de la lithiase à 9,6 % de la population taïwanaise (14,5 % des hommes et 4,3 % des femmes) avec des différences régionales comme cela a été observé dans d'autres pays, notamment aux États-Unis où le Sud-Est est environ deux fois plus exposé à la lithiase urinaire que le Nord-Ouest du pays. [28]

Prévalence de la lithiase en France

Dans une enquête réalisée dans la région de Saint-Brieuc, Simon et al. ont observé une prévalence inférieure à 4 %. [29] Les données épidémiologiques les plus récentes et les plus représentatives concernant la lithiase en France sont tirées de l'enquête réalisée en 1993-1994 dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX à partir d'un questionnaire de santé rempli par 14 000 volontaires sélectionnés pour leur représentativité de la population française. Le dépouillement des questionnaires remplis par les participants à l'étude a révélé que 9,8 % de la population de plus de 45 ans avait déjà des antécédents de lithiase et que l'homme était environ deux fois plus exposé que la femme à cette affection puisque 13,6 % des hommes et 7,6 % des femmes ayant répondu au questionnaire déclaraient au moins un antécédent lithiasique.

Récidive

De manière concordante, les travaux épidémiologiques réalisés dans la plupart des pays concluent que la lithiase récidive dans près de 50 % des cas, avec un risque statistique plus élevé dans les 5 premières années suivant la découverte du premier calcul. [4, 30, 31] En France, d'après les réponses au questionnaire de l'enquête SU.VI.MAX, 52 % des femmes et 54 % des hommes de plus de 45 ans avaient récidivé leur lithiase, la moyenne du nombre de calculs par sujet étant de trois. Confirmant les données d'une étude antérieure réalisée par Ulmann et al., [31] l'intervalle moyen entre deux épisodes lithiasiques était compris entre 3,5 et 4 ans. Par ailleurs, environ 10 % des patients ont une forme multirécidivante de lithiase, ces données étant analogues à celles rapportées récemment par Hesse et al. en Allemagne. [4] Comme l'illustre clairement la Figure 1, l'homme est plus exposé que la femme au risque de récidives, si bien que le rapport H/F sur l'ensemble des épisodes lithiasiques recensés dans l'enquête SU.VI.MAX était de 2,35, valeur très voisine de 2,26 qui correspond au rapport H/F déterminé à partir des 35 000 calculs analysés au laboratoire Cristal entre 1979 et 2004. Si l'on tient compte uniquement du premier épisode lithiasique, le rapport H/F est plus faible, s'établissant en moyenne à 2,02 sur les dix dernières années. L'examen de la Figure 1 montre que ce rapport était voisin de 1,5 au début des années 1980 et se situe actuellement autour de 2 après être passé par un maximum à 2,2 au début des années 1990. De même, après une période de stagnation d'une dizaine d'années autour de 2,6, le rapport H/F pour les récidives de calculs a progressé pendant toute la décennie 90 et semble diminuer légèrement depuis, ce qui pourrait traduire une meilleure prise en charge des formes récidivantes de lithiase.

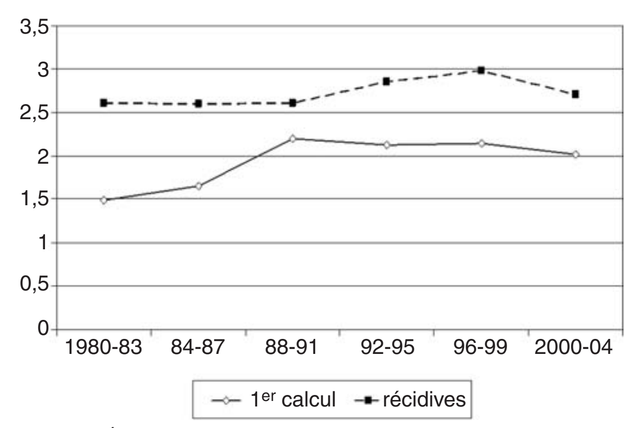


Figure 1. Évolution du rapport hommes/femmes entre 1980 et 2004 pour les premiers calculs et les récidives. Le rapport plus élevé pour ces dernières témoigne du caractère plus récidivant de la lithiase chez l'homme.

En Europe comme aux États-Unis et notamment en France, la progression de la lithiase semble plus marquée dans la population masculine [1, 32] avec une fréquence de récidive plus élevée, le risque de récidive étant d'autant plus fort qu'il existe des antécédents familiaux de lithiase et que celle-ci a débuté plus précocement. En réalité, il semble que, chez la femme, deux facteurs se sont opposés dans l'évolution de la lithiase au cours du dernier quart de siècle : d'une part la diminution régulière et importante de la part des lithiases d'origine infectieuse, attestée notamment par la baisse très importante de la proportion des calculs de struvite, et d'autre part la progression des lithiases d'origine nutritionnelle, dont l'oxalate de calcium est le principal marqueur dans les calculs.

Âge de début de la lithiase

Au plan épidémiologique, l'âge moyen de début de la lithiase au sein d'une population donnée varie dans le temps en fonction de l'évolution du niveau socioéconomique, du niveau sanitaire et du mode de vie de la population considérée. Dans une étude récente sur l'évolution épidémiologique de la lithiase en Grande-Bretagne au cours des 25 dernières années, Robertson a observé un début de la lithiase plus précoce sur la période récente (1998-2001) que dans les années 1975 : environ 30 ans chez l'homme et 25 ans chez la femme. [33] L'auteur évoque plusieurs hypothèses pour expliquer cette évolution : changement des habitudes alimentaires (moins de produits laitiers, plus de fruits et de céréales) ; augmentation de la fréquence des infections urinaires, en particulier chez la femme, peut-être en rapport avec le comportement sexuel ; abus des antibiotiques pouvant avoir entraîné la destruction d'*Oxalobacter formigenes* dans le tractus digestif. Parallèlement au rajeunissement des patients au premier épisode lithiasique, Robertson constate un écrêtement du second pic de lithiases qui, dans les années 1975, était observé chez la femme après la ménopause. [34] Selon l'auteur, cette modification pourrait être liée à l'hormonothérapie de substitution largement utilisée aujourd'hui pour prévenir ou limiter la résorption osseuse postménopausique.

En France, les résultats de l'enquête SU.VI.MAX, qui portait sur des données rétrospectives, ont montré que la lithiase débute en moyenne aux environs de 33 ans, légèrement plus tôt chez la femme (âge moyen : 30,2 ans) que chez l'homme (âge moyen : 35,4 ans).

Comparativement à la Grande-Bretagne, l'évolution du profil épidémiologique de la lithiase observée en France sur les deux dernières décennies semble différente. En effet, si l'on considère la distribution des calculs en fonction de l'âge des patients sur deux périodes, entre 1978 et 1985 d'une part, entre 2000 et 2004 d'autre part, on note sur la seconde période un décalage vers les tranches d'âge plus élevées dans l'apparition du premier calcul avec un étalement important du pic de fréquence entre 30 et 55 ans dans les deux sexes (Fig. 2, 3), un léger maximum étant observé dans la tranche d'âge 30-35 ans chez la femme et

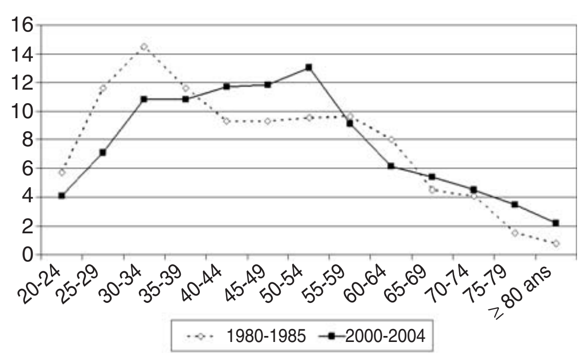


Figure 2. Évolution de la distribution des premiers calculs observés en France en fonction de l'âge chez l'homme au cours de deux périodes espacées de 15 ans : 1980-1985 (losanges vides) et 2000-2004 (carrés pleins) (n = 11 250).

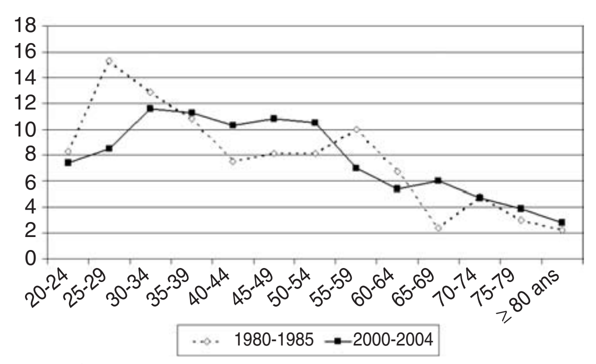


Figure 3. Évolution de la distribution des premiers calculs observés en France en fonction de l'âge chez la femme au cours de deux périodes espacées de 15 ans : 1980-1985 (losanges vides) et 2000-2004 (carrés pleins) (n = 5 050).

beaucoup plus tard chez l'homme, entre 50 et 55 ans. Dans les années 1980, le pic de fréquence du premier calcul était relativement étroit et s'observait entre 30 et 35 ans chez l'homme et en moyenne 5 ans plus tôt chez la femme, cette situation correspondant à celle qui est actuellement observée en Grande-Bretagne. En revanche, comme dans l'étude de Robertson, un second pic était observé chez la femme dans la première période entre 55 et 60 ans. En France, ce second pic semble avoir pratiquement disparu aujourd'hui. Il est vraisemblable que la raison en est, comme en Grande-Bretagne, l'hormonothérapie substitutive mise en place chez la femme ménopausée.

■ Composition des calculs urinaires en France

Les données recueillies à partir de 35 000 patients lithiasiques montrent que le premier calcul se révèle aujourd'hui essentiellement entre 30 et 60 ans chez l'homme, avec un léger maximum aux environs de 54 ans. Au début des années 1980, on observait deux pics, l'un entre 30 et 35 ans, l'autre, de plus faible intensité, entre 50 et 55 ans, cette distribution étant sensiblement modifiée dans la période récente. Chez la femme, la même tendance est observée, l'atténuation du risque ne devenant évidente qu'au-delà de 55 ans dans les deux sexes (Fig. 2, 3).

Composition globale

Contrairement à ce que laissent penser certaines données de la littérature, les calculs présentent fréquemment une composition hétérogène. Même si, pour des raisons de commodité et de simplification des données, la plupart des publications limitent l'exploitation de la composition cristalline à l'espèce principale, il faut savoir que 90 à 95 % des calculs ont une composition mixte. En France, la proportion de calculs monoconstitutionnels

Tableau 1.
Nature et fréquence (%) des calculs purs.

Constituants	Hommes	Femmes
Oxalates de calcium	**63,8**	**59,3**
- whewellite	62,1	58,4
- weddellite	1,7	0,9
Phosphates de calcium	**0,3**	**0,9**
- carbapatite	0,3	0,9
Purines	**19,6**	**18,2**
- acide urique	19,4	17,1
urate d'ammonium	0,2	1,1
Cystine	**7,1**	**10,4**
Divers	**9,2**	**11,2**
Fréquence globale	**6,3**	**5,3**

Tableau 2.
Fréquence des constituants majoritaires observés dans les calculs en France au cours des 10 dernières années.

Constituant majoritaire	Fréquence (%)
Oxalates de calcium	**70,3**
- whewellite	48,3
- weddellite	25,3
Phosphates de calcium	**13,8**
- carbapatite	11,4
- brushite	1,8
- phosphate octocalcique	0,3
- phosphate amorphe de calcium	0,2
- whitlockite	0,1
Struvite (PAM)	**1,6**
- présence de PAM	5,7
Purines	**9,7**
- acide urique anhydre	7,9
- acide urique dihydraté	1,5
- urate d'ammonium	0,2
- autres urates	0,1
- autres purines (dihydroxyadénine, xanthine)	< 0,05
- présence d'acide urique	11,8
Cystine	**1,0**
Protéines	**1,7**
Médicaments	**0,8**
Divers	**1,1**

(trame protéique exclue) est relativement faible puisqu'elle s'établit à 6,3 % chez l'homme et 5,3 % chez la femme. Comme le montre le Tableau 1, le nombre de constituants générateurs de calculs purs est très réduit. L'oxalate de calcium est le plus fréquent d'entre eux. Il représente environ deux tiers des calculs purs, suivi de l'acide urique et de la cystine. Les autres constituants purs sont beaucoup plus rares. En effet, la classe des constituants divers (Tableau 1) est très hétérogène et rassemble à la fois des constituants métaboliques rares d'origine génétique comme la dihydroxyadénine ou la xanthine, des médicaments comme l'indinavir ou la sulfadiazine et des matrices protéiques.

Si l'on considère les calculs en fonction de leur composant majoritaire, on note que l'oxalate de calcium est de loin le plus fréquent puisqu'il est le constituant principal de 70,3 % des calculs analysés (Tableau 2). La whewellite est environ deux fois plus fréquente que la weddellite. Viennent ensuite les phosphates de calcium (13,8 %), largement dominés par la carbapatite (11,4 %), puis les purines (9,7 %). Parmi celles-ci, l'acide urique est le plus fréquent (9,4 %). Il est observé essentiellement sous forme anhydre (7,9 %). Si l'on prend en compte tous les calculs qui contiennent de l'acide urique, leur proportion est de 11,8 %. Enfin, les calculs majoritaires en struvite ne représentent que 1,6 % des cas, sachant que la présence de struvite, qui témoigne d'infections lithogènes à germes uréasiques, est

Tableau 3.
Fréquence des constituants majoritaires observés dans les calculs en France selon le sexe des patients.

Constituant majoritaire	Hommes *n* = 17 544	Femmes *n* = 7 162
Oxalates de calcium	**75,7**	**59,8**
- whewellite	50,4	45,6
- weddellite	25,3	14,2
Phosphates de calcium	**9,1**	**24,0**
- carbapatite	7,0	22,1
- brushite	1,7	1,0
- autres	0,4	0,9
Struvite (PAM)	**1,2**	**3,7**
- présence de PAM	3,3	11,7
Purines	**10,8**	**7,5**
- acide urique	10,6	7,1
- urate d'ammonium	0,2	0,4
Cystine	**1,0**	**1,0**
Protéines	**1,5**	**2,1**
Divers	**0,7**	**1,9**

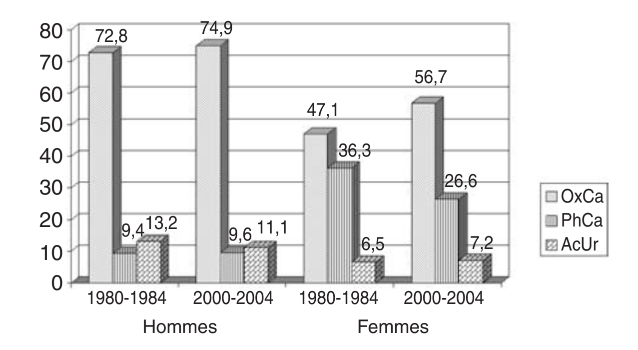


Figure 4. Évolution de la composition des premiers calculs en fonction du sexe des patients entre 1980 et 2004 (OxCa = oxalates de calcium ; PhCa = phosphates de calcium ; AcUr = acides uriques).

détectée dans 5,7 % des prélèvements analysés au cours de la dernière décennie. Quant à la cystine, elle représente environ 1 % des calculs. L'examen de la répartition des constituants majoritaires selon le sexe des patients (Tableau 3) révèle des différences très importantes portant essentiellement sur les phosphates calciques, presque 2,5 fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme, et sur la weddellite qui est, à l'inverse, presque deux fois plus fréquente chez l'homme. On peut aussi remarquer que la struvite, marqueur des infections à germes uréasiques, est détectée trois fois plus souvent dans les calculs d'origine féminine.

Évolution de la composition des calculs

La composition des calculs observés dans un pays donné varie dans le temps en fonction de différents facteurs d'ordre nutritionnel ou sanitaire. En France, cette évolution est perceptible sur les 20 dernières années. Elle se caractérise globalement par une progression de la proportion des calculs majoritaires en oxalate de calcium dans les deux sexes, mais sensiblement plus marquée chez la femme. Comme le montre la Figure 4, les lithiases phosphocalciques et uriques sont à peu près stables. En revanche, on observe une diminution considérable de la proportion de calculs contenant de la struvite (Fig. 5), c'est-à-dire des calculs associés à une infection chronique de l'appareil urinaire par des germes uréasiques. Cette évolution est une des conséquences favorables de la surveillance plus attentive des femmes jeunes en période de procréation qui a été instituée il y a plus de 15 ans et qui a permis de mieux dépister et de traiter plus précocement les infections urinaires. Cela s'est traduit par une baisse rapide, au cours de la décennie 80, de la

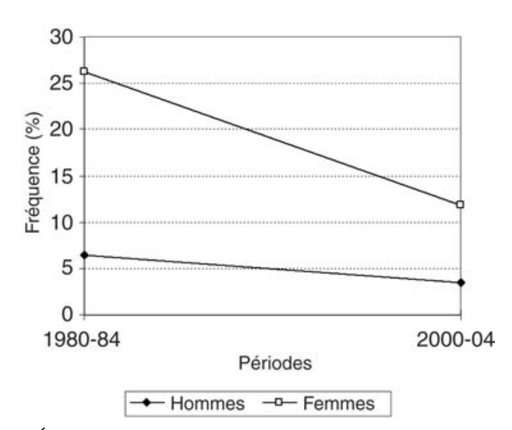


Figure 5. Évolution de la présence de struvite dans les calculs entre 1980 et 2004.

fréquence des calculs phosphatiques d'origine infectieuse contenant de la struvite. Chez l'homme, qui est moins exposé que la femme aux infections de l'arbre urinaire, la struvite est beaucoup moins fréquente. Elle était présente dans environ 6,5 % des calculs au début des années 1980 et n'est plus détectée aujourd'hui que dans 3,5 % de l'ensemble des calculs d'origine masculine. Cette baisse de la struvite, qui traduit globalement une régression des calculs d'origine infectieuse, a été constatée dans tous les pays industrialisés.

Influence du sexe et de l'âge

Bien que l'oxalate de calcium soit aujourd'hui le principal composant identifié dans les calculs urinaires, aussi bien chez l'homme que chez la femme, sa fréquence varie grandement selon l'âge des patients. Ainsi, le risque de faire un type de calcul donné n'est donc pas le même à chaque âge de la vie et comme nous l'avons montré dans une étude récente, il existe une forte relation entre la nature cristalline d'un calcul et l'âge du patient. [35] Cela reflète à la fois l'évolution des comportements nutritionnels et l'évolution propre du métabolisme en fonction de l'âge.

Parmi les deux principales formes cristallines de l'oxalate de calcium, deux sont fréquentes : la whewellite (oxalate de calcium monohydraté) et la weddellite (oxalate de calcium dihydraté). Ces deux formes qui génèrent des calculs morphologiquement très différents se distinguent l'une de l'autre par les déterminants biochimiques qui les induisent, hyperoxalurie pour la whewellite, hypercalciurie pour la weddellite. [36] Il est donc d'une grande importance clinique de différencier ces formes cristallines dans les calculs.

Comme le montrent les Figures 6 et 7, la whewellite et la weddellite ont des distributions très différentes dans les calculs selon le sexe et l'âge des patients. Chez l'homme (Fig. 6), la weddellite prédomine entre 20 et 30 ans, alors que la whewellite est prépondérante entre 30 et 80 ans, l'acide urique devenant le composant principal des calculs au-delà de 80 ans.

La fréquence élevée de la weddellite chez l'homme jeune évoque le rôle déterminant de l'hypercalciurie dans le développement des calculs de ces patients. Comme le suggère l'évolution de la composition des calculs en fonction de l'âge, cette étiologie est beaucoup moins fréquente chez les hommes plus âgés de même que chez la femme.

Les phosphates calciques et magnésiens représentent un second groupe important de constituants lithiasiques. Leur fréquence est, en moyenne, 2,5 fois moindre chez l'homme (9,1 %) que chez la femme (24 %, $p < 0,0001$). Chez celle-ci (Fig. 7), les calculs de whewellite sont les plus fréquents à tous les âges, mais la proportion des calculs de carbapatite est presque aussi élevée que celle des calculs de whewellite entre 20 et 40 ans et tend à diminuer ensuite au profit de l'acide urique.

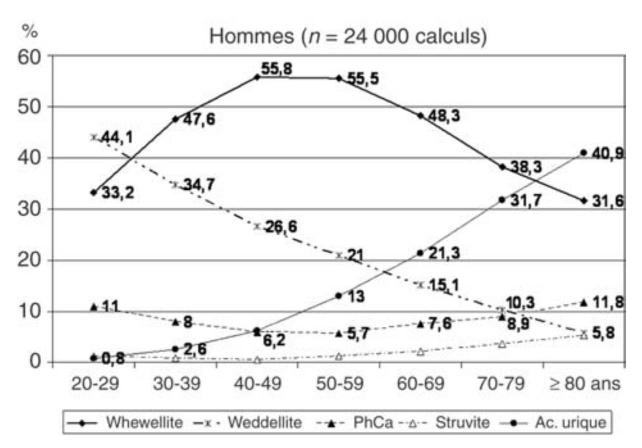


Figure 6. Distribution des constituants majoritaires des calculs chez l'homme en fonction de l'âge.

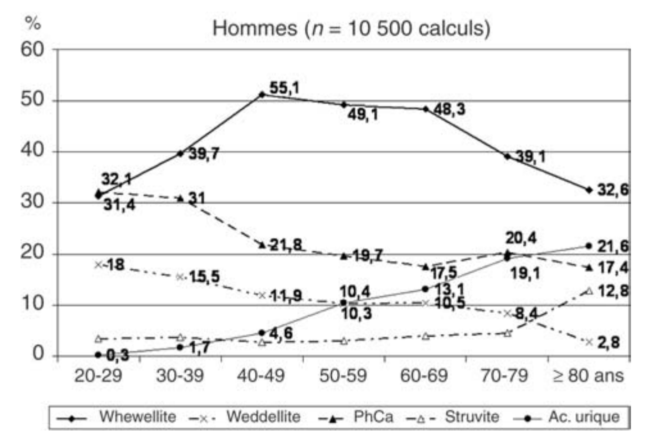


Figure 7. Distribution des constituants majoritaires des calculs chez la femme en fonction de l'âge.

Cas particuliers de l'acide urique et de la weddellite

Chez le sujet âgé comparativement au sujet jeune, les deux modifications les plus remarquables tiennent à la progression de l'acide urique et à la quasi-disparition de la weddellite au fur et à mesure que l'âge des patients augmente.

Acide urique

La fréquence globale des calculs majoritaires en purines, essentiellement composés d'acide urique, est de 10,6 % chez l'homme et 7,1 % chez la femme. Cependant, la distribution de l'acide urique varie considérablement avec l'âge des patients, dans les deux sexes. Sa fréquence croît fortement avec l'âge, en particulier chez l'homme où l'acide urique devient le constituant majoritaire de près de la moitié des calculs après 80 ans alors qu'il représente à peine 1 % des calculs avant 30 ans. [35] Chez la femme, l'acide urique est moins fréquent à tous les âges de la vie. Entre 20 et 30 ans, il est le composant majoritaire de seulement 0,5 % des calculs et sa fréquence croît ensuite régulièrement pour atteindre environ le quart des calculs au-delà de 80 ans. [35]

Plusieurs raisons peuvent être avancées pour expliquer cette évolution. [37-39]

- Les sujets âgés ont une altération progressive de leur capacité rénale d'ammoniogenèse permettant d'éliminer la charge acide endogène. [40] Il en résulte qu'une proportion plus importante de protons produits par le métabolisme est éliminée sous forme d'acidité titrable. Cela s'accompagne d'une baisse du pH urinaire propice à la cristallisation de l'acide urique. Cette baisse du pH est souvent plus marquée chez les patients développant des calculs d'acide urique que chez des sujets d'âge comparable sans lithiase. [41] La baisse du rapport ammoniurie/acidité titrable est la principale caractéristique des patients qui font des calculs d'acide urique, y compris chez des sujets qui n'ont pas toujours une diminution de leur capacité d'ammoniogenèse rénale. [42]
- L'hyperuricurie, qu'elle résulte d'une hyperuricémie augmentant la charge filtrée d'acide urique ou d'une diminution de la réabsorption tubulaire de l'acide urique, est une anomalie fréquente chez le sujet lithiasique, en particulier chez le sujet âgé, ce qui, en milieu acide, favorise la sursaturation de l'acide urique. Cependant, comme l'ont montré récemment Pak et al., [39] l'excrétion fractionnelle de l'acide urique est plus faible chez les sujets qui font des calculs d'acide urique que chez les sujets normaux, ce qui suggère à nouveau le rôle prépondérant du pH urinaire.
- Récemment, il a été montré que l'augmentation du poids corporel s'accompagne d'une diminution significative du pH urinaire. [43] Or, l'accroissement du poids corporel s'accompagne souvent d'une élévation parallèle de l'index de masse corporelle (IMC), ce dernier tendant à augmenter avec l'âge. [44, 45] En fait, comme le montre la Figure 8, l'IMC des patients lithiasiques augmente jusqu'à la classe d'âge 50-55 ans chez l'homme, 60-65 ans chez la femme et diminue ensuite. La proportion de sujets ayant un IMC élevé, qu'ils soient simplement en surpoids ou qu'ils soient obèses, a considérablement progressé au cours des 20 dernières années en France, [46, 47] comme dans la plupart des pays industrialisés. [48, 49] Or, le surpoids expose fréquemment, au plan métabolique, à des troubles de la glycorégulation caractérisés notamment par le développement d'une résistance à l'insuline et par une hyperuricémie. Celle-ci conduit à une augmentation de la charge filtrée en acide urique. Associé à la baisse du pH urinaire, qui pourrait être liée à un défaut d'ammoniogenèse rénale ou d'excrétion de l'ammonium en relation avec une résistance à l'insuline, [38] ce contexte est propice à la cristallisation urinaire de l'acide urique et peut expliquer, au moins en partie, la progression de l'acide urique dans les calculs avec l'âge des patients. De fait, comme le montre la Figure 9, on observe une corrélation positive entre la fréquence de la lithiase urique et l'IMC et, à l'inverse, une corrélation négative entre IMC et lithiase phosphocalcique. Ces observations corroborent la relation négative récemment rapportée par Maalouf et al. entre le poids corporel et le pH urinaire. [43] Chez les sujets dont l'IMC dépasse 28 kg/m^2, la proportion de lithiases majoritaires en acide urique atteint 19,3 % contre 7,9 % pour les patients dont l'IMC est inférieur à 24. [50] Le diabète constitue un facteur supplémentaire de risque de lithiase urique (Fig. 10), et ceci quel que soit l'âge des patients. Comme l'ont rapporté Meydan et al. dans la seule étude publiée sur la prévalence de la lithiase chez les patients diabétiques, ceux-ci semblent deux fois plus exposés au risque de lithiase urinaire que la population générale (21 % versus 8 %, $p < 0{,}05$) et le taux de récidive est plus élevé. [51] Chez les lithiasiques diabétiques, la proportion de lithiase urique est très élevée puisqu'elle est d'environ 30 %. [52, 53] La femme diabétique est

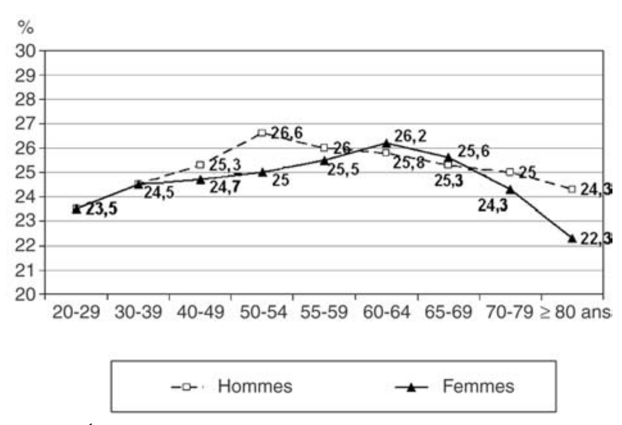


Figure 8. Évolution de l'index de masse corporelle des patients lithiasiques en fonction du sexe et de l'âge.

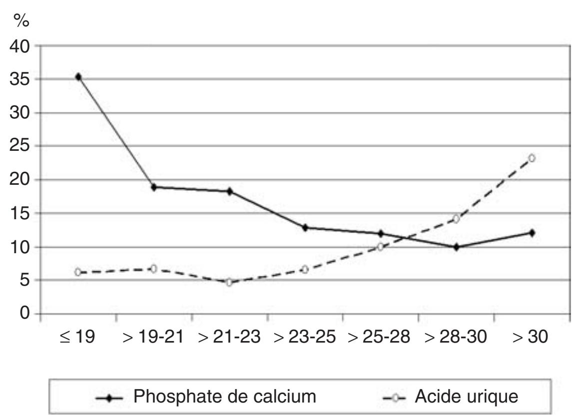


Figure 9. Relation entre l'index de masse corporelle (kg/m^2) et la nature phosphocalcique ou urique des calculs.

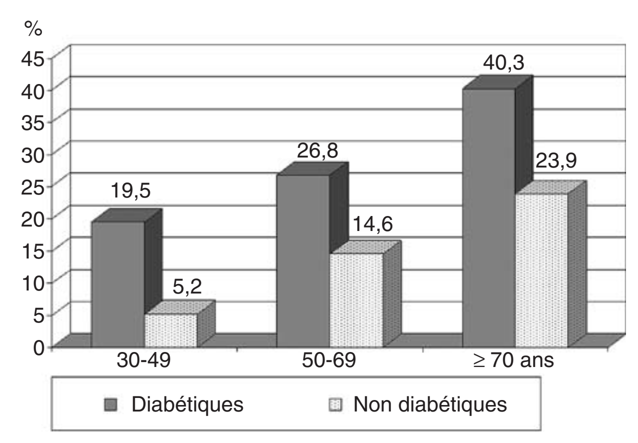


Figure 10. Influence du diabète et de l'âge sur la fréquence des calculs d'acide urique dans la population lithiasique.

particulièrement exposée à ce risque : en effet, près de 40 % des femmes et seulement 23 % des hommes souffrant à la fois de diabète et de lithiase ont une lithiase urique. [52, 54]

- D'autres facteurs peuvent favoriser la lithiase urique, comme les troubles digestifs, notamment avec diarrhées hydroélectrolytiques (colites, rectocolites, iléostomies), qui s'accompagnent d'une perte de bases digestives et d'une déshydratation conduisant, là encore, à une hyperacidité urinaire avec urines concentrées et à une sursaturation en acide urique ainsi qu'en oxalate de calcium. [55, 56]
- Enfin, certains médicaments doués de propriétés uricosuriques, plus fréquemment prescrits chez les sujets âgés que chez des patients plus jeunes, peuvent aussi être impliqués. En diminuant la réabsorption tubulaire de l'acide urique, ils augmentent sa concentration dans les urines et favorisent ainsi sa cristallisation. [57]

Weddellite

L'autre élément remarquable de l'évolution de la composition des calculs selon l'âge des patients est l'effondrement de la weddellite. En effet, celle-ci est 6 fois moins fréquente chez le sujet de plus de 80 ans que chez l'adulte jeune, cette baisse étant observée aussi bien chez la femme que chez l'homme, même si la proportion des calculs de weddellite est beaucoup plus faible chez la femme. De plus, comme le montrent les Figures 6 et 7, chez l'homme, la diminution de la weddellite est régulière entre 20 et 80 ans alors que chez la femme, la baisse initiale s'interrompt entre 50 et 79 ans avant de reprendre au-delà de cet âge. La réduction des calculs de weddellite en fonction de l'âge des patients peut s'expliquer par des facteurs endogènes et nutritionnels :

- la baisse de fonction rénale liée à l'âge s'accompagne d'une diminution de l'excrétion du calcium urinaire ; [58, 59]

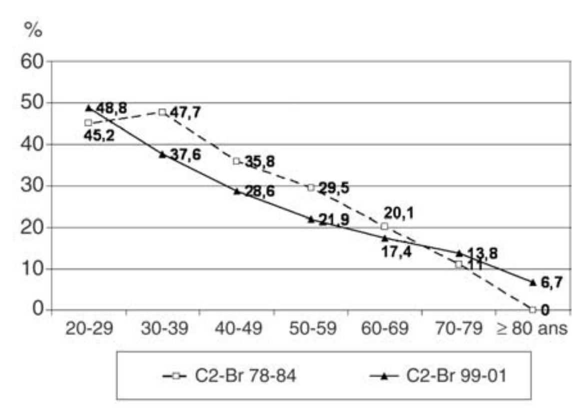


Figure 11. Évolution de la proportion des calculs calcium-dépendants* chez l'homme en fonction de l'âge et du temps. * Calculs calcium-dépendants = calculs majoritaires en weddellite, en brushite, en phosphate octocalcique ou en carbapatite (sans signe clinique d'infection urinaire associée et sans composant dans le calcul pouvant évoquer la contribution d'une infection à son développement).

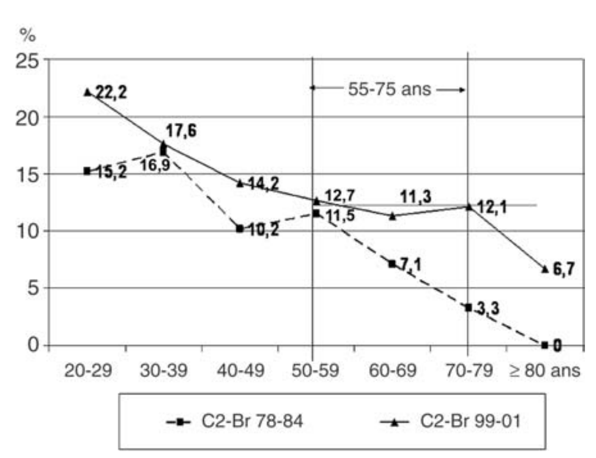


Figure 12. Évolution de la proportion des calculs calcium-dépendants* chez la femme en fonction de l'âge et du temps. * Calculs calcium-dépendants = calculs majoritaires en weddellite, en brushite, en phosphate octocalcique ou en carbapatite (sans signe clinique d'infection urinaire associée et sans composant dans le calcul pouvant évoquer la contribution d'une infection à son développement).

- le déficit en vitamine D, fréquent dans la population générale et plus marqué chez les sujets âgés, est un facteur de réduction de l'absorption active du calcium par la muqueuse digestive ; [60, 61]
- la consommation de produits laitiers, qui est souvent insuffisante dans les pays industrialisés, notamment en France, par rapport aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), diminue encore chez le sujet âgé comparativement à l'adulte jeune, ce qui aggrave le déficit relatif en calcium et réduit encore la calciurie ; [61]
- l'examen des résultats en fonction du temps montre une influence de la période, qui traduit vraisemblablement une évolution des comportements (Fig. 11, 12). En effet, il est intéressant d'examiner, au début des années 1980 et au début des années 2000, la proportion des calculs calcium-dépendants, c'est-à-dire essentiellement favorisés par une hypercalciurie, et qui sont constitués majoritairement de weddellite, de brushite ou de phosphate octocalcique, ou encore parfois de carbapatite. Chez l'homme, l'influence de l'âge se traduit toujours de la même façon, c'est-à-dire par une relation inverse avec la proportion de ces calculs calcium-dépendants. En revanche chez la femme, cette relation, qui se vérifiait, comme chez l'homme, au début des années 1980, a changé aujourd'hui : à partir de 50 ans, la proportion des calculs calcium-dépendants reste stable jusqu'aux environs de 75 ans avant de décroître à nouveau après cet âge (Fig. 12). Cela pourrait être une conséquence des recommandations

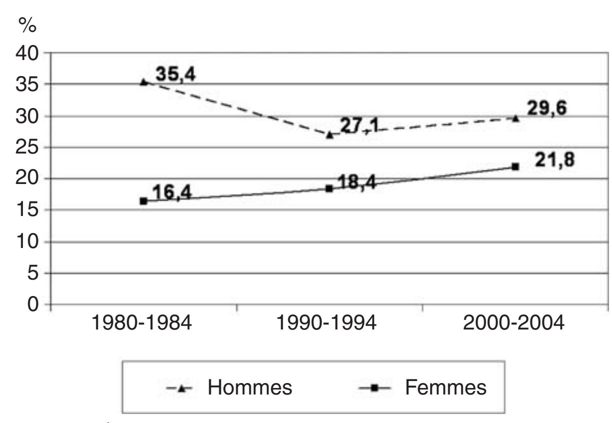


Figure 13. Évolution globale de la proportion des calculs calcium-dépendants* chez l'homme et chez la femme par rapport à l'ensemble des calculs fonction du temps. * Calculs calcium-dépendants = calculs majoritaires en weddellite, en brushite, en phosphate octocalcique ou en carbapatite (sans signe clinique d'infection urinaire associée et sans composant dans le calcul pouvant évoquer la contribution d'une infection à son développement).

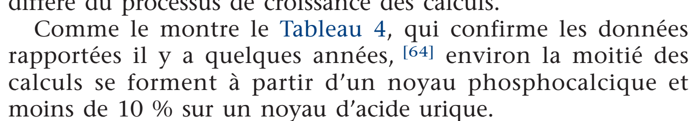
Tableau 4.
Fréquence des constituants majoritaires observés dans les noyaux des calculs chez l'adulte en France.

Constituant majoritaire	Hommes	Femmes
Oxalates de calcium	**40,6**	**29,3**
- whewellite	29,0	22,6
- weddellite	11,6	6,7
Phosphates de calcium	**44,9**	**54,1**
- carbapatite	42,8	51,3
- brushite	1,7	0,3
- autres	0,4	2,5
Struvite (PAM)	**0,9**	**3,8**
Purines	**9,1**	**7,3**
- acide urique	8,8	6,5
- urate d'ammonium	0,3	0,8
Cystine	**1,0**	**1,6**
Protéines	**1,7**	**1,9**
Médicaments	**0,7**	**0,6**
Divers	**1,1**	**1,4**

aux femmes ménopausées d'augmenter leurs apports calciques et vitaminiques D pour lutter contre l'ostéoporose postménopausique. Plusieurs travaux récents ont d'ailleurs souligné le risque lithogène potentiel de ces supplémentations lorsqu'elles n'étaient pas accompagnées de recommandations pour en éviter les effets secondaires éventuels comme, par exemple, la prise des suppléments calciques au moment des repas et non en dehors de ceux-ci. [62, 63] En fait, si l'on compare globalement la proportion des calculs calcium-dépendants chez l'homme et chez la femme entre 1980 et 2004 (Fig. 13), on constate une augmentation de près de 30 % de la proportion de ces calculs chez la femme. Au contraire, chez l'homme, après une baisse sensible au début des années 1990, on note une légère progression de la part de ces calculs dont la proportion demeure cependant inférieure en 2004 à ce qu'elle était au début des années 1980. Cette évolution pourrait être la conséquence des régimes pauvres en calcium qui ont été pendant longtemps recommandés aux lithiasiques calciques et sont déconseillés aujourd'hui.

Composition du noyau des calculs

Le noyau des calculs est très important à considérer parce qu'il renseigne sur les facteurs qui ont initié le processus lithiasique. Dans les pays industrialisés, la composition du noyau des calculs est très souvent différente de celle des couches ultérieures, attestant que le processus de nucléation diffère du processus de croissance des calculs.



Comme le montre le Tableau 4, qui confirme les données rapportées il y a quelques années, [64] environ la moitié des calculs se forment à partir d'un noyau phosphocalcique et moins de 10 % sur un noyau d'acide urique.

Cependant, si l'on regarde le noyau en fonction de l'âge des patients, des différences très significatives se font jour. En effet, le Tableau 5 montre clairement, chez les sujets de sexe masculin, que la fréquence des noyaux de carbapatite est beaucoup plus élevée chez le sujet jeune et celle des noyaux d'acide urique plus élevée chez le sujet âgé. Nous avons ajouté les enfants et les adolescents pour illustrer l'importance de l'âge sur le développement de certains types de calculs. Comme le montre le Tableau 5, chez l'enfant, plusieurs espèces cristallines sont à l'origine de calculs avec une fréquence supérieure à celle observée chez l'adulte. C'est le cas notamment des phosphates calciques autres que la carbapatite, de l'urate d'ammonium, de la cystine et de la struvite.

En ce qui concerne l'oxalate de calcium, la proportion de noyaux de whewellite est plus élevée entre 70 et 80 ans, alors que celle des noyaux de weddellite est maximale entre 20 et 30 ans. Les calculs nucléés sur phosphates de calcium sont les plus fréquents, mais leur proportion varie considérablement selon les classes d'âge avec un maximum entre 30 et 40 ans et un minimum après 80 ans. À l'inverse, la nucléation sur acide urique présente un maximum (32,7 %) chez les patients de plus de 80 ans et un minimum (0,8 %) entre 20 et 30 ans. Contrairement aux noyaux d'acide urique, les noyaux d'urates, notamment d'urate d'ammonium, sont plus fréquents chez l'enfant avant 10 ans. On peut également noter que la cystinurie, qui est responsable d'environ 1 % des calculs, se révèle essentiellement au cours de la deuxième décennie puisque près de 8 % des calculs dans la classe d'âge 10-20 ans ont un noyau de cystine.

Chez la femme, les données sont identiques, avec quelques différences comme, par exemple, une plus grande proportion de calculs nucléés sur phosphates calciques et une moindre proportion de calculs nucléés sur acide urique (Tableau 6). On

Tableau 5.
Nature et fréquence des noyaux des calculs chez le garçon et l'homme en fonction de l'âge.

Constituant du noyau	Tranches d'âge								
	< 10	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80 ans
Whewellite	10,9	18,0	17,8	22,1	28,4	33,0	33,5	**34,2**	27,6
Weddellite	5,8	15,5	**17,9**	14,7	11,9	9,7	6,9	5,0	2,9
Carbapatite	51,8	30,5	51,3	**52,4**	45,6	39,7	32,8	24,2	20,6
Autres PhCa	7,0	**9,5**	4,3	3,6	2,9	2,3	2,9	3,6	2,3
Struvite	**7,3**	6,9	0,9	0,6	0,6	0,5	1,3	2,1	4,1
Acide urique	1,9	1,3	0,8	2,1	5,2	10,2	17,3	24,0	**32,7**
Urates	**8,0**	2,6	0,5	0,7	1,8	1,3	1,2	1,4	2,2
Cystine	1,1	**7,7**	3,5	0,9	0,8	0,4	0,3	0,8	0,6
Autres	6,2	**8,2**	2,8	2,9	2,9	2,8	3,7	4,7	7,0

PhCa = phosphates de calcium (hors carbapatite). Les nombres en caractères gras indiquent la classe d'âge où la fréquence de l'espèce cristalline est maximale.

Tableau 6.
Nature et fréquence des noyaux des calculs chez la fille et la femme en fonction de l'âge.

Constituant du noyau	Tranches d'âge								
	< 10	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80 ans
Whewellite	10,0	23,6	15,6	17,1	20,7	25,0	**29,6**	26,1	28,0
Weddellite	9,0	**22,4**	8,6	6,7	6,6	6,0	5,7	5,2	0,5
Carbapatite	38,0	34,2	58,0	**62,0**	56,9	45,6	36,9	35,7	24,9
Autres PhCa	**8,0**	1,7	4,0	3,5	3,2	3,3	3,1	2,8	3,6
PAM	3,0	4,6	2,9	2,5	2,3	2,6	3,4	3,5	**7,8**
Acide urique	3,0	0,0	0,3	1,7	4,6	10,6	12,8	18,1	**18,2**
Urates	**10,0**	1,3	1,1	1,0	0,7	0,8	1,1	0,8	2,1
Cystine	**8,0**	5,5	5,2	1,4	0,8	0,9	0,5	0,9	0,0
Autres	11,0	6,8	4,8	4,1	4,4	5,0	6,9	7,0	**15,0**

PhCa = phosphates de calcium (hors carbapatite). Les nombres en caractères gras indiquent la classe d'âge où la fréquence de l'espèce cristalline est maximale.

peut aussi remarquer que la proportion de calculs nucléés sur weddellite est particulièrement élevée chez les adolescentes et femmes jeunes, entre 10 et 20 ans, alors que la weddellite est globalement beaucoup moins fréquente chez la femme que chez l'homme aussi bien comme constituant des noyaux que comme composant majoritaire des calculs (Tableau 3).

Calculs papillaires

Le fait que la majorité des calculs se forme sur un noyau phosphocalcique mérite que l'on s'intéresse plus particulièrement aux conditions de leur lithogenèse. Il est bien établi aujourd'hui que les sujets lithiasiques, notamment calciques, présentent plus souvent que les sujets normaux une sursaturation urinaire vis-à-vis de plusieurs espèces cristallisables, l'oxalate de calcium, le phosphate de calcium et, à un moindre degré, l'urate de sodium. [65, 66] L'une des principales évolutions de la lithiase rénale au cours des 30 dernières années est la formation de plus en plus fréquente des calculs rénaux sur la papille rénale, à partir d'une plaque de Randall. [67] Cette calcification de la papille, décrite par Randall dans les années 1930, [68] qui préexiste au calcul et se compose dans plus de 90 % des cas de carbapatite, sert de support à la cristallisation d'une autre espèce cristalline qui, en pratique, est presque toujours l'oxalate de calcium monohydraté, même si le calcul est parfois majoritairement fait de weddellite ou d'acide urique. [64, 69] Les calculs papillaires, une fois décrochés de la muqueuse, ne restent généralement pas dans le rein et s'engagent rapidement dans l'uretère où ils provoquent des obstructions responsables de coliques néphrétiques. La majorité de ces calculs (environ 85 %) est susceptible de s'expulser spontanément en quelques jours ou quelques semaines sous l'effet d'un simple traitement médical à moins que leur élimination ne soit accélérée par une intervention urologique, le plus souvent lithotritie extracorporelle, urétéroscopie ou montée de sonde. Actuellement, 22 % des calculs urinaires se forment à partir d'une plaque de Randall sur la papille rénale. Parmi les calculs de whewellite, qui sont les plus fréquents en France, 43 % des calculs d'origine masculine et 34 % des calculs d'origine féminine ont une ombilication papillaire.

Les Figures 14 et 15 représentent l'évolution des courbes de tendance polynomiale de la distribution des calculs porteurs d'une ombilication papillaire avec plaque de Randall respectivement chez l'homme et chez la femme sur trois périodes de recueil des calculs : début des années 1980, début des années 1990, début des années 2000. Ces courbes illustrent deux phénomènes épidémiologiques importants : le premier est l'augmentation considérable de la fréquence des calculs papillaires initiés par une plaque de Randall, au cours des 24 années de l'étude, aussi bien chez l'homme que chez la femme. L'autre donnée importante est le rajeunissement sensible, sur la même période, de l'âge des patients qui développent ce type de calcul.

Contrairement à ce que laissaient penser les études autopsiques de Randall, [70] la fréquence des calculs papillaires nucléés sur la plaque qui porte aujourd'hui son nom n'augmente pas avec l'âge, mais affecte au contraire des sujets de plus en plus

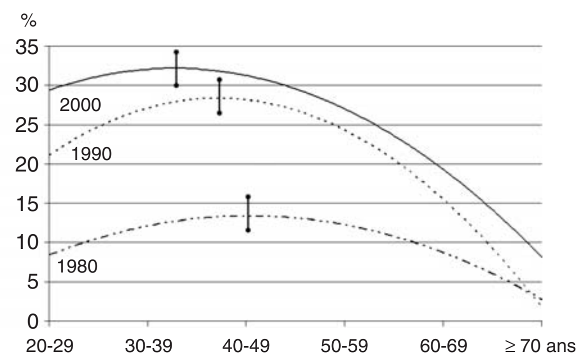


Figure 14. Courbes polynomiales de la distribution des calculs nucléés sur une plaque de Randall chez l'homme au début des années 1980, 1990 et 2000. Les barres verticales indiquent l'âge moyen des patients pour chaque période. Noter le rajeunissement sensible de la population lithiasique concernée par ce modèle de lithogenèse.

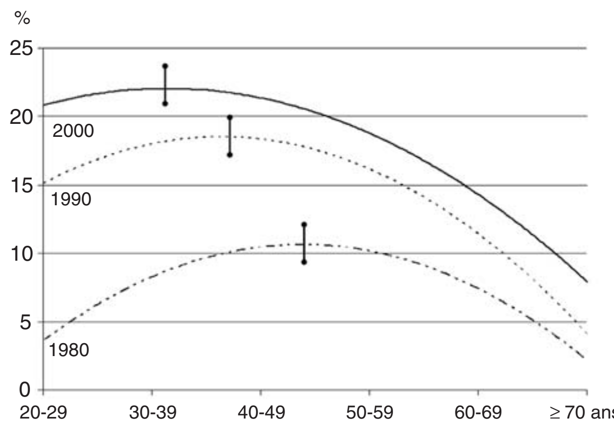


Figure 15. Courbes polynomiales de la distribution des calculs nucléés sur une plaque de Randall chez la femme au début des années 1980, 1990 et 2000. Les barres verticales indiquent l'âge moyen des patients pour chaque période. Noter le rajeunissement sensible de la population lithiasique concernée par ce modèle de lithogenèse.

jeunes. Si l'on considère les calculs de weddellite, le phénomène est encore plus marqué, aussi bien chez l'homme que chez la femme, la proportion de calculs porteurs d'une plaque de Randall étant maximale pour la tranche d'âge 20-29 ans (Fig. 16, 17). Chez la femme, on note, comme chez l'homme, une relation inverse entre les calculs calcium-dépendants porteurs d'une plaque de Randall et l'âge des sujets jusqu'aux environs de 55-60 ans. Au-delà, la courbe augmente avec l'âge, suggérant l'existence de nouvelles causes de formation de ce type de calculs, probablement en relation avec la ménopause et les traitements contre l'ostéoporose.

Le profil épidémiologique des calculs oxalocalciques nucléés sur plaque de Randall apporte de solides arguments suggérant

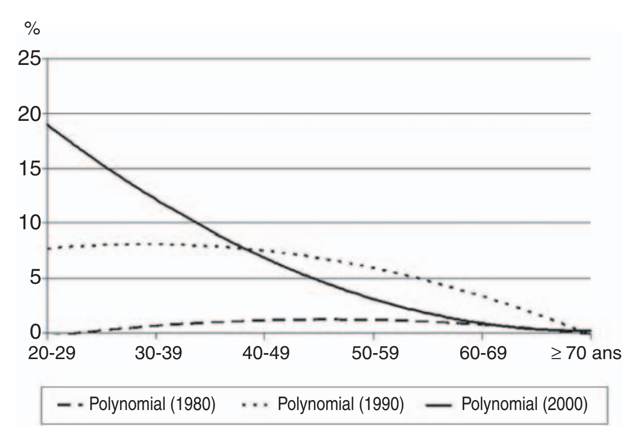


Figure 16. Courbes polynomiales de la distribution des calculs de weddellite nucléés sur une plaque de Randall chez l'homme au début des années 1980, 1990 et 2000. Noter la transformation radicale des courbes suggérant une amplification du phénomène dans la période récente ainsi qu'un rajeunissement considérable des patients exposés à ce modèle de lithogenèse.

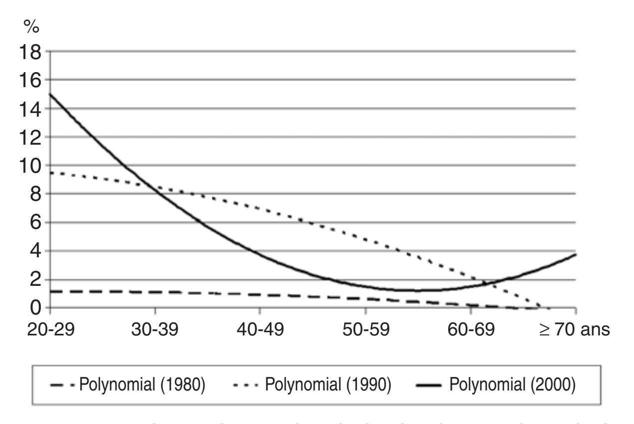


Figure 17. Courbes polynomiales de la distribution des calculs de weddellite nucléés sur une plaque de Randall chez la femme au début des années 1980, 1990 et 2000. Noter la transformation radicale des courbes suggérant, dans la période récente, une amplification du phénomène ainsi qu'un rajeunissement considérable des patients exposés à ce modèle de lithogenèse et l'émergence d'une population à risque après 50 ans.

que la formation de cette calcification qui préexiste au calcul peut être très précoce et relève donc de facteurs métaboliques particuliers, sachant que :

- au moins 85 % des plaques de Randall sont constituées de carbapatite ;
- au moins 60 % des calculs majoritaires en carbapatite sont liés à une hypercalciurie ; [71]
- la majorité des calculs formés sur la plaque sont majoritairement constitués de whewellite, c'est-à-dire qu'ils sont oxalo-dépendants et ne relèvent donc pas du même mécanisme lithogène que la plaque de carbapatite qui leur a donné naissance ; [69]
- la fréquence des calculs porteurs d'une plaque de Randall diminue considérablement avec l'âge, comme le font aussi les calculs liés à une hypercalciurie ;
- les travaux récents du groupe de Coe suggèrent que les plaques de Randall sont initiées dans la membrane basale des anses longues de Henle [72] et semblent favorisées par les états hypercalciuriques ou les apports hydriques insuffisants, [73] qui entraînent des hypercalciuries de concentration. Par ailleurs, leurs études montrent que le nombre de calculs formés est directement corrélé à l'étendue des plaques couvrant les papilles du rein. [74]

En se basant sur ces diverses observations, on peut émettre l'hypothèse que la plaque est liée, dans de nombreux cas, à une hypercalciurie transitoire du sujet jeune, quelle qu'en soit la cause. Des études métaboliques et épidémiologiques plus précises, pour vérifier ce point, apparaissent d'autant plus nécessaires que près d'un calcul sur quatre chez l'homme et d'un sur six chez la femme résultent aujourd'hui d'un processus lithogène par nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium sur une plaque de Randall phosphocalcique, en France, alors que, dans les pays en développement, la fréquence des calculs papillaires nucléés sur de telles plaques est beaucoup plus faible. [15]

Histoire naturelle des calculs rénaux et urétéraux

L'immense majorité des calculs se forme aujourd'hui dans le rein, en France comme dans tous les pays industrialisés. Les trois quarts d'entre eux migrent ensuite le long de l'uretère avant d'être éliminés spontanément, les autres nécessitant une intervention urologique. [75]

Expulsabilité des calculs

Peu d'enquêtes épidémiologiques ont été menées en France sur l'expulsabilité des calculs. Les quelques études réalisées sur de grandes séries de calculs, de même que l'enquête SU.VI.MAX et les données tirées de notre expérience, convergent sur le fait qu'environ 70 à 80 % des calculs de l'arbre urinaire s'expulsent spontanément, avec ou sans traitement symptomatique. [75] Les autres relèvent d'un traitement urologique. Dans la très grande majorité des cas, ils sont traités en première intention par la lithotritie extracorporelle (LEC), qui présente l'avantage d'être une technique non invasive utilisable en externe ou après une hospitalisation très courte, et de pouvoir être répétée si nécessaire pour parfaire la fragmentation. [76] Cependant, une fragmentation fine des calculs n'est pas toujours facile à obtenir, même après plusieurs séances de LEC.

Il est même parfois impossible de fragmenter le calcul, ce qui impose alors le recours à d'autres méthodes comme la néphrolithotomie percutanée ou l'urétéroscopie pour libérer le patient de ses calculs.

Comme nous l'avons rapporté précédemment, parmi les calculs du haut appareil urinaire, les calculs intrarénaux sont de moins en moins fréquents. [75] Cela signifie que les calculs formés dans le rein ont une taille plus réduite qu'autrefois et s'engagent plus facilement dans l'uretère où ils deviennent accessibles aux techniques de fragmentation externe comme la lithotritie extracorporelle, mais aussi à des techniques de traitement endoscopique qui permettent l'extraction ou la fragmentation in situ des calculs non expulsés spontanément. Les progrès constants de l'endo-urologie au cours de la dernière décennie (urétéroscopes souples, miniaturisation, laser, sonotrodes, LithoClast®, etc.), permettent de traiter avec succès un nombre croissant de calculs par voie endoscopique. [76] Actuellement, près du quart des calculs bloqués dans l'uretère bénéficie d'un tel traitement, auquel s'ajoute aujourd'hui la LEC directe dans la phase aiguë de la colique néphrétique, [77] ce qui fait que la proportion des calculs expulsés spontanément est moins élevée qu'autrefois.

Latéralité des calculs

Récemment, Shekarriz et al. ont étudié le côté où se formait le calcul et ils ont conclu que la latéralité des calculs dépendait du côté sur lequel le patient avait l'habitude de dormir. [78] Dans une telle hypothèse, bien que cela n'ait pas été étudié dans ce travail, on pourrait penser que la latéralité des calculs est indépendante de la composition. Or ce n'est pas tout à fait le cas. En effet, s'il est vrai, comme l'illustre la Figure 18, que la plupart des constituants lithiasiques sont distribués de façon équilibrée entre côté gauche et côté droit, il existe au moins une exception, l'acide urique, qui se forme préférentiellement du côté gauche, aussi bien chez l'homme que chez la femme. En ce qui concerne la cystine, qui semble aussi se former plus souvent à gauche, la lithiase est en fait le plus souvent bilatérale et la différence entre côtés droit et gauche n'est pas significative. La latéralisation préférentielle de l'acide urique du côté gauche ($p < 0{,}0001$), déjà signalée antérieurement [32] et confirmée ici,

Figure 18. Latéralité des calculs en fonction du constituant majoritaire : rapport côté gauche/côté droit. Seuls les calculs d'acide urique présentent une asymétrie de localisation hautement significative ($p < 0,0001$) chez l'homme comme chez la femme.

n'est pas claire mais ne s'explique vraisemblablement pas par le côté sur lequel dorment les patients puisqu'il n'existe aucune différence pour les autres constituants des calculs.

Facteurs de risque nutritionnels de la lithiase urinaire

Toutes les enquêtes épidémiologiques qui ont cherché à expliquer l'évolution de la fréquence de la lithiase urinaire au sein de telle ou telle population montrent que l'alimentation est l'un des principaux facteurs modulant le risque de formation des calculs urinaires. Il est largement admis aujourd'hui que la grande majorité des lithiases relève d'anomalies métaboliques urinaires induites par des comportements nutritionnels inadaptés chez des sujets présentant une sensibilité particulière aux facteurs nutritionnels, probablement d'origine génétique, [79] comme le suggère la fréquence des antécédents familiaux de lithiase [80] et les anomalies biochimiques lithogènes identifiées chez les membres de familles comportant plusieurs sujets lithiasiques. [81] Cependant, aucune étude n'a encore apporté la preuve convaincante de l'implication de tel ou tel gène dans le risque de faire une lithiase calcique, [82] même si quelques études récentes ont montré des relations positives entre tel profil génétique et l'existence d'une anomalie biologique urinaire pouvant favoriser la formation de calculs ou le fait d'être lithiasique. [83-85] De même pour la lithiase urique, une mutation génétique pourrait prédisposer à cette lithiase qui est particulièrement fréquente dans certaines populations. [86]

Facteurs nutritionnels directs

Les facteurs nutritionnels directs, c'est-à-dire les éléments susceptibles de cristalliser dans les urines et qui sont apportés par l'alimentation, sont essentiellement les ions calcium et oxalate.

Calcium

Le calcium est l'une des composantes essentielles des lithiases dites calciques, c'est-à-dire composées d'oxalate et/ou de phosphate de calcium, qui représentent aujourd'hui près de 90 % de la totalité des calculs urinaires dans les pays industrialisés. L'importance du calcium dans la lithiase calcique a été illustrée par différentes études réalisées dans les pays anglo-saxons. En Grande-Bretagne, des enquêtes épidémiologiques ont montré que la fréquence de la lithiase calcique croît linéairement avec les apports alimentaires de calcium jusqu'à un niveau d'environ 25 mmol/j, soit 1 g/j. [8] Aux États-Unis, Pak et al. [87] ont montré qu'à charge égale en calcium, de nombreux lithiasiques calciques avaient tendance à absorber plus de calcium que les sujets normaux et, de ce fait, à majorer leur excrétion urinaire de calcium. Récemment, Curhan et al. ont rapporté que le principal facteur biochimique qui différencie les lithiasiques calciques des sujets normaux est l'excrétion urinaire du calcium, significativement plus élevée chez les premiers. [88]

Tableau 7.
Composition minérale des eaux de boisson.

Marque	Teneur en calcium (mg/l)
Eaux pauvres en calcium	
Eau de source des Montagnes d'Arrée	1
Eau de source Cristaline Monjoie	3
Eau minérale Volvic	10
Eaux moyennement riches en calcium	
Eau de source Cristaline de la Doye	64
Eau de source Cristaline Cristal-Roc	74
Eau minérale Évian	78
Eau minérale gazeuse Vichy Saint-Yorre	78
Eau minérale gazeuse Vichy Célestins	90
Eau de source Chantereine	119
Eau minérale Dax Elvina	128
Eau minérale gazeuse Perrier	145
Eau de source L'Oiselle (Saint-Amand-les-Eaux)	164
Eau de source Beaumont	165
Eau minérale naturelle gazeuse Arvie	170
Eau minérale gazeuse Vernière	190
Eaux riches en calcium	
Eau minérale Badoit	200
Eau minérale Vittel	202
Eau gazeuse San Pellegrino	208
Eau minérale gazeuse Quézac	252
Eau minérale La Française	354
Eau minérale Saint-Antonin	386
Eau minérale Contrexéville	467
Eau minérale Courmayeur Fonte Youla	517
Hépar	555
Talians	596

À l'inverse, le risque lithogène induit par un régime pauvre en calcium est également une éventualité fréquemment observée. Ce risque a été mis en évidence par une vaste enquête épidémiologique portant sur le comportement nutritionnel de plus de 45 000 sujets non lithiasiques suivis prospectivement pendant 4 ans. Les résultats de cette enquête ont clairement démontré l'existence d'une corrélation négative entre la fréquence d'apparition d'une lithiase calcique et les apports alimentaires de calcium. [89] L'explication est la formation de cristaux d'oxalate de calcium dans la lumière intestinale réduisant l'absorption colique des ions oxalates. [90] Les effets délétères d'une restriction calcique sur le risque cristallogène avaient déjà été suggérés par Zarembski et Hodgkinson dès 1969, [91] puis confirmés par d'autres auteurs chez les sujets lithiasiques calciques. [92] L'explication tient à l'hyperabsorption intestinale des ions oxalates présents dans la lumière du tube digestif lorsqu'ils ne sont pas bloqués sous forme d'oxalate de calcium insoluble par une quantité suffisante de calcium. L'oxalate ainsi absorbé n'étant pas métabolisé, il est éliminé par le rein. Il en résulte une hyperoxalurie qui favorise la formation de calculs oxalocalciques. En 1996, Lehman et al. ont bien montré la relation entre les apports calciques et l'excrétion urinaire de l'oxalate, illustrant le fait que des apports calciques inférieurs à 600 mg/j entraînent une augmentation significative de l'oxalurie. [90] En revanche, lorsque les apports calciques sont supérieurs à 700 mg/j, l'oxalurie est significativement diminuée, mais l'accroissement des apports calciques au-delà des apports recommandés par l'OMS ne réduit plus significativement l'oxalurie. La conclusion de ces études est que l'on ne doit pas, sauf cas particulier dûment exploré, traiter une lithiase oxalocalcique par une réduction incontrôlée des apports calciques. Toutefois, il a été montré que des régimes modérément restreints en calcium associés à une restriction des apports oxaliques n'induisaient pas d'augmentation de l'oxalurie. [93] Les Tableaux 7 et 8 donnent la teneur en calcium des principales

Tableau 8.
Teneur en calcium des produits laitiers et de quelques aliments.

Teneur en calcium (en mg/100 g d'aliment comestible)	
Produits laitiers	
Lait de vache	120
Lait de brebis	180
Yaourts	130
Fromages	
Fromage blanc	100
Munster	300
Brie	400
Camembert	500
Bleu de Bresse	500
Roquefort	660
Edam	800
Gouda	800
Gruyère	1 000
Emmental	1 000
Parmesan	1 200
Légumes	
Chou vert	210
Persil	245
Pois cassés secs	530
Fruits et akènes	
Dattes sèches	65
Figues sèches	190
Noisettes	225
Amandes douces	250
Graines de sésame	780

eaux de boisson et de quelques aliments, en particulier les fromages et produits laitiers.

Oxalate

L'oxalate est présent dans de nombreux aliments végétaux. Il représente l'autre facteur important de la lithogenèse oxalocalcique. Il peut aussi être synthétisé dans l'organisme à partir de précurseurs comme l'acide ascorbique, des acides organiques et surtout des aminoacides apportés par l'alimentation sous forme de protéines ou synthétisés dans l'organisme.

Une alimentation végétale souvent riche en acide oxalique et pauvre en calcium, telle qu'on l'observe dans bon nombre de régions du monde, favorise l'absorption intestinale des ions oxalates libres qui sont alors éliminés par le rein. L'hyperoxalurie qui en résulte peut être responsable de la formation de novo de calculs ou de la croissance de calculs préexistants développés initialement par un autre mécanisme. Cela explique que, même dans des pays pauvres où l'alimentation de base est essentiellement végétale, les populations sont exposées à un risque de lithiase oxalocalcique, d'où la proportion relativement élevée des calculs d'oxalate de calcium observée dans ces pays. [15] Les aliments les plus riches en oxalate consommés en France sont essentiellement les épinards, l'oseille, la rhubarbe, les bettes, les betteraves et surtout le cacao et le chocolat noir. Leur teneur en acide oxalique est indiquée dans le Tableau 9. Dans les pays industrialisés, et notamment en France, l'augmentation régulière, depuis plus de 20 ans, de la consommation de chocolat est probablement en partie à l'origine de la progression des calculs oxalocalciques observée, en particulier sous leur forme whewellitique. [32] Une étude récente a clairement montré que la consommation de chocolat noir, contrairement à celle de chocolat au lait, entraînait une augmentation de 20 % de l'oxalurie. [94]

Les modifications profondes des habitudes alimentaires observées dans les pays industrialisés depuis la Seconde Guerre mondiale ou même plus récemment contribuent vraisemblablement à accroître les risques lithiasiques d'origine nutritionnelle. Cependant, des études réalisées à partir de populations lithiasique et non lithiasique appariées pour le sexe, l'âge et le niveau socioéconomique n'ont pas permis de démontrer que les lithiasiques consommaient davantage de protéines animales, de calcium ou d'oxalate que les témoins. [95] Cela suppose que la majorité des lithiasiques présentent des troubles métaboliques propres que les habitudes alimentaires ne font qu'extérioriser. En particulier, il a été montré que, pour une charge donnée d'oxalate, la proportion de celui-ci absorbée par l'intestin des patients lithiasiques était en moyenne plus élevée que chez les sujets normaux. [96] Une autre source d'hyperoxalurie est la consommation de vitamine C, démontrée aussi bien au plan individuel [97] qu'au plan épidémiologique. [98]

Tableau 9.
Aliments riches en acide oxalique.

Teneur en oxalate (en mg/100 g) de quelques aliments consommés en France	
Betterave rouge	180
Coriandre	180
Poivre	200
Chocolat noir	400
Épinards	440
Rhubarbe	460
Cacao	470
Oseille	> 500

En dehors des pathologies inflammatoires digestives et des stéatorrhées qui sont connues pour augmenter l'absorption des ions oxalates, une cause particulière d'hyperabsorption digestive d'oxalate est l'absence de bactéries intestinales capables de le métaboliser et de limiter son absorption par la muqueuse colique. Parmi ces bactéries, *Oxalobacter formigenes* a fait l'objet de plusieurs études [99, 100] qui ont montré que son absence dans le tractus digestif, la plupart du temps en raison de traitements antibiotiques antérieurs, était corrélée à une augmentation de l'oxalurie par hyperabsorption d'oxalate. Récemment, Mittal et al. ont rapporté que la bactérie, recherchée par *polymerase chain reaction* (PCR) sur les selles de 70 sujets témoins et de 80 lithiasiques calciques, était présente chez 62 % des témoins, mais seulement chez un tiers des lithiasiques non récidivants et 7 % de ceux qui avaient fait plus de quatre épisodes lithiasiques. [101]

Citrate

Le citrate urinaire est un complexant efficace de la cristallisation oxalocalcique dans certaines limites dépendant de sa propre concentration dans les urines ainsi que du produit molaire oxalocalcique et du pH. Le citrate peut être apporté par certains fruits et légumes, en particulier les agrumes (Tableau 10), mais sa principale source est endogène et l'excrétion urinaire du citrate est essentiellement dépendante de l'équilibre acidobasique intracellulaire. Toute situation génératrice d'acidose aura tendance à augmenter la réabsorption tubulaire du citrate et engendrera une hypocitraturie, donc un défaut de complexation du calcium urinaire. Si les apports de citrate peuvent être utiles à la prévention de la lithiase urinaire, la meilleure façon de majorer la citraturie est d'augmenter la charge alcaline alimentaire en augmentant la consommation quotidienne de légumes et de fruits qui apporteront en même temps du potassium et contribueront à neutraliser la charge acide et à réduire une éventuelle acidose intracellulaire. [102] En effet, bien que rarement discuté dans la littérature, le manque d'apport alimentaire de potassium est clairement associé à un risque accru de lithiase calcique. [89, 103]

Apports hydriques

Le défaut de boissons est la première cause de lithiase. [104] Cette caractéristique n'est pas propre au sujet lithiasique mais concerne l'ensemble de la population. En effet, la diurèse moyenne des sujets non lithiasiques est inférieure à 1,3 l/j et nombre de sujets produisent à peine 1 l d'urines quotidiennement, alors que la diurèse quotidienne devrait être voisine de 1,5 l dans un pays tempéré comme la France. La conséquence

Tableau 10.
Teneur en citrate de divers aliments.

Teneur en citrate des aliments (en mg/100 g)	
Légumes	
Chou de Bruxelles	280
Tomate	330
Jus de tomate	440
Pois jaune sec	550
Fruits	
Grenade	500
Myrtilles	520
Goyave	540
Ananas (jus)	590
Ananas frais	630
Groseilles à maquereau	720
Fraises	750
Kiwi	1 000
Orange (fraîche et jus)	1 000
Airelles rouges	1 100
Pamplemousse (frais et jus)	1 300
Pêche sèche	1 450
Framboises	1 720
Groseilles rouges	1 780
Cassis	2 400
Fruit de la passion	3 250
Citron	4 700

est une augmentation de la concentration des solutés lithogènes, qui peut aggraver un déséquilibre entre promoteurs et inhibiteurs de la cristallisation urinaire favorisé par les excès ou les désordres nutritionnels, situation particulièrement fréquente chez les sujets lithiasiques. Cela est vrai aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement qui sont souvent des régions au climat tropical justifiant des apports hydriques d'autant plus importants que les pertes cutanées sont plus élevées. Idéalement, la diurèse quotidienne devrait être portée à 2 l/j chez les sujets lithiasiques pour réduire significativement le risque cristallogène. [105, 106] Les apports hydriques doivent être convenablement répartis sur les 24 heures pour éviter les pics de concentration nocturnes responsables de récidive lithiasique chez certains sujets. [107] Chaque patient peut ajuster ses apports en mesurant régulièrement la densité urinaire, ce qui représente un moyen de surveillance simple et peu onéreux pour contrôler la bonne répartition nycthémérale des boissons et la dilution des urines qui en résulte. [106]

Facteurs nutritionnels indirects

C'est à partir des données recueillies depuis longtemps par les observatoires économiques implantés en Grande-Bretagne qu'il a pu être établi que la consommation de sel, de protéines animales et de sucres raffinés a progressé d'un facteur 3, 5 et 20 respectivement au cours du XXe siècle. Parallèlement, il était constaté une baisse de la consommation des aliments végétaux riches en fibres et en potassium. La baisse constante, depuis plus de 30 ans, de la consommation de pain en France fait partie de cette évolution qui accompagne l'élévation du niveau de vie. [108] Dans une étude épidémiologique réalisée à l'échelle planétaire sur les déterminants de la lithiase rénale, Andersen a montré que la progression de la maladie lithiasique constatée dans les pays industrialisés se faisait parallèlement à la consommation de protéines, elle-même directement corrélée au revenu moyen par habitant, [7] données confirmées ensuite par d'autres auteurs. [8] En particulier, lors du choc pétrolier de 1973 en Grande-Bretagne, la crise économique qui en a résulté s'est accompagnée d'une réduction des dépenses alimentaires des ménages qui a été suivie d'une baisse de fréquence des lithiases 3 à 4 années plus tard. [109] Comme nous l'avons vu, ce délai correspond au temps moyen de formation et de manifestation clinique des calculs. [31]

Tableau 11.
Teneur en protéines des aliments.

Teneur en protéines des aliments (en g/100 g)	
Protéines animales	
Poissons	13-20
Sardines à l'huile	24
Stockfish	79
Viandes	18-22
Fromages	20-30
Camembert	21
Brie	23
Edam	26
Emmental	29
Gruyère	30
Parmesan	35
Divers	
Gélatine	84
Protéines végétales	
Haricots cuits	8
Lentilles cuites	8
Noix du Brésil	14
Graines de sésame	18
Amandes douces	18
Cacao en poudre	20
Pois chiche secs	20
Haricots secs	21
Lentilles sèches	23
Cacahuètes	25
Germes de blé	26
Pois cassés secs	33
Farine de soja	37

Actuellement, l'évolution des comportements alimentaires est de plus en plus rapide dans les pays industrialisés, sous l'impulsion d'une part des grands groupes industriels spécialisés dans la confection d'aliments prêts à l'emploi, d'autre part de modes d'alimentation importés des États-Unis (*fast-foods*, sodas, etc.) et responsables, comme dans ce pays, d'une épidémie d'obésité engendrant des désordres métaboliques multiples. Les études réalisées en France au cours de la dernière décennie montrent que la consommation :

- de produits riches en lipides (glaces, crème fraîche) a augmenté de près de 40 % ;
- de sodas et boissons gazeuses riches en sucres d'absorption rapide a progressé de près de 50 % ;
- de produits simultanément riches en glucides et en lipides comme les pâtisseries, les viennoiseries, les pizzas et les sandwiches a pratiquement doublé.

Apports protidiques

L'influence des apports protidiques sur l'excrétion urinaire des facteurs lithogènes a fait l'objet de nombreux travaux. Ils ont permis de mettre en lumière les effets multifactoriels des excès de protéines animales sur l'expression du risque lithogène urinaire : abaissement du pH de l'urine, augmentation de l'excrétion du calcium et de l'acide urique, voire de l'oxalate et diminution de celle du citrate. [7, 8, 109, 110] Ces modifications sont responsables d'une augmentation de la sursaturation, non seulement en oxalate de calcium, mais aussi en espèces inductrices de nucléation hétérogène comme l'acide urique ou l'urate de sodium. Cependant, la réduction des apports protidiques ne semble induire une baisse du risque lithogène que chez les sujets hypercalciuriques. [111] La teneur en protéines de différents aliments est indiquée dans le Tableau 11.

Outre les protéines, d'autres facteurs nutritionnels exercent des effets lithogènes indirects par leur action sur le métabolisme en augmentant l'excrétion rénale de substances cristallisables. C'est notamment le cas du sel et des sucres d'absorption rapide.

Sel

Chez le lithiasique, l'apport de sel est souvent excessif par rapport aux besoins et il accompagne fréquemment des excès d'autres nutriments comme les protéines animales. Les apports excessifs de sel induisent plusieurs effets lithogènes. Le plus constant est l'accroissement de l'excrétion calcique par diminution de la réabsorption tubulaire du calcium. Les sujets lithiasiques sont plus sensibles que les sujets normaux à cet effet hypercalciuriant, ce qui se traduit, pour une même augmentation de l'apport de sel, par un incrément supérieur de l'excrétion urinaire du calcium. [112, 113] L'excès de sel stimule également la nucléation hétérogène de l'oxalate de calcium en augmentant la formation d'urate acide de sodium dans les urines, ce qui se vérifie par la présence de calculs d'oxalate de calcium nucléés à partir de cristaux papillaires d'urate de sodium. [69] Enfin, l'excrétion accrue de chlorure de sodium augmente la force ionique des urines, favorisant la polymérisation de la protéine de Tamm-Horsfall, ce qui altère les propriétés antiagrégantes de celle-ci. [114]

Sucres raffinés

Les sucres raffinés d'absorption rapide (glucose, saccharose) entraînent une hyperinsulinémie qui provoque à la fois une diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore et une augmentation de l'excrétion tubulaire du calcium, cet effet se révélant particulièrement marqué chez certains individus. [115] Il s'ensuit une hypercalciurie qui peut être lithogène, notamment chez les sujets (environ un quart des cas) qui présentent aussi, après absorption de ces sucres rapides, une augmentation de l'élimination urinaire d'oxalate. Par ailleurs, l'excès chronique d'apports en sucres d'absorption rapide et de lipides, qui s'accompagne souvent d'un excès calorique global par rapport aux besoins de l'organisme, est l'un des moteurs du processus aboutissant au syndrome polymétabolique avec résistance à l'insuline, à l'obésité et au défaut d'ammoniogenèse rénale, qui représentent, nous l'avons vu, l'une des causes de lithiase urique actuellement en expansion dans de nombreux pays.

Lipides

Les alimentations riches en lipides, et notamment en triglycérides susceptibles de libérer des acides gras libres dans la lumière intestinale, sont une cause potentielle d'hyperoxalurie par formation de savons calciques bloquant le calcium alimentaire et favorisant de ce fait l'augmentation de l'absorption colique d'oxalate, source d'hyperoxalurie.

Fibres végétales

Bien que la baisse de consommation des fibres végétales non absorbables apparaisse comme un facteur de risque lithogène au plan macroépidémiologique, [95] l'effet des fibres végétales est moins clair au plan individuel. Un apport insuffisant de fibres déséquilibre l'absorption de certains nutriments potentiellement impliqués dans les processus de cristallisation, notamment le calcium et l'oxalate. Les effets lithogènes des fibres végétales sont fortement influencés par les autres composantes du régime alimentaire, si bien que le rôle potentiel des fibres dans les processus lithiasiques ne peut s'apprécier qu'à partir d'une évaluation qualitative et quantitative de la ration alimentaire. Néanmoins, il est admis que les fibres végétales participent au bon fonctionnement de l'appareil digestif et que leur consommation est souvent insuffisante, en particulier dans la population lithiasique.

■ Conclusion

La lithiase rénale est une affection en constante évolution dont les caractéristiques épidémiologiques se transforment sous l'effet des facteurs socioéconomiques, des changements de comportement alimentaire et du degré de médicalisation de la population. Si l'amélioration des conditions de vie s'accompagne d'une meilleure couverture médicale et favorise la baisse des calculs d'origine infectieuse, elle se traduit aussi par l'acquisition de nouvelles pratiques nutritionnelles qui introduisent de nouveaux risques de lithiase. Par ailleurs, les progrès médicaux réalisés dans la prise en charge urologique des calculs ainsi que dans le dépistage et le traitement précoce des conditions pathologiques propices au développement d'une maladie lithiasique contribuent aussi à modifier la composition des calculs. Aujourd'hui, la lithiase oxalocalcique est de très loin la principale forme de lithiase urinaire, aussi bien chez la femme que chez l'homme. La meilleure connaissance de sa physiopathologie ne semble pas en avoir réduit le risque, mais l'apparition de la lithiase semble plus tardive qu'il y a 20 ans et la prévention de la récidive est potentiellement plus efficace grâce à des conseils diététiques mieux adaptés. En revanche, après une diminution sensible de la lithiase urique dans les années 1970-1990, on assiste à une résurgence de cette lithiase, qui semble liée à l'expansion du syndrome polymétabolique. Celui-ci représente l'une des principales manifestations des mauvaises pratiques nutritionnelles qui se répandent dans tous les pays, y

> **“ Points forts**
>
> • La prévalence de la lithiase urinaire dans les pays industrialisés continue de progresser. Environ 15 % des hommes et 8 % des femmes font au moins un épisode lithiasique dans leur vie et un patient sur dix présente une forme multirécidivante de lithiase avec au moins cinq épisodes lithiasiques, la récidive étant plus fréquente chez l'homme que chez la femme.
> • En France, comme dans tous les pays industrialisés, la baisse constante des calculs d'infection contenant de la struvite, tout particulièrement chez la femme, traduit un meilleur dépistage et un traitement plus précoce et plus efficace des infections urinaires. Parallèlement, l'oxalate de calcium s'affirme de plus en plus nettement comme le principal constituant des calculs urinaires, y compris chez la femme.
> • La proportion des calculs d'acide urique augmente considérablement avec l'âge des patients, l'IMC et chez le patient diabétique où il représente un quart des calculs chez l'homme et près de 40 % chez la femme. Cette dernière apparaît plus sensible que l'homme aux conséquences lithogènes de la résistance à l'insuline induite par le surpoids et l'obésité.
> • L'une des principales évolutions de la lithiase rénale au cours des 30 dernières années est la formation de plus en plus fréquente des calculs rénaux sur la papille rénale à partir d'une plaque de Randall. Non seulement la fréquence de ce processus lithogène a été multipliée par 3, mais en plus il affecte des sujets de plus en plus jeunes. Actuellement, près d'un quart des calculs se forme sur une plaque de Randall et, parmi les calculs de whewellite, qui sont les plus fréquents en France, 43 % chez l'homme et 34 % chez la femme ont une empreinte papillaire attestant le site anatomique de leur formation.
> • On observe depuis une quinzaine d'année, chez la femme, une progression de la proportion des calculs calcium-dépendants, particulièrement après la ménopause.
> • La modification des comportements alimentaires, en particulier l'excès de consommation de protéines animales, de graisses et de sucres d'absorption rapide explique la progression des lithiases oxalocalciques et, aujourd'hui, uriques, parallèlement au développement du syndrome métabolique et des pathologies qui en découlent comme l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et le diabète.

compris les pays en développement, et qui sont responsables d'un accroissement préoccupant des pathologies cardiovasculaires, du diabète et, à un moindre degré, de la lithiase rénale.

■ Références

[1] Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 1979;**16**:624-31.

[2] Soucie JM, Coates RJ, McClellan W, Austin H, Thun M. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol* 1996;**143**:487-95.

[3] Vahlensieck EW, Bach D, Hesse A. Incidence, prevalence and mortality of urolithiasis in the German Federal Republic. *Urol Res* 1982;**10**: 161-4.

[4] Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs 2000. *Eur Urol* 2003;**44**:709-13.

[5] Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol* 2000;**37**:23-5.

[6] Yoshida O, Terai A, Ohkawa T, Okada Y. National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney Int* 1999;**56**: 1899-904.

[7] Andersen DA. Historical and geographical differences in the pattern of incidence of urinary stones considered in relation to possible aetiological factors. In: Hodgkinson A, Nordin BE, editors. *Renal stone research symposium*. London: Churchill Livingstone; 1969. p. 7-31.

[8] Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Speed R, Hanes F. The role of affluence and diet in the genesis of calcium-conntaining stones. *Fortschr Urol Nephrol* 1979;**11**:5-14.

[9] Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol Res* 1984;**12**:1-5.

[10] Richet G. The chemistry of urinary stones around 1800: a first in clinical chemistry. *Kidney Int* 1995;**48**:876-86.

[11] Wollaston WH. On gouty and urinary concretions. *Philos Trans* 1797; **2**:386-400.

[12] Pearson G. Experiments and observations tending to show the composition and properties of urinary concretions. *Philos Trans* 1798;**3**: 15-46.

[13] Leusmann DB, Blaschke R, Schmandt W. Results of 5 035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 1990;**24**:205-10.

[14] Daudon M, Donsimoni R, Hennequin C, Fellahi S, Le Moel G, Paris M, et al. Sex- and age-related composition of 10 617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. *Urol Res* 1995;**23**:319-26.

[15] Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Leite da Silva S, Diouf B, Angwafoo 3rd FF, et al. Composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés. *Prog Urol* 2004;**14**:1151-61.

[16] Mandel NS, Mandel GS. Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. *J Urol* 1989;**142**:1516-21.

[17] Daudon M. Épidémiologie de la lithiase urinaire. In: Doré B, editor. *Les lithiases rénales*. Paris: Springer-Verlag; 2004. p. 7-32.

[18] Scott R, Freeland R, Mowat W, Gardiner M, Hawthorne V, Marshall RM, et al. The prevalence of calcified upper urinary tract stone disease in a random population--Cumbernauld Health Survey. *Br J Urol* 1977;**49**:589-95.

[19] Ljunghall S, Hedstrand H. Epidemiology of renal stones in a middle-aged male population. *Acta Med Scand* 1975;**197**:439-45.

[20] Tschope W, Ritz E, Haslbeck M, Mehnert H, Wesch H. Prevalence and incidence of renal stone disease in a German population sample. *Klin Wochenschr* 1981;**59**:411-2.

[21] Thun MJ, Schober S. Urolithiasis in Tennessee: an occupational window into a regional problem. *Am J Public Health* 1991;**81**:587-91.

[22] Barker DJ, Donnan SP. Regional variations in the incidence of upper urinary tract stones in England and Wales. *BMJ* 1978;**1**:67-70.

[23] Norlin A, Lindell B, Granberg PO, Lindvall N. Urolithiasis. A study of its frequency. *Scand J Urol Nephrol* 1976;**10**:150-3.

[24] Ljunghall S, Lithell H, Skarfors E. Prevalence of renal stones in 60-year-old men. A 10-year follow-up study of a health survey. *Br J Urol* 1987;**60**:10-3.

[25] Ekane S, Wildschutz T, Simon J, Schulman CC. Lithiase urinaire : épidémiologie et physiopathologie. *Acta Urol Belg* 1997;**65**:1-8.

[26] Serio A, Fraioli A. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 1999;**81**: 26-30.

[27] Lee YH, Huang WC, Tsai JY, Lu CM, Chen WC, Lee MH, et al. Epidemiological studies on the prevalence of upper urinary calculi in Taiwan. *Urol Int* 2002;**68**:172-7.

[28] Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 1994;**46**:893-9.

[29] Simon P, Ang KS, Cam G, Cloup C, Carlier M, Mignard JP, et al. Épidémiologie de la lithiase calcique dans une région française : premiers résultats à 4 ans. *Presse Med* 1986;**15**:1665-8.

[30] Ljunghall S, Danielson BG. A prospective study of renal stone recurrences. *Br J Urol* 1984;**56**:122-4.

[31] Ulmann A, Clavel J, Destree D, Dubois C, Mombet A, Brisset JM. Histoire naturelle de la lithiase rénale calcique : données obtenues à partir d'une cohorte de 667 malades. *Presse Med* 1991;**20**:499-502.

[32] Donsimoni R, Hennequin C, Fellahi S, Troupel S, Moel GL, Paris M, et al. New aspects of urolithiasis in France. GERBAP : groupe d'évaluation et de recherche des biologistes de l'assistance publique des hôpitaux de Paris. *Eur Urol* 1997;**31**:17-23.

[33] Robertson WG. The changing pattern of urolithiasis in the UK and its causes. In: Kok DJ, Romjin HC, Verhagen PC, Verkoelen CF, editors. *Eurolithiasis. Maastricht: Shaker Publishing*. 2001. p. 9-11.

[34] Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA. Epidemiological risk factors in calcium stone disease. *Scand J Urol Nephrol* 1980;**53**: 15-30 [suppl].

[35] Daudon M, Dore JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res* 2004;**32**:241-7.

[36] Daudon M, Jungers P. Clinical value of crystalluria and quantitative morphoconstitutional analysis of urinary calculi. *Nephron Physiol* 2004;**98**:31-6.

[37] Yu T, Gutman AB. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med* 1967;**67**:1133-48.

[38] Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan Jr. AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;**65**:386-92.

[39] Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;**60**:757-61.

[40] Agarwal BN, Cabebe FG. Renal acidification in elderly subjects. *Nephron* 1980;**26**:291-5.

[41] Barzel US, Sperling O, Frank M, Devries A. Renal ammonium excretion and urinary pH in idiopathic uric acid lithiasis. *J Urol* 1964; **92**:1-5.

[42] Asplin JR. Uric acid stones. *Semin Nephrol* 1996;**16**:412-24.

[43] Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004;**65**:1422-5.

[44] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998;**9**:1645-52.

[45] Capuano V, Bambacaro A, D'Arminio T, Vecchio G, Cappuccio L. Correlation between body mass index and others risk factors for cardiovascular disease in women compared with men. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;**60**:295-300.

[46] Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Épidémiologie de l'obésité de l'adulte en France : une description socio-démographique, l'enquête OBEPI 1997. *Méd Thér Endocrinol* 2000;**2**:512-7.

[47] Charles MA, Basdevant A, Eschwege E. Prévalence de l'obésité de l'adulte en France : la situation en 2000 à partir des résultats des études OBEPI. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;**63**:154-8.

[48] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;**287**:356-9.

[49] Beer-Borst S, Morabia A, Hercberg S, Vitek O, Bernstein MS, Galan P, et al. Obesity and other health determinants across Europe: the EURALIM project. *J Epidemiol Community Health* 2000;**54**:424-30.

[50] Daudon M. Lithiase urinaire. II. Les facteurs nutritionnels indirects. *Nutr Fact Risque* 2004;**2**:9-11.

[51] Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol* 2003;**37**:64-70.

[52] Daudon M, Jungers P. Diabète et calculs. *Feuillets Biol* 2001;**42**:37-9.

[53] Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003;**61**:523-7.

[54] Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 2005;**20**:468-9.
[55] Christie PM, Knight GS, Hill GL. Comparison of relative risks of urinary stone formation after surgery for ulcerative colitis: conventional ileostomy vs. J-pouch. A comparative study. *Dis Colon Rectum* 1996;**39**:50-4.
[56] McLeod RS, Churchill DN. Urolithiasis complicating inflammatory bowel disease. *J Urol* 1992;**148**:974-8.
[57] Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004;**64**:245-75.
[58] Goldschmied A, Modan B, Greenberg RA, Zurkowski S, Modan M. Urinary calcium excretion in relation to kidney function in the adult. *J Am Geriatr Soc* 1975;**23**:155-60.
[59] Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**71**:405-13.
[60] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;**7**:439-43.
[61] Volkert D, Kreuel K, Heseker H, Stehle P. Energy and nutrient intake of young-old, old-old and very-old elderly in Germany. *Eur J Clin Nutr* 2004;**58**:1190-200.
[62] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;**126**:497-504.
[63] Domrongkitchaiporn S, Sopassathit W, Stitchantrakul W, Prapaipanich S, Ingsathit A, Rajatanavin R. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004;**65**: 1835-41.
[64] Daudon M, Doré B. Cristallographie des calculs urinaires. Aspects néphrologiques et urologiques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie - Urologie, 18-104-A-25, 1999: 18p.
[65] Abraham PA, Smith CL. Evaluation of factors involved in calcium stone formation. *Miner Electrolyte Metab* 1987;**13**:201-8.
[66] Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB, Tembe V. Sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; **149**:926-9.
[67] Cifuentes Delatte L, Minon-Cifuentes J, Medina JA. New studies on papillary calculi. *J Urol* 1987;**137**:1024-9.
[68] Randall A. An hypothesis for the origin of renal calculus. *N Engl J Med* 1936;**214**:234-7.
[69] Estepa L, Daudon M. Contribution of Fourier transform infrared spectroscopy to the identification of urinary stones and kidney crystal deposits. *Biospectrosc* 1997;**3**:347-69.
[70] Randall A. Papillary pathology as a precursor of primary renal calculus. *J Urol* 1940;**44**:580-9.
[71] Maurice-Estepa L, Levillain P, Lacour B, Daudon M. Crystalline phase differentiation in urinary calcium phosphate and magnesium phosphate calculi. *Scand J Urol Nephrol* 1999;**33**:299-305.
[72] Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest* 2003;**111**:607-16.
[73] Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, Paterson RF, Parks JH, Bledsoe SB, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003;**64**:2150-4.
[74] Kim SC, Coe FL, Tinmouth WW, Kuo RL, Paterson RF, Parks JH, et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. *J Urol* 2005;**173**:117-9.
[75] Daudon M, Amiel J. Epidémiologie de la lithiase. *Prog Urol* 1999;**9**: 5-16.
[76] Conort P, Dore B, Saussine C. Prise en charge urologique des calculs rénaux et urétéraux de l'adulte. *Prog Urol* 2004;**14**:1095-102.
[77] Garcia G, Demey A, Chevallier D, Loeffler J, Gigante M, Toubol J, et al. Efficacité de la lithotritie extracorporelle dans la phase aiguë de la colique néphrétique. Étude de 57 patients consécutifs. *Prog Urol* 2004; **14**:1146-50.
[78] Shekarriz B, Lu HF, Stoller ML. Correlation of unilateral urolithiasis with sleep posture. *J Urol* 2001;**165**:1085-7.
[79] Baggio B. Genetic and dietary factors in idiopathic calcium nephrolithiasis. What do we have, what do we need? *J Nephrol* 1999; **12**:371-4.
[80] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997;**8**:1568-73.
[81] Lerolle N, Lantz B, Paillard F, Gattegno B, Flahault A, Ronco P, et al. Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 2002;**113**:99-103.
[82] Lerolle N, Coulet F, Lantz B, Paillard F, Houillier P, Soubrier F, et al. No evidence for point mutations of the calcium-sensing receptor in familial idiopathic hypercalciuria. *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**:2317-22.
[83] Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, Sorrentino M, Castaldo R, Manno G, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fasting idiopathic hypercalciuria in recurrent stone-forming patients. *Urology* 2004;**64**:833-8.
[84] Relan V, Khullar M, Singh SK, Sharma SK. Association of vitamin D receptor genotypes with calcium excretion in nephrolithiatic subjects in northern India. *Urol Res* 2004;**32**:236-40.
[85] Bid HK, Kumar A, Kapoor R, Mittal RD. Association of vitamin D receptor-gene (FokI) polymorphism with calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* 2005;**19**:111-5.
[86] Gianfrancesco F, Esposito T, Ombra MN, Forabosco P, Maninchedda G, Fattorini M, et al. Identification of a novel gene and a common variant associated with uric acid nephrolithiasis in a Sardinian genetic isolate. *Am J Hum Genet* 2003;**72**:1479-91.
[87] Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med* 1975;**292**:497-500.
[88] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001;**59**:2290-8.
[89] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;**328**:833-8.
[90] Lemann Jr. J, Pleuss JA, Worcester EM, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int* 1996;**49**:200-8.
[91] Zarembski PM, Hodgkinson A. Some factors influencing the urinary excretion of oxalic acid in man. *Clin Chim Acta* 1969;**25**:1-0.
[92] Bataille P, Charransol G, Gregoire I, Daigre JL, Coevoet B, Makdassi R, et al. Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J Urol* 1983;**130**:218-23.
[93] Pak CY. Medical management of nephrolithiasis. *J Urol* 1982;**128**: 1157-64.
[94] de Mendonca CO, Martini LA, Baxmann AC, Nishiura JL, Cuppari L, Sigulem DM, et al. Effects of an oxalate load on urinary oxalate excretion in calcium stone formers. *J Ren Nutr* 2003;**13**:39-46.
[95] Barker DJ, Morris JA, Margetts BM. Diet and renal stones in 72 areas in England and Wales. *Br J Urol* 1988;**62**:315-8.
[96] Hesse A, Schneeberger W, Engfeld S, Von Unruh GE, Sauerbruch T. Intestinal hyperabsorption of oxalate in calcium oxalate stone formers: application of a new test with [13C2]oxalate. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**(suppl14):S329-S333.
[97] Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CY, Pearle MS. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003;**170**: 397-401.
[98] Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:3225-32.
[99] Sidhu H, Schmidt ME, Cornelius JG, Thamilselvan S, Khan SR, Hesse A, et al. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium *Oxalobacter formigenes*: possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. *J Am Soc Nephrol* 1999;**10**(suppl14): S334-S340.
[100] Mittal RD, Kumar R. Gut-inhabiting bacterium *Oxalobacter formigenes*: role in calcium oxalate urolithiasis. *J Endourol* 2004;**18**: 418-24.
[101] Mittal RD, Kumar R, Mittal B, Prasad R, Bhandari M. Stone composition, metabolic profile and the presence of the gut-inhabiting bacterium *Oxalobacter formigenes* as risk factors for renal stone formation. *Med Princ Pract* 2003;**12**:208-13.
[102] Frassetto L, Morris Jr. RC, Sellmeyer DE, Todd K, Sebastian A. Diet, evolution and aging--the pathophysiologic effects of the post-agricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur J Nutr* 2001;**40**:200-13.
[103] Hall WD, Pettinger M, Oberman A, Watts NB, Johnson KC, Paskett ED, et al. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am J Med Sci* 2001;**322**:12-8.
[104] Siener R, Hesse A. Fluid intake and epidemiology of urolithiasis. *Eur J Clin Nutr* 2003;**57**(suppl2):S47-S51.

[105] Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; **155**:839-43.
[106] Hennequin C, Daudon M, Phung T, Lacour B, Jungers P. Évaluation du risque lithogène dans la lithiase rénale. Intérêt de la mesure de la densité urinaire. *Presse Med* 1995;**24**:1559-62.
[107] Pruna A, Bataille P, Ghazali A, Oprisiu R, Rumpala C, Hottelart C, et al. Lithiase calcique idiopathique. Correction diététique des facteurs de risque métabolique : la cure de diurèse. *Presse Med* 1998;**27**:225-9.
[108] Dupin H, Leynaud-Rouaud C. Évolution de la consommation des divers aliments en France au cours des dernières décennies : comparaison avec d'autres pays. In: Dupin H, Cuq J, editors. *Alimentation et nutrition humaines*. Paris: éditions ESF; 1992. p. 51-65.
[109] Robertson WG, Peacock M. The pattern of urinary stone disease in Leeds and in the United Kingdom in relation to animal protein intake during the period 1960-1980. *Urol Int* 1982;**37**:394-9.
[110] Nguyen QV, Kalin A, Drouve U, Casez JP, Jaeger P. Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers. *Kidney Int* 2001;**59**:2273-81.
[111] Rotily M, Leonetti F, Iovanna C, Berthezene P, Dupuy P, Vazi A, et al. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;**57**:1115-23.
[112] Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982;**22**:292-6.
[113] Wasserstein AG, Stolley PD, Soper KA, Goldfarb S, Maislin G, Agus Z. Case-control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1987;**13**:85-95.
[114] Scurr DS, Robertson WG. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. III. Studies on the role of Tamm-Horsfall mucoprotein and of ionic strength. *J Urol* 1986;**136**:505-7.
[115] Thom JA, Morris JE, Bishop A, Blacklock NJ. The influence of refined carbohydrate on urinary calcium excretion. *Br J Urol* 1978;**50**:459-64.

M. Daudon* (michel.daudon@nck-ap-hop-paris.fr).
Service de biochimie A, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-104-A-21, 2005.



Bilan métabolique et prise en charge diététique des patients traités pour calculs urinaires

E. Ravier, O. Traxer

La prise en charge métabolique et diététique d'un patient lithiasique est essentielle pour prévenir la récidive. Elle repose avant tout sur l'analyse morphoconstitutionnelle du calcul par spectrophotométrie infrarouge. Le bilan métabolique comprenant une prise de sang (créatininémie, calcémie, acide urique et glycémie à jeun), un recueil des urines de 24 heures (diurèse, créatininurie, calciurie, acide urique, urée et natriurèse) et une analyse des urines du réveil (pH, densité, bandelette urinaire et cristallurie) selon les recommandations du comité lithiase de l'Association française d'urologie représente aujourd'hui la base de la prise en charge médicale d'un patient lithiasique. Une anomalie du bilan de première intention ou un terrain particulier nécessitent un avis néphrologique pour des explorations spécialisées. En fonction de cette enquête étiologique pourront être mis en place des conseils diététiques personnalisés, et au besoin un traitement médicamenteux.

Mots-clés : Lithiase urinaire ; Diététique ; Calcul ; Bilan métabolique ; Cristallurie

Plan

Introduction

La prise en charge urologique des calculs urinaires s'est considérablement modernisée avec disparition de la chirurgie à ciel ouvert. Cependant, elle n'a pas pour autant permis de prévenir la récidive lithiasique. Le coût engendré par cette prise en charge thérapeutique constitue un véritable problème de santé publique et est directement lié d'une part au caractère récidivant de la lithiase rénale [1] et d'autre part au fait qu'elle survient dans la population active.

Durant les 25 dernières années, le traitement médical et la prévention de la lithiase rénale ont été précisés. Le but ultime de cette prise en charge médicale est de stabiliser l'évolution de la maladie lithiasique et de prévenir les récidives. Elle repose sur une enquête étiologique systématique et indispensable pour chaque patient lithiasique. Elle comprend l'analyse du calcul et la recherche des facteurs de risque lithogènes à partir des données cliniques, radiologiques et biologiques.

La nature des calculs en France s'est complètement modifiée depuis 100 ans avec aujourd'hui une prédominance de la lithiase oxalocalcique. Ce sont les modifications des habitudes alimentaires qui expliquent ces changements de nature des calculs. L'enquête diététique représente ainsi un moment important de l'enquête étiologique et la mise en place des règles hygiénodiététiques est essentielle pour prévenir le risque de récidive lithiasique [2, 3].



Épidémiologie

Jusqu'à la fin du XIXe siècle, la lithiase urinaire était essentiellement vésicale, constituée de purines et de phosphate de calcium et touchait principalement les jeunes garçons. Aujourd'hui, la lithiase urinaire est de siège rénal, oxalocalcique dans 80 % des cas et touche environ deux hommes pour une femme entre 20 et 60 ans. La lithiase rénale est une maladie des pays développés. Son incidence est en augmentation constante dans les pays industrialisés et sa prévalence en France, dans la population générale, est estimée à 10 % [4, 5].

Volume 8 > n°3 > juillet 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)40689-2

Tableau 1.
Bilan métabolique initial du patient lithiasique.

Bilan sanguin le matin à jeun	Urines de 24 heures	Échantillon d'urines le matin au réveil
Créatinine	Créatinine	pH
Calcium	Calcium	Densité
Acide urique	Acide urique	BU ± ECBU
Glycémie à jeun	Urée	Cristallurie
	Sodium	
	Volume total	

BU : bandelette urinaire ; ECBU : examen cytobactériologique des urines.

Bilan métabolique

Le bilan métabolique (Tableau 1) doit être réalisé en externe, à distance (4 à 6 semaines) de toute manifestation clinique (colique néphrétique) ou manœuvre thérapeutique (lithotritie extracorporelle, endoscopie ou chirurgie). Enfin, le bilan doit être obtenu dans les conditions habituelles d'activité, d'alimentation et de boissons du patient [6]. Il recherche les principales anomalies lithogènes et évalue les habitudes alimentaires (apports protidiques et de sel) [7].

Il comporte :
- une prise de sang le matin à jeun ;
- un recueil des urines de 24 heures effectué sur un bocal décalcifié ;
- un échantillon d'urines le matin au réveil.

Bilan sanguin

Le bilan sanguin comprend un dosage de la créatininémie, du calcium, de la glycémie et de l'acide urique.

La créatininémie permet le calcul de la clairance estimée (formule Modification of the Diet in Renal Disease [MDRD]) à la recherche d'une insuffisance rénale.

Si la calcémie est supérieure à 2,6 mmol/l, il est nécessaire de rechercher une hyperparathyroïdie.

L'acide urique plasmatique supérieur à 375 μmol/l évoque une hyperuricémie isolée ou associée à un syndrome métabolique.

Enfin, une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/l doit nécessiter une prise en charge médicale.

Biochimie urinaire des 24 heures

Créatininurie des 24 heures

La créatininurie des 24 heures est constante pour un individu donné. Elle dépend de son sexe (plus importante chez l'homme que chez la femme), de l'âge du patient (plus importante chez les jeunes que chez les patients âgés) et de la masse musculaire du patient. Elle doit être appréciée en tenant compte du « poids idéal du patient ». Elle permet de vérifier que la collection des urines de 24 heures a été correctement effectuée en comparant la créatininurie mesurée à la valeur théorique calculée selon les formules suivantes :
- homme : 177 à 230 μmol/kg (20 à 26 mg/kg) ou 28 mg-0,17 × âge ;
- femme : 124 à 195 μmol/kg (14 à 22 mg/kg) ou 22 mg-0,11 × âge.

Si la créatininurie des 24 heures calculée est différente de la valeur attendue, cela signifie que le recueil des urines n'est pas bon (recueil < 24 h ou > 24 h).

Volume urinaire

Le recueil des urines de 24 heures permet d'évaluer la diurèse quotidienne. Si le volume urinaire est faible (< 1000 ml), il faut en tenir compte pour l'interprétation des autres paramètres, en particulier pour la calciurie. En effet, un patient pourra alors présenter une hypercalciurie de concentration (liée au faible volume de la diurèse) alors qu'il ne présente pas d'hypercalciurie de débit (sur 24 h). Pour ces patients, la dilution des urines est essentielle pour limiter la cristallisation. La diurèse étant le reflet de l'apport hydrique, il est important d'obtenir une diurèse de plus de 2 l/24 h chez un sujet lithiasique.

Calciurie

L'hypercalciurie est l'anomalie métabolique la plus fréquemment rencontrée en cas de lithiase calcique et justifie à elle seule une exploration approfondie. Elle est présente dans près de 30 % des cas. La calciurie s'interprète en fonction du poids du patient, il ne faut donc pas utiliser la valeur normale donnée par le laboratoire. La calciurie normale est de 0,1 mmol/kg par jour.

Urée urinaire

L'urée urinaire est le reflet de l'apport en protéines animales. En multipliant le débit de l'urée urinaire exprimé en millimole par jour par 0,21 (ou 3,5 si exprimé en g/j), on obtient l'apport total de protéines animales en g/j. Au-delà de 1,1 g/kg par jour, l'apport en protéines est considéré comme excessif.

Natriurèse

Pour connaître la quantité de sel consommée par un patient (en grammes) il suffit de diviser sa natriurèse exprimée en millimole ou milliéquivalent par 17. Ainsi, un patient avec 170 mmol/j de sodium urinaire a consommé 10 g. Idéalement, il ne faudrait pas dépasser 6 à 7 g de sel par jour, soit 150 mmol/j de Na urinaire.

Urine du réveil

pH urinaire

Le pH urinaire est mesuré sur les urines du matin car c'est à ce moment que son niveau est le plus bas. Un pH acide (pH < 5,5) oriente vers une origine oxalocalcique, urique ou cystinique ; un pH plus alcalin vers une cause infectieuse ou phosphocalcique. Idéalement, il est mesuré par pH-métrie mais le plus souvent, à la bandelette.

Densité

La diurèse nocturne est considérée insuffisante si la densité urinaire au réveil est supérieure à 1025. Il est alors conseillé de mieux répartir la prise de boissons au cours de la journée en favorisant les prises au coucher ou au moment des réveils nocturnes. Idéalement, il faut mesurer la densité des urines à l'aide d'un densitomètre, en pratique elle est régulièrement mesurée à la bandelette.

Bandelette urinaire et examen cytobactériologique des urines (ECBU)

L'ECBU demandé dans le bilan de première intention a deux objectifs : vérifier que les examens de 24 heures n'ont pas été réalisés en milieu septique, ce qui annulerait les résultats, et d'orienter sur une éventuelle cause infectieuse de calculs.

Cristallurie

La cristallurie de l'urine est un excellent examen de suivi et parfois de diagnostic de la nature du calcul présenté par un patient. Cet examen implique une qualité de recueil précise doit se réaliser sur urines fraîches du matin idéalement émises au laboratoire et analysées dans les deux heures. Enfin, un biologiste entraîné à la lecture des cristaux est nécessaire pour une interprétation fiable, ce qui n'est pas le cas dans tous les laboratoires. Les conditions strictes de réalisation ne permettent pas d'obtenir ces résultats de façon systématique. Par ailleurs, les cristaux décrits sur l'ECBU n'ont pas de valeur et ne représentent pas une cristallurie à proprement parler. Il ne faut donc pas en tenir compte.

Prise en charge diététique

Eau

L'absorption de boissons abondantes de manière à diluer les urines et de les amener au-dessous du seuil de cristallisation des sels calciques est un principe fondamental de la prévention des récidives lithiasiques urinaires.

Catégories d'eau

Il existe différentes catégories d'eaux [8] : les eaux minérales naturelles préemballées, les eaux de source préemballées, les eaux de distribution publique (eau du robinet).

Les eaux minérales sont des eaux qui peuvent se prévaloir de propriétés favorables à la santé, bénéficiant d'une nature et pureté originelles, provenant d'une eau souterraine à l'abri de toute pollution, stables dans leur composition.

Les eaux de source préemballées sont des eaux souterraines à l'abri de toute pollution, aptes à la consommation humaine sans traitement ou adjonction, et répondant à des exigences de qualité. Elles n'ont pas d'obligation d'avoir une composition minérale constante et caractéristique et elles ne peuvent donc prétendre avoir des effets bénéfiques pour la santé.

Les eaux de distribution publique sont soit des eaux souterraines provenant de source ou de forage, soit des eaux superficielles provenant de pompage direct dans des cours d'eau, des canaux, des lacs et des étangs. Ces eaux du réseau de distribution peuvent être traitées chimiquement mais doivent ensuite répondre à différents paramètres qui définissent les normes de potabilité. La composition des eaux de distribution est disponible et affichée en mairie et à l'Agence régionale de santé (ARS).

Diurèse

Dans le cas de la lithiase calcique commune, le consensus universel est de maintenir une diurèse quotidienne d'au moins 2 l/24 h. Les boissons doivent être bien réparties au cours du nycthémère avec, en particulier, une prise abondante de boissons au moment du coucher et, dans les formes sévères, une nouvelle prise de boisson à l'occasion de tout lever nocturne. En effet, l'absence de dilution suffisante des urines émises pendant la nuit, reflétée par une densité élevée des urines du réveil, est une cause fréquente de récidive lithiasique alors même que le volume de la diurèse des 24 heures est satisfaisant. Il est donc important de contrôler, outre le volume des urines de 24 heures, la densité des urines du matin.

Recommandations

Outre l'apport en eau pour assurer une diurèse supérieure à 2 l/24 h, il est nécessaire d'adapter le type de boisson au régime du patient et notamment à l'apport optimal en calcium quotidien (800 à 1000 mg/j). En effet, la teneur en calcium des eaux de boisson disponibles en France varie de 5 mg/l pour les plus pauvres à 600 mg/l pour les plus riches. De même, la teneur en calcium des produits laitiers varie de 120 mg/100 g pour les moins riches (lait entier ou demi-écrémé, brie ou chèvre frais) à 1200 mg/100 g pour les plus riches (emmental ou parmesan). Chez un patient amateur de fromages, on conseille la consommation d'une eau pauvre en calcium. À l'inverse, chez un patient n'aimant pas les produits laitiers, on conseille une eau plus riche en calcium de manière à assurer un apport calcique suffisant.

Calcium

Un excès de calcium dans les urines de 24 heures (hypercalciurie) est retrouvé chez 25 à 60 % des malades lithiasiques calciques en fonction des séries [4, 9, 10]. Dans la genèse de cette hypercalciurie, on retrouve des facteurs nutritionnels sur lequel le thérapeute peut intervenir et des facteurs non nutritionnels (génétiques, physiologiques, etc.). Trois nutriments influencent le débit de la calciurie : l'apport en calcium, l'apport en sodium et l'apport en protéine.

Il existe une relation entre natriurèse (quantité de sel dans les urines) et calciurie. Plus l'apport alimentaire en sodium est important, plus l'excrétion urinaire de sodium est élevée et plus la calciurie est haute. Ainsi, des patients sont hypercalciuriques pour un apport de sodium à 200 mmol/j (> à 13 g/j) et ne le sont plus si l'apport est réduit à 100 mmol/j.

De même, la consommation de protéines (animales : viande, poisson, volailles, œufs) est associée à l'augmentation de l'incidence de la lithiase urinaire calcique. Il existe une relation entre apport protidique et calciurie. Plus l'apport protidique est élevé, plus la calciurie l'est également.

On conseille donc aux patients lithiasiques de consommer du calcium raisonnablement en proscrivant les régimes excluant le calcium. Il est en effet très important de maintenir un apport calcique suffisant pour prévenir l'ostéoporose. Cela correspond à un apport quotidien de deux ou trois produits laitiers [2, 5].

Oxalate

Dix à 20 % de l'oxalate provient de l'alimentation : cacao, thé, vitamine C, noix, noisettes, certains légumes et fruits à baies rouges, fibres alimentaires. L'oxalate dans le tube digestif doit être sous forme libre pour être absorbé. Cette fraction libre est très dépendante du contenu en calcium du bol alimentaire. En effet, le calcium complexe l'oxalate et bloque son absorption. L'apport en calcium est peut-être le plus influent des composants nutritionnels sur l'oxalurie.

Quatre-vingts à 90 % de l'oxalate provient du métabolisme intermédiaire : la synthèse hépatique d'oxalate qui dépend de la masse maigre (corrélation entre la surface corporelle et l'oxalurie). Cette synthèse est sous la dépendance d'une enzyme : l'alanine-glyoxylate aminotransférase (déficiente dans l'hyperoxalurie primitive de type I). Le dosage de l'oxalurie n'est cependant pas un examen systématique dans le bilan initial car il s'agit d'un examen difficile.

Protéines

Nous avons vu (cf. supra) que la calciurie était influencée par l'apport en protéines. De même, un excès d'apports protéiques, et notamment les protéines animales et abats, est responsable d'une hyperuricurie. L'acide urique favorise la cristallisation oxalocalcique.

Il est donc recommandé de ne consommer des protéines animales qu'une fois par jour à raison de 150 g maximum.

Citrate

Le citrate est un petit acide organique ubiquitaire qui constitue une source d'énergie pour les cellules. Il provient du métabolisme du glucose. Le citrate dans les urines a la propriété d'inhiber la formation et l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium. En cas d'hypocitraturie, le risque de formation de calcul oxalocalcique est accru. L'apport de sel, la diurèse faible, la consommation excessive de protéines et la faible consommation de fruits et légumes font baisser la citraturie alors que les régimes riches en fibres alimentaires ou en potassium font l'inverse. Enfin, les agrumes (citron, orange) apportent du citrate. La prise d'un verre de jus d'orange de 200 ml est recommandée en cas de lithiase oxalocalcique [11].

■ Démarche clinique

Rôle de l'urologue

Principal acteur de la prise en charge du patient lithiasique, l'urologue doit coordonner la prise en charge médicale et chirurgicale du patient [12, 13]. L'ensemble est orienté par l'enquête étiologique de la maladie lithiasique. Il est utile que l'urologue remette à chaque patient lithiasique la fiche d'information sur les recommandations diététiques générales.

Analyse du calcul

L'analyse de la nature du calcul est l'élément le plus important de l'enquête étiologique. L'analyse morphoconstitutionnelle des calculs permet de reconnaître de façon fiable et rapide des espèces cristallines rares et spécifiques de contextes lithogènes particuliers. C'est le cas des calculs de 2,8-dihydroxyadénine (déficit homozygote en adénine phosphoribosyl transférase), xanthique (déficit congénital ou acquis en xanthine déshydrogénase), médicamenteux (indinavir) ou de cystine (cystinurie homozygote). Cette analyse physique essentielle doit être faite en spectrophotométrie infrarouge, utile pour différencier la whewellite de la weddellite ou encore pour confirmer l'acide urique.

Une seule analyse morphoconstitutionnelle est suffisante pour un patient donné.

Il peut également être intéressant de réaliser une analyse bactériologique des calculs qui peuvent être un foyer infectieux et dont certaines bactéries sont l'étiologie de la formation du calcul.

Renseignements cliniques

L'interrogatoire permet de rechercher l'essentiel des facteurs de risque : histoire du patient lithiasique, ses antécédents personnels et familiaux, les facteurs environnementaux et ses habitudes alimentaires.

Histoire lithiasique

Il s'agit de noter :

- l'âge de début (le jeune âge est en faveur d'une maladie métabolique héréditaire) ;
- la chronologie des épisodes lithiasiques ;
- le côté des coliques néphrétiques ;
- le nombre de calculs expulsés ;
- la notion d'hématuries, d'infections urinaires à répétition fébriles ou non ;
- les interventions urologiques (date et type) ;
- le nombre de manifestations cliniques ;
- les modifications de nombre ou de taille des calculs en deux ans.

Antécédents personnels

On note :

- hypothyroïdie ;
- acromégalie ;
- diabète ;
- syndrome métabolique ;
- crise de goutte ;
- maladies auto-immunes ;
- maladies intestinales : iléite, insuffisance pancréatobiliaire, malabsorption intestinale ou résection iléale favorisant la lithiase oxalocalcique, et colite ou iléostomie favorisant la lithiase urique.

Maladies induisant une hypercalciurie

L'hypercalciurie :

- avec hypercalcémie : hyperparathyroïdie primaire, sarcoïdose, myélome, néoplasie avec syndrome paranéoplasique ;
- sans hypercalcémie : immobilisation prolongée, maladie de Paget, hyperthyroïdie, hypercorticisme.

Antécédents familiaux

Ils sont présents dans 20 à 40 % en cas de lithiase urique ou calcique primitive. Ils sont liés au caractère constitutionnel des patients (hérédité propre) et aux habitudes alimentaires héritées des parents. Ils permettent d'établir le diagnostic et définir les sujets à risque en cas de maladie lithiasique à transmission génétique connue (cystinurie, syndrome de Lesh–Nyhan, xanthinurie familiale).

Facteurs environnementaux

Ce sont :

- le travail en ambiance surchauffée ;
- l'activité sportive ;
- le séjour en pays chauds ;
- l'immobilisation prolongée (source d'hypercalciurie) ;
- la modification de l'alimentation ;
- le volume quotidien des urines ;
- la prise de médicaments lithogènes : vitamine D, calcium, vitamine C, acétazolamide, amiodarone, allopurinol, diurétiques de l'anse, indinavir, nitrofurantoïne, sulfamides, amoxicilline, ceftriaxone, etc.

Habitudes alimentaires

L'enquête alimentaire doit renseigner sur les habitudes présentes plusieurs mois et années avant la découverte des calculs. Les données de cette enquête sont essentielles car les déséquilibres ou les excès alimentaires, et plus encore, le défaut de boisson constituent les facteurs principaux de la lithiase calcique primitive. Il faut avant tout insister sur la fréquence des prises de tel ou tel aliment lithogène : prise régulière quotidienne ou hebdomadaire.

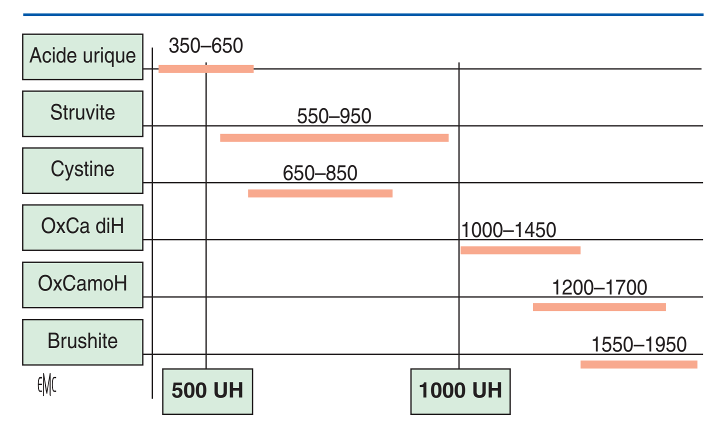


Figure 1. Nature et densité scanographique des calculs. UH : unité Hounsfield.

- Nature et type des boissons :
  - l'eau riche en calcium (Vittel®, Contrex®, Badoit®, Perrier®, Salvetat®),
  - l'eau pauvre en calcium (Volvic®, Evian®),
  - les boissons riches en citrate de potassium (jus d'orange, citron, pamplemousse),
  - les boissons sucrées (intolérance aux hydrates de carbone favorisant la lithiase calcique et urique).
- Apports quotidiens en :
  - calcium (fromage, lait, yogourts, glace) : se renseigner sur le nombre de produits laitiers pris quotidiennement [9, 14, 15],
  - protéines animales (viandes, poissons, volailles, œufs) : nombre de repas avec protéines animales,
  - bases puriques (charcuterie et abats) : se renseigner sur la quantité et la fréquence de ces prises,
  - sel : aliments riches en sel, plats cuisinés, « salière sur la table »,
  - oxalates (chocolat, thé, épinards, rhubarbe, betterave rouge, oseille, blettes, brocoli, etc.), c'est surtout la fréquence des prises qui est importante à noter [16, 17].

Examens radiologiques

En cas de colique néphrétique simple, le couple abdomen sans préparation–échographie rénovésicale est proposé de première intention.

En cas de doute diagnostique, la tomodensitométrie sans injection est désormais reconnue comme l'examen de référence. Elle visualise tous les calculs, quelle que soit leur nature, sauf ceux d'origine médicamenteuse, et permet de mesurer leur densité en unités Hounsfield, donnée importante pour la prédiction de sensibilité à la lithotritie (limite inférieure à 1000 UH) et de la composition du calcul (Fig. 1) [18]. Enfin, en cas de difficulté diagnostique, une injection de produit de contraste peut être envisagée pour la réalisation d'une urotomodensitométrie.

L'urotomodensitométrie permet également de vérifier la perméabilité de la voie excrétrice sous-jacente au calcul pour juger des possibilités d'élimination spontanée et permet de rechercher une anomalie anatomique qui pourrait favoriser la stase des urines. La présence d'une anomalie anatomique n'est généralement pas suffisante pour générer à elle seule la formation d'un calcul. En fait, elle contribue à la localisation des calculs alors que leur formation est sous la dépendance des facteurs métaboliques.

Dans le cadre de l'enquête étiologique, les renseignements radiologiques essentiels sont apportés par l'abdomen sans préparation. Ils sont surtout utiles lorsque le calcul n'est pas disponible pour l'étude morphoconstitutionnelle. C'est l'aspect radio-opaque ou radiotransparent et l'aspect morphologique qui orientent sur la nature du calcul (Tableau 2) [18].

La présence d'une néphrocalcinose impose une exploration métabolique approfondie pour détecter une hypercalcémie (hyperparathyroïdie), une hyperoxalurie, une hypercalciurie ou un trouble de l'acidification des urines (acidose tubulaire distale).

Tableau 2.
Caractéristiques radiographiques des calculs en fonction de leur composition.

Calculs radio-opaques	Calculs faiblement radio-opaques	Calculs radiotransparents
Oxalate de calcium monohydraté (*whewellite*) Oxalate de calcium dihydraté (*weddellite*) Phospho-ammoniaco-magnésien (struvite)	Cystine Oxalo-urique	Acide urique pur 2,8-dihydroxyadénine Xanthine Calculs médicamenteux Urate d'ammonium Amyloïde (patient dialysé)

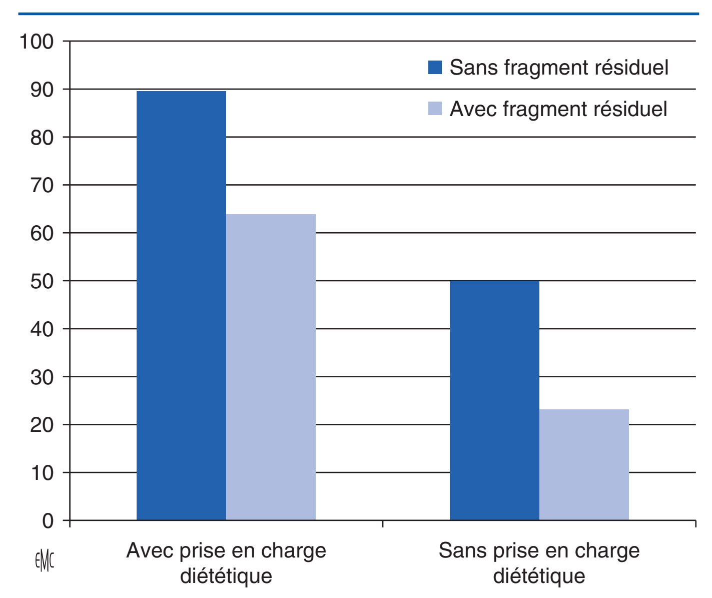


Figure 2. Rémission après lithotritie extracorporelle en fonction de la prise en charge diététique et du résultat de la lithotritie extracorporelle [22].

Quand demander une exploration fonctionnelle ?

Pour les patients présentant des facteurs de risque importants ou une situation à risque : néphrocalcinose, insuffisance rénale, hypercalcémie, ostéoporose ou fractures pathologiques, découverte d'un diabète ou d'un syndrome métabolique, enfant ou adolescent, rein unique, lithiase multiple et/ou bilatérale, lithiase récidivante (intervalle de moins de 3 ans), anomalies importantes sur le bilan de première intention (hypercalciurie), il est nécessaire d'orienter le patient vers une structure spécialisée pour une exploration approfondie de la maladie lithiasique dite « de deuxième intention » (unité d'explorations fonctionnelles rénales ou unité de néphrologie) [19–21].

Outil informatique et mobile

L'Association française d'urologie a mis au point un logiciel d'aide au diagnostic utilisable sur ordinateur ou iPhone aux liens suivants :

- http://itunes.apples.com/fr/app/calculithiase/id418332623?mt=8
- http://www.urofrance.org/fileadmin/applications/bilan-lithiase-urinaire/index.html

Une fiche d'information à l'égard des patients rappelant les principales règles hygiénodiététiques a également été conçue par le comité lithiase de l'Association française d'urologie et est disponible sur le site urofrance.

Évaluation des résultats

Le bénéfice de la prise en charge diététique des patients lithiasiques a été démontré dans plusieurs études évaluant la prévention secondaire [2]. En 2002, Borghi et al. ont prouvé l'intérêt du régime avec augmentation des apports hydriques, diminution des excès d'oxalate, diminution des apports en sel, protéines animales sur le risque de récidive [3].

En 1995 puis 2007, l'équipe de Preminger a observé l'évolution des patients après lithotritie extracorporelle et néphrolithotomie percutanée en fonction de la présence ou non de fragment résiduel et de la prise en charge diététique [22, 23]. Dans ces deux études, on peut constater que même après un traitement avec fragment résiduel, la prise en charge diététique réduit le risque de récidive par rapport à un traitement sans fragment résiduel et sans prise en charge diététique (Fig. 2, 3).

Enfin, en 2012, Lotan et al. mettent en évidence que la prévention primaire pourrait avoir un impact économique significatif dans la population générale sur la diminution des coûts liés aux calculs [24].

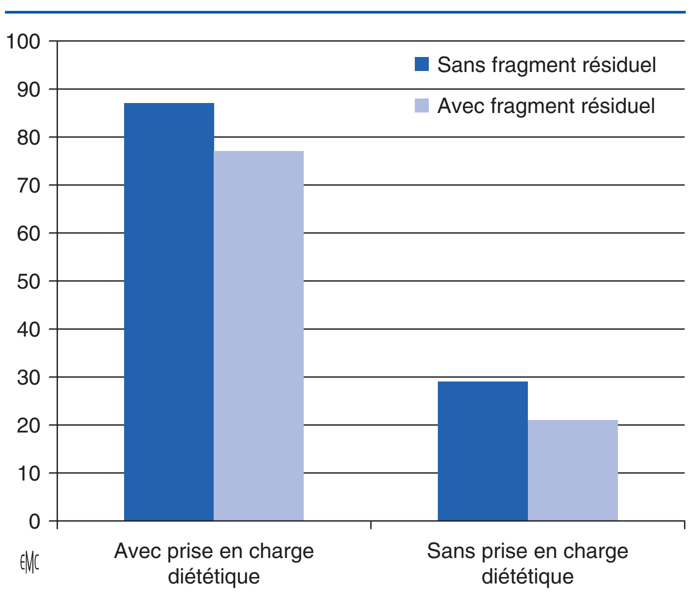


Figure 3. Rémission après néphrolithotomie percutanée en fonction de la prise en charge diététique et du résultat de la néphrolithotomie percutanée [23].

Conclusion

L'enquête étiologique de première intention se réalise en externe ; elle est simple et peu coûteuse. Elle repose avant tout sur l'analyse morphoconstitutionnelle du calcul par spectrophotométrie infrarouge. La récupération du calcul après expulsion spontanée ou traitement urologique doit être une priorité pour le patient et le praticien.

Un recueil des urines de 24 heures selon les recommandations du comité lithiase de l'Association française d'urologie représente aujourd'hui la base de la prise en charge médicale d'un patient lithiasique.

> **Points essentiels**
>
> - La prise en charge diététique d'un patient lithiasique est essentielle dans la prévention de la récidive.
> - Le bilan métabolique initial est la première étape de cette prise en charge.
> - Une analyse du calcul est nécessaire pour orienter l'enquête étiologique.
> - Une diurèse supérieure à 2 l/j est une recommandation commune à tous les patients lithiasiques.

En cas de lithiase complexe, l'exploration de deuxième intention doit se réaliser en milieu spécialisé.

La mise en évidence des facteurs de risque de la lithiase rénale permet d'instaurer les mesures de réajustement diététique et, au besoin, un traitement médicamenteux.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Chandhoke PS. When is medical prophylaxis cost-effective for recurrent calcium stones? *J Urol* 2002;**168**:937–40.
[2] Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, MacDonald R, Cutting A, Rutks IR, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2009;**56**:72–80.
[3] Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;**346**:77–84.
[4] Daudon M, Jungers P, Traxer O. *Lithiase urinaire*. Paris: Lavoisier; 2012.
[5] Pak CY. Kidney stones. *Lancet* 1998;**351**:1797–801.
[6] Lifshitz DA, Shalhav AL, Lingeman JE, Evan AP. Metabolic evaluation of stone disease patients: a practical approach. *J Endourol* 1999;**13**:669–78.
[7] Pak CY. Southwestern Internal Medicine Conference: medical management of nephrolithiasis–a new, simplified approach for general practice. *Am J Med Sci* 1997;**313**:215–9.
[8] Hubert J, Hubert C, Jungers P, Daudon M, Hartemann P. Drinking water and urinary stones. Which drinking water and which modalities of diuresis? *Prog Urol* 2002;**12**:692–9.
[9] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;**328**:833–8.
[10] Ruml LA, Pearle MS, Pak CY. Medical therapy, calcium oxalate urolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997;**24**:117–33.
[11] Pattaras JG, Moore RG. Citrate in the management of urolithiasis. *J Endourol* 1999;**13**:687–92.
[12] Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Metabolic evaluation of urinary stone-former patients. Role of the urologist. *Prog Urol* 2008;**18**:849–56.
[13] Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Urolithiasis and diet: the role of the urologist. *Prog Urol* 2008;**18**:857–62.
[14] Liebman M, Costa G. Effects of calcium and magnesium on urinary oxalate excretion after oxalate loads. *J Urol* 2000;**163**:1565–9.
[15] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;**126**:497–504.
[16] Siener R, Hesse A. The effect of different diets on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallisation in healthy subjects. *Eur Urol* 2002;**42**:289–96.
[17] Siener R, Ebert D, Nicolay C, Hesse A. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int* 2003;**63**:1037–43.
[18] Lechevallier E, Saussine C, Traxer O. Imaging of upper urinary tract stones. *Prog Urol* 2008;**18**:863–7.
[19] Haymann JP, Daudon M, Normand M, Hoznek A, Meria P, Traxer O, et al. First-line screening guidelines for renal stone disease patients: a CLAFU update. *Prog Urol* 2014;**24**:9–12.
[20] Norman RW, Bath SS, Robertson WG, Peacock M. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? *J Urol* 1984;**132**:1137–9.
[21] Consensus conference. Prevention and treatment of kidney stones. 1988. p. 977–81.
[22] Fine JK, Pak CY, Preminger GM. Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *J Urol* 1995;**153**:27–32 [discussion 32–3].
[23] Kang DE, Maloney MM, Haleblian GE, Springhart WP, Honeycutt EF, Eisenstein EL, et al. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2007;**177**:1785–8 [discussion 1788–9].
[24] Lotan Y, Buendia Jiménez I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I, et al. Primary prevention of nephrolithiasis is cost-effective for a national healthcare system. *BJU Int* 2012;**110**(11PtC):E1060–7.

Pour en savoir plus

Les lithiases rénales. Comité lithiase de l'Association française d'urologie : http://urofrance.org/publications-livres/publications-scientifiques/travaux-des-comites-scientifiques/clafu.html.

E. Ravier, Assistant-chef de clinique.
Service d'urologie et chirurgie de la transplantation, Hôpital Édouard-Herriot, Hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France.

O. Traxer, Professeur des Universités, praticien hospitalier (olivier.traxer@tnn.aphp.fr).
Service d'urologie, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.
Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, Université Paris VI, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Ravier E, Traxer O. Bilan métabolique et prise en charge diététique des patients traités pour calculs urinaires. EMC - Urologie 2015;8(3):1-6 [Article 18-104-A-22].



Lithiases médicamenteuses

A. Servais, M. Daudon, B. Knebelman

Les lithiases médicamenteuses représentent 1 à 2% des lithiases rénales. Elles peuvent être divisées en deux catégories : d'une part, celles qui résultent de la cristallisation urinaire d'un médicament ou d'un métabolite peu soluble dont l'excrétion urinaire est importante et, d'autre part, celles liées aux effets métaboliques des médicaments. Les principaux médicaments incriminés actuellement sont l'indinavir, utilisé chez les patients infectés par le VIH, les sulfamides, et plus particulièrement la sulfadiazine, et le triamtérène dont la prescription a beaucoup diminué. Une vingtaine d'autres molécules, parmi lesquelles la silice et certains antibiotiques, ont également été incriminées, essentiellement chez des patients recevant des traitements prolongés à posologies élevées. L'analyse des calculs par des méthodes physiques telles que la spectrométrie infrarouge ou la diffraction des rayons X permet de mettre en évidence le médicament ou ses métabolites dans les calculs. Dans la catégorie liée aux effets métaboliques des médicaments, le diagnostic repose, en particulier, sur l'enquête clinique. L'incidence de ce type de calculs est probablement sous-estimée, en particulier ceux liés à une supplémentation vitaminocalcique ou à un traitement par inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Bien que les lithiases médicamenteuses surviennent le plus souvent chez des patients traités au long cours à posologie élevée, il existe également des facteurs de risque liés au patient tels que le pH urinaire, la diurèse et d'autres paramètres permettant de guider le traitement préventif. Une meilleure connaissance de ce type de complication médicamenteuse et des conditions de solubilité des drogues administrées, a fortiori chez les patients à risque, devrait permettre de diminuer l'incidence des lithiases médicamenteuses.

Mots clés : Lithiases médicamenteuses ; Indinavir ; Triamtérène ; Sulfadiazine ; Calculs métaboliques

Plan

Introduction

Les lithiases induites par les médicaments représentent 1 à 2 % des calculs rénaux analysés dans les laboratoires spécialisés. Dans certains cas, le médicament ou ses métabolites entrent dans la composition du calcul, dans d'autres, c'est l'action du médicament sur l'homéostasie qui est responsable de la formation de la lithiase. Dans les deux cas, la substance lithogène peut provoquer le processus lithiasique ou se fixer sur un calcul déjà présent.

Épidémiologie

Peu d'études se sont penchées sur la place occupée par les calculs induits par les médicaments dans la pathologie lithiasique. Il s'agit surtout d'études basées sur l'analyse de calculs dans des laboratoires spécialisés. Cependant, dans ces conditions il s'agit essentiellement de calculs dans la composition desquels le médicament ou son métabolite sont présents mais pas de ceux induits par leurs effets sur le métabolisme. C'est pourquoi la prévalence réelle est sous-estimée. En 1980, Ettinger et al. [1] ont rapporté que 0,4 % de 50 000 calculs analysés sur une période de 6 mois aux États-Unis contenaient du triamtérène. Asper et Schmucki [2] en 1986 ont observé une incidence de 0,1 % de calculs contenant des médicaments dans une série de 14 165 calculs analysés entre 1982 et 1985. Quant à Rapado et al. [3],

Tableau 1.
Évolution de la composition des calculs d'origine médicamenteuse contenant un principe actif médicamenteux et/ou des métabolites sur 40477 calculs analysés au laboratoire CRISTAL entre 1977 et 2003 (adapté de Daudon et Jungers [5]).

Molécules identifiées	Période I : 1977-1996 (*n* = 20 337)	Période II : 1997-2003 (*n* = 20 140)
Indinavir monohydraté	17 (9,7)	126 (60,3)
Triamtérène et métabolites	51 (29,0)	26 (12,4)
Sulfamides	26 (14,8)	25 (11,9)
• Sulfadiazine et/ou N-acétyl-sulfadiazine	21 (11,9)	21 (10,0)
• N-acétylsulfaméthoxazole HCI	4 (2,3)	4 (1,9)
• N-acétylsulfaguanidine	1 (0,6)	0
Acides glaféniques	37 (21,0)	3 (1,4)
Silice opaline	20 (11,4)	13 (6,2)
Métabolites de la phénazopyridine	5 (2,8)	1 (0,5)
Oxypurinol (+ xanthine)	5 (2,8)	1 (0,5)
Ceftriaxonate de calcium	0	7 (3,3)
Amoxicilline trihydratée	4 (2,3)	5 (2,4)
Quinolone	8 (4,5)	2 (1,0)
Nombre de calculs contenant un médicament : 385 (0,95 %)	**176 (0,87)**	**209 (1,04)**

Tableau 2.
Évolution de la nature et de la proportion des calculs métaboliques induits par les médicaments sur 40 477 calculs analysés au laboratoire CRISTAL entre 1977 et 2003 (adapté de Daudon et Jungers [5]).

	Période I : 1977-1986 (*n* = 20 337)	Période II : 1997-2002 (*n* = 20 140)
Piridoxilate	42 (24,6)	0
Suppléments de calcium et de vitamine D :	58 (33,9)	40 (46,5)
• dans l'insuffisance rénale	37 (21,6)	19 (22,1)
• dans les autres cas	21 (12,3)	21 (24,4)
Acétazolamide et autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	20 (11,7)	148 (20,9)
Laxatifs	17 (9,9)	3 (3,5)
Uricosuriques	8 (4,7)	7 (8,1)
Hydroxyde d'aluminium	12 (7,0)	1 (1,2)
Corticoïdes	5 (2,9)	6 (7,0)
Oxalate de naftidrofuryl	4 (2,3)	4 (4,7)
Autres	2 (1,2)	7 (8,1)
Nombre de calculs induits par une prise médicamenteuse : 257 (0,63 %)	**171 (0,84)**	**86 (0,43)**

Tableau 3.
Facteurs de risque dépendants du patient.

Antécédents de lithiase	
Calculs en place	
Stase urinaire	Malformations de l'appareil urinaire, sténoses, hypertrophie de la prostate
Anomalies métaboliques lithogènes sous-jacentes	Hypercalciurie, hyperuricurie, hyperoxalurie, hypocitraturie
Profil individuel des enzymes de détoxification	
PH urinaire anormalement bas ou élevé	
Infection de l'arbre urinaire	
Faible diurèse	
Épisodes de déshydratation	
Facteurs environnementaux	Climat chaud, atmosphère surchauffée

ils en ont décelé 0,8 % dans une série de 1 500 calculs. Entre 1975 et 1985, Réveillaud et Daudon [4] ont trouvé que 58 calculs sur 4 000 (1,45 %) contenaient des médicaments. Dans ces études, le triamtérène était la substance la plus souvent retrouvée. Avec l'évolution de la pharmacopée, l'épidémiologie s'est modifiée. Dans l'étude rétrospective de Daudon et Junger [5] portant sur 37 621 calculs urinaires analysés entre 1975 et 2002 (Tableaux 1 et 2), la prévalence des calculs contenant des médicaments était de 1 %. Entre 1977 et 1986, les médicaments les plus incriminés étaient la glafénine et le triamtérène, puis le triamtérène et les sulfonamides entre 1987 et 1996 et, enfin, l'indinavir et le triamtérène entre 1997 et 2002.

■ Facteurs de risque de formation de lithiases médicamenteuses

Seulement un nombre restreint des patients traités par les médicaments incriminés développent une cristallurie, des coliques néphrétiques ou une insuffisance rénale aiguë due à une obstruction tubulaire par des cristaux médicamenteux. La formation d'un calcul requiert donc la conjonction d'éléments liés au médicament lui-même et au patient qui le reçoit.

Les facteurs de risque inhérents au patient sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 4.
Facteurs de risque liés au médicament.

• Posologie quotidienne élevée
• Traitement au long cours
• Excrétion urinaire élevée du médicament et/ou de ses métabolites
• Faible solubilité du médicament et/ou de ses métabolites
• Demi-vie courte du médicament entraînant un pic de concentration urinaire
• Traitement polymédicamenteux modifiant la pharmacocinétique ou le métabolisme du médicament
• Taille et morphologie des cristaux médicamenteux

Les facteurs de risque liés à chaque médicament se trouvent dans le Tableau 4.

■ Calculs contenant un composé médicamenteux (Tableau 5)

Inhibiteurs de la protéase

Indinavir

L'indinavir est devenu la principale cause de lithiases induites par les médicaments ces dernières années. Dès sa commercialisation en 1995, une incidence accrue de calculs radiotransparents a été rapportée, estimée à un niveau compris entre 12 et 20 % des patients traités [6, 7] des chiffres encore plus élevés ayant été rapportés dans certaines études. [8]

La présentation clinique des lithiases associées à la prise d'indinavir comporte des coliques néphrétiques typiques, des douleurs du flanc ou des lombes ou une dysurie. [9-11] Une élévation transitoire et réversible de la créatinine sérique est parfois observée pendant les épisodes de colique néphrétique. [12] Les calculs d'indinavir purs sont radiotransparents sur le cliché d'abdomen sans préparation ainsi qu'au scanner. [13-15] Ils sont visibles uniquement à l'échographie et parfois de manière indirecte avec la mise en évidence de cavités pyélocalicielles dilatées à l'urographie intraveineuse ou au scanner avec injection de produit de contraste. [16, 17] Chez la majorité des patients, les calculs contenant de l'indinavir sont expulsés spontanément dans les urines sous traitement conservateur. [10] Dans une minorité de cas, une intervention urologique est nécessaire à type de montée de sonde ou d'urétéroscopie. [13-15, 18] La lithotripsie extracorporelle est souvent inefficace en raison de la structure lâche et de la teneur élevée en protéines des calculs. Elle peut cependant être indiquée chez les patients ayant des calculs contenant du calcium. Généralement, les symptômes cliniques disparaissent et la créatinine sérique retourne dans les valeurs de la normale, après l'expulsion spontanée ou l'extraction des calculs obstructifs. Cependant, les récidives sont fréquentes si des mesures prophylactiques actives ne sont pas mises en œuvre et poursuivies au long cours. [19, 20] Chez certains des patients qui présentaient une insuffisance rénale, celle-ci peut persister après l'arrêt du traitement par indinavir. [21, 22]

En dehors des épisodes lithiasiques, d'autres complications rénales plus sévères en rapport avec la formation de cristaux d'indinavir peuvent apparaître. Plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë oligoanurique ou à diurèse conservée et en l'absence de calcul d'indinavir obstructif ont été rapportés avec une élévation de la créatinine sérique jusqu'à 71 mg/l. [23, 24] L'insuffisance rénale était généralement réversible après l'arrêt du traitement. La biopsie rénale montrait un aspect de néphrite interstitielle avec la présence de cristaux d'indinavir dans les tubes collecteurs corticaux et médullaires. Une insuffisance rénale progressive, caractérisée par une augmentation de la créatinine sérique lente et le plus souvent modérée, a été rapportée dans 18,6% de 106 patients traités par indinavir par Boubaker et al. [6] et chez 18 % de 70 patients par Sarcletti et al. [25] Cette insuffisance rénale disparaissait après l'arrêt du traitement. La biopsie rénale réalisée chez 3 patients mettait en évidence une néphrite tubulo-interstitielle avec des cristaux d'indinavir dans les canaux collecteurs. D'autres auteurs ont aussi rapporté des cas de pyurie aseptique mise sur le compte de la néphropathie induite par l'indinavir. [22, 26]

En 1997, Daudon et al. [27] ont rapporté les premiers cas de lithiases d'indinavir pour lesquels l'analyse des calculs a été effectuée par spectrométrie infrarouge et spectrométrie de masse, confirmant que le médicament était présent dans les calculs sous forme d'indinavir monohydraté. L'indinavir était le

Tableau 5.
Médicaments identifiés dans les calculs.

Principe actif	Forme identifiée dans les calculs
Antibactériens	
• *Sulfamides*	
Sulfadiazine	N-acétylsulfadiazine, sulfadiazine
Sulfaguanidine	N-acétylsulfaguanidine, N,N-diacétylsulfaguanidine
Sulfaméthoxazole	N-acétylsulfaméthoxazole chlorhydrate
Sulfapérine	N-acétylsulfapérine
Sulfasalazine et sulfapyridine	N-acétylsulfapyridine
Sulfisoxazole	N-actétylsulfizoxazole
• *Aminopénicillines*	
Amoxicilline	Amoxicilline trihydratée
Ampicilline	Ampicilline trihydratée
• *Céphalosporines*	
Céftriaxone	Ceftriaxonate de calcium
• *Quinolones*	
Ciprofloxacine	Ciprofloxacine, sel de magnésium
Fluméquine	Fluméquine
Norfloxacine	Norfloxacine, sel de magnésium
Acide oxolinique	Acide oxolinique
• *Furanes*	
Nitrofurantoïne	Nitrofurantoïne
• *Pyridines*	
Phénazopyridine	Hydroxyphénazopyridine sulfate et autres métabolites
Inhibiteurs des protéases	
Indinavir sulfate	Indinavir monohydraté
Nelfinavir	Nelfinavir
Analgésiques	
• *Amino-4-quinoléines*	
Glafénine	Acides glaféniques et hydroxyglaféniques libres
Antrafénine	Acide antrafénique libre
Floctafénine	Acide floctafénine glycuronoconjugué
Molécules antihypertensives	
• *Ptéridines*	
Triamtérène	Triamtérène, hydroxy-4'-triamtérène sulfate, hydroxy-4'-triamtérène et métabolites glycuronoconjugués
Divers	
• *Dérivés du silicium*	
Trisilicate de magnésium	Silice amorphe
Silice colloïdale	Silice amorphe
• *Dérivés de l'aluminium*	
Hydroxyde d'aluminium	Urate d'aluminium, magnésium et potassium hydraté
Guaifénésine	Sel calcique de l'acide bêta-2 méthoxyphénoxy) lactique
Allopurinol	Oxypurinol



Figure 1. Cristaux urinaires d'indinavir monohydraté vus en microscopie optique à polarisation.



Figure 2. Calcul d'indinavir.

seul constituant dans 67 % des calculs et était présent dans le noyau de 93% d'entre eux (Fig. 1). D'autres composants tels que l'oxalate de calcium et/ou le phosphate de calcium étaient présents dans environ 30 % des calculs.

La fréquence de la cristallurie et des lithiases chez les patients traités par indinavir est expliquée par les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de la drogue. Le schéma habituellement utilisé consiste en la prise de 800 mg d'indinavir per os toutes les huit heures associée à des boissons de 1500 ml/jour. L'indinavir est rapidement absorbé et environ 20 % de la dose ingérée est excrétée dans les urines dans les 24 heures dont 11 % sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolites. La solubilité de l'indinavir dépend du pH. En solution aqueuse, la solubilité de l'indinavir est supérieure ou égale à 300 mg/litre pour un pH inférieur à 5, mais chute à 35 mg/l à pH 6 et seulement à 20 mg/l à pH 7. Les données pharmacocinétiques de l'indinavir permettent de prédire que la concentration urinaire de la drogue 3 heures après une prise orale de 800 mg serait de 200 à 300 mg /litre si la diurèse quotidienne est d'environ 1 500 ml. Au pH urinaire habituel, cette concentration est souvent à la limite de la solubilité. [28] Il en résulte une fréquence de cristallurie très élevée pouvant dépasser 55 % dans les urines dont le pH est supérieur à 6,5. [5] La fréquence de la cristallurie peut être significativement réduite en associant une prise de boisson de 150 ml lors de chaque prise médicamenteuse puis de 150 ml/h dans les 2 heures suivant chaque prise, soit au total 450 ml sur 2 heures. La cure de diurèse peut s'appuyer sur l'administration de boissons contribuant à acidifier légèrement les urines comme le Coca-Cola® et d'autres boissons gazeuses acidulées par l'acide phosphorique. Outre la fréquence élevée de la cristallurie, l'un des principaux facteurs de risque expliquant la formation de calculs et la cristallisation intratubulaire responsable d'insuffisance rénale est la forme des cristaux qui sont typiquement en aiguilles de grande taille (100 à 500 µm) formant de volumineuses plaques cristallines facilement retenues dans les néphrons et les cavités rénales (Fig. 1 et 2).

Des épisodes de déshydratation liés à une température ambiante élevée ou à des pertes hydriques par diarrhée contribuent au risque de lithiase et d'altération de la fonction rénale. Les prises médicamenteuses multiples, également fréquentes chez ces patients, accroissent le risque de cristallisation y compris de plusieurs espèces médicamenteuses. Les posologies élevées, qui augmentent la concentration plasmatique du médicament et de ce fait la charge filtrée par les reins, contribuent à majorer le risque de cristallisation. De ce fait, les protocoles thérapeutiques actuels utilisent des associations d'antiprotéases où la posologie de l'indinavir est moins élevée, permettant de réduire le risque de complications rénales.

Nelfinavir

Récemment le nelfinavir, un autre inhibiteur de la protéase utilisé dans le traitement des patients séropositifs pour le VIH, a été rapporté par Engeler et al. comme une nouvelle cause de calculs induits par les médicaments. [29] La composition des calculs était déterminée par chromotographie liquide et spectrométrie de masse et révélait la présence de 99 % de nelfinavir et 1 % d'indinavir.

Autres drogues antivirales

Bien que non décrites à risque de calculs urinaires, plusieurs drogues antivirales ont été rapportées comme induisant une insuffisance rénale aiguë ou chronique due à une cristallisation dans le parenchyme rénal. Le foscarnet a été observé dans les segments proximaux du néphron et dans les glomérules de patients ayant développé une insuffisance rénale consécutive à la perfusion répétée de doses élevées (6 à 12 g/j) pour le traitement d'une infection à cytomégalovirus (CMV). [30, 31] Les cristaux ont été identifiés comme des sels calciques ou sodiques de foscarnet.

De même, plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë induite par des cristaux d'aciclovir dans les tubes rénaux ont été rapportés, habituellement associés à la prescription de doses élevées, spécialement sous forme de bolus intraveineux. [32-34] Comme le suggère Fogazzi et al. [35] l'étude de la cristallurie est un outil utile pour détecter les patients à risque d'atteinte rénale ou pour la prise en charge des patients traités par des médicaments connus pour leur faible solubilité urinaire.

Calculs induits par le triamtérène

Le triamtérène est un diurétique épargneur de potassium qui était souvent prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle en association à un diurétique thiazidique. Dans les années 1980, Ettinger et al. ont mis en évidence du triamtérène dans 180 cas d'environ 50 000 calculs rénaux étudiés, soit une prévalence de 0,4 %. [1] De même en France, en 1982, Daudon et al. [36] ont retrouvé du triamtérène dans 2 000 calculs rénaux analysés par spectroscopie infrarouge, c'est-à-dire une prévalence de 0,4 %. Le même chiffre est avancé par Moesch et al. [37] Parmi les 181 patients rapportés par Ettinger et al., des antécédents de calculs d'oxalate ou d'acide urique antérieurs ont été fréquemment retrouvés. De même Carey et al. [38] ont remarqué que les patients ayant une histoire de maladie lithiasique avaient un risque supérieur de développer des calculs rénaux au cours d'un traitement par triamtérène (35 % versus 4 % chez des patients sans une histoire de ce type). Ceci suggère que le développement de ces calculs est favorisé par la présence de calculs in situ constituant un support physique au dépôt du triamtérène et de ses métabolites.

L'incidence des calculs induits par le triamtérène a nettement diminué au cours des dix dernières années dans la mesure où cette complication est mieux prévenue et surtout où la prescription de ce produit a beaucoup régressé.

Les calculs étaient constitués d'un mélange du médicament et de ses métabolites associés à des protéines dans 25 % des cas (Fig. 3). Le triamtérène était présent dans 72 % des noyaux indiquant son implication dans la genèse de la majorité des calculs où il était détecté. Cependant, dans près de 30 % des cas, le triamtérène enrobait un calcul préexistant. Contrairement à la plupart des autres médicaments, le triamtérène



Figure 3. Calculs de métabolites du triamtérène.

cristallise sous différentes formes dans les urines et la plupart des calculs contenant le médicament comportent un mélange de triamtérène natif, d'hydroxy-4'-triamtérène libre et sulfoconjugué. [39] Chez certains patients, le sulfate d'hydroxytriamtérène est le seul métabolite identifié ce qui évoque une stimulation de la sulfoconjugaison hépatique, probablement par des apports élevés de sulfate inorganique. La solubilité du triamtérène et de l'hydroxy-4'-triamtérène est basse, d'environ 20 mg/l et est peu influencée par le pH urinaire. [40] Le dérivé sulfoconjugué est plus soluble mais représente aussi le métabolite urinaire principal du médicament, expliquant sa proportion souvent élevée dans les calculs.

Malgré la fréquente apparition d'une cristallurie chez les patients traités par triamtérène, seulement un petit nombre d'entre eux développe des calculs rénaux. L'incidence des patients affectés varie entre 1/1 500 et 1/2000 patients traités. Ainsi les facteurs prédisposants individuels semblent jouer un rôle. Le premier facteur de risque de développer un tel calcul est la posologie du médicament. Des doses journalières jusqu'à 100 mg/jour sont rarement associées à la formation de calculs, alors que ceux-ci se constituent chez des patients recevant en général des doses supérieures (150 mg/j en France, 200 mg/j aux États-Unis). Le second facteur de risque est le pH urinaire. Fairley et al. [41] ont montré que la présence de cristaux de triamtérène était plus fréquente chez les patients dont le pH urinaire était inférieur à 6. Ceci peut expliquer l'association fréquente du médicament avec l'acide urique dans les calculs. [1] De plus, Kau [42] a observé que l'excrétion du triamtérène était augmentée en cas d'urines acides alors que la réabsorption tubulaire du triamtérène était augmentée en cas d'urines alcalines.

Sulfamides

Les sulfamides de première génération ont rapidement été identifiés comme la source de lithiases rénales ou d'insuffisances rénales aiguës liées à la cristallisation de leur métabolite N-acétylé dans la lumière tubulaire. Les facteurs impliqués dans la précipitation des sulfamides dans les urines sont leur haut degré d'excrétion urinaire et leur basse solubilité, tout particulièrement les métabolites N-acétylés au pH urinaire habituel.

Les facteurs favorisants pour le développement de calculs contenant des sulfamides sont un traitement à posologie élevée [43] et un faible débit urinaire.

Le développement de sulfamides de plus grande solubilité ainsi que la mise à disponibilité d'autres agents antimicrobiens ont considérablement diminué l'incidence des complications rénales des sulfamides à l'exception de la sulfadiazine. Ce produit est largement utilisé dans le traitement des encéphalites toxoplasmiques chez les patients atteints du sida ainsi que chez les patients immunodéprimés. Dans ce cas, la sulfadiazine est utilisée à très fortes doses (4 à 8 g/j) ce qui provoque une cristallisation intratubulaire de la N-acétylsulfadiazine peu soluble. Celle-ci est responsable de la formation de calculs bilatéraux et d'insuffisances rénales aiguës obstructives. [44-46] Daudon et al. [47] ont observé 41 calculs de N-acétylsulfadiazine (Fig. 4) au cours des 25 dernières années. Le médicament était retrouvé dans le noyau chez 93 % des patients. Trente-neuf de ces calculs ont été mis en évidence dans les années 1990 chez des patients atteints du sida. La sulfadiazine sous forme inchangée peut aussi être présente dans les calculs mais moins fréquemment.

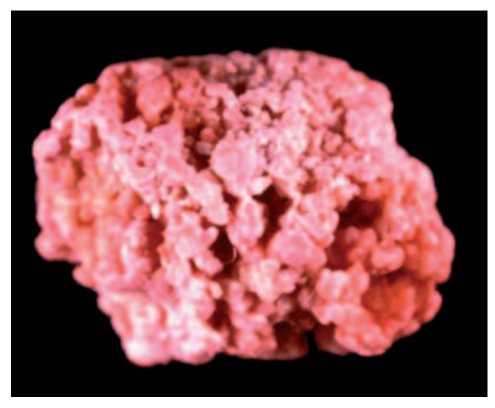


Figure 4. Calcul pur de N-acétylsulfadiazine de morphologie et de couleur caractéristiques.

Les principaux facteurs de risque impliqués dans la cristallisation de la sulfadiazine sont de fortes doses quotidiennes, une N-acétylation rapide hépatique du médicament, un pH urinaire bas, une excrétion urinaire élevée de la forme inchangée du médicament ainsi que de ses métabolites et la morphologie en aiguille des cristaux de N-acétylsulfadiazine. Une diurèse insuffisante ainsi qu'une stase urinaire sont des facteurs aggravants supplémentaires.

Un autre sulfamide largement prescrit pour ses propriétés antiseptiques, le sulfaméthoxazole, conduit rarement à des complications rénales, malgré une cristallurie fréquente. Cela tient à la forme des cristaux qui sont arrondis ou losangiques et de faibles dimensions ce qui facilite leur expulsion sans dommage. Cependant, Albala et al. [48] ont rapporté 40 observations de calculs contenant des sulfamides. Le N-acétyl-sulfaméthoxazole était le constituant le plus fréquent de ces lithiases, mais la N-acétyl-sulfadiazine et le N-acétyl-sulfisoxazole ont également été retrouvés dans quelques cas.

À ces observations s'ajoutent quelques cas publiés de calculs induits par la sulfasalazine chez des patients traités au long cours par ce produit pour polyarthrite rhumatoïde évolutive ou colite ulcéreuse. [49]

La prévention de ces complications repose sur la prise en compte des facteurs de risque qui doit conduire à répartir les doses sur le nycthémère et accompagner le traitement par sulfamides d'une cure de diurèse alcaline suffisante pour améliorer la solubilité des médicaments.

Calculs contenant de la silice opaline

Les calculs contenant de la silice opaline peuvent apparaître chez des patients traités au long cours par des pansements digestifs anti acides à base de trisilicate de magnésium. [50, 51] Une trentaine de cas ont été rapportés dans la littérature. Après une première observation publiée en 1993 [52], Daudon et Junger ont recensé les calculs chez des enfants recevant des épaississants à bases de silice colloïdale dans le lait du biberon pour prévenir le reflux gastro-œsophagien. [5]

Les calculs contenant de la silice opaline se développent généralement chez les patients recevant de fortes doses quotidiennes de médicaments contenant de la silice pendant de longues périodes. La forme la plus commune est le trisilicate de magnésium qui est présent dans un grand nombre de traitements antiacides.

Les facteurs prédisposant à la formation de tels calculs sont un pH urinaire peu acide, une protéinurie, voire des troubles de l'acidification qui ont été mis en évidence chez plusieurs enfants. Il semblerait par ailleurs exister une relation entre silice et protéines, comme un facteur important de la précipitation du médicament.

Amino-4-quinoléines

La glafénine, un puissant antalgique utilisé principalement en France depuis les années 1960, a été rendue responsable de plusieurs cas de lithiases rénales et d'insuffisances rénales jusqu'à son retrait du marché en 1992. [53] Les calculs étaient principalement constitués d'acide glafénique libre entourant des calculs préformés. Le principal métabolite urinaire de la glafénine, l'acide glafénique glycuronoconjugué est un composé très soluble. La déconjugaison chimique ou enzymatique de ce métabolite augmente la concentration urinaire de l'acide glafénique libre peu soluble qui précipite avec l'albumine à laquelle il se lie facilement.

Les calculs affectaient essentiellement des femmes, dont plus de 90% présentaient une infection chronique ou récidivante des voies urinaire par un E. Coli ou un germe uréasique du genre Protéus. En raison de leur contenu protéique, les calculs induits par la glafénine étaient radiotransparents ce qui rendait plus difficile le diagnostic radiologique. D'autres cas de calculs dus aux amino-4-quinoléines ont été rapportés de manière occasionnelle. [54]

Allopurinol

En tant qu'inhibiteur de la xanthine-déshydrogénase, l'allopurinol est largement utilisé pour le traitement de l'hyperuricémie. L'allopurinol et son métabolite actif faiblement soluble, l'oxypurinol, sont excrétés dans les urines. La survenue de lithiases induites par l'allopurinol est très rare. Les cas rapportés concernent presque exclusivement des patients atteints de syndrome de Lesch-Nyhan. Dans ce syndrome résultant d'un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase, l'hyperuricémie représente une des cibles du traitement médicamenteux. L'emballement de la synthèse purique de novo conduit, sous allopurinol, à l'accumulation de grandes quantités d'hypoxanthine et de xanthine qui sont sécrétées par le rein. La faible solubilité de la xanthine et de l'oxypurinol est à l'origine de calculs multirécidivants qui contiennent un mélange de ces deux substances. Les calculs s'observent essentiellement en cas de posologie élevée d'allopurinol. Il convient donc de réaliser une hyperdiurèse alcaline et d'ajuster la dose d'allopurinol à la dose quotidienne minimale permettant de contrôler l'uricémie ce qui est souvent obtenu pour des doses inférieures à 300 mg/j.

Agents antibactériens

Des lithiases rénales ont été rapportées chez des patients traités par quinolones telles que la fluméquine [55], l'acide oxolinique [56, 57] ou la ciprofloxacine. [58] La présence de cristaux dans les reins et dans les urines soit asymptomatique, soit s'accompagnant d'une insuffisance rénale modérée et réversible a été rapportée. Cette précipitation cristalline pourrait provoquer une réaction inflammatoire à corps étranger et une néphrite interstitielle. Les cristaux ainsi générés sont quasi insolubles à pH neutre ou alcalin (pH 7,4). Les cristaux sont essentiellement composés de ciprofloxacine sous forme inchangée et de sel de magnésium. Le même phénomène existe pour la norfloxacine et la tosufloxacine. [58, 59] Il convient donc, pour éviter ce type d'accident, d'éviter les fortes doses unitaires, d'assurer une bonne hydratation et de maintenir les urines à un pH non alcalin, en dessous de 6,8.

D'autres antibiotiques ont été mis en cause: les pénicillines telles que l'amoxicilline [60] (Fig. 5 et 6), la ceftriaxone principalement chez les enfants, [61] la phénazopyridine. [62] Les facteurs favorisant de telles lithiases sont un faible débit urinaire, des posologies élevées et un pH urinaire faible.

Guaifénésine et éphédrine

La guaifénésine est un expectorant largement détourné de son utilisation normale aux États-Unis pour ses propriétés stimulantes. Il a été récemment décrit comme une cause de lithiase médicamenteuse chez des patients en faisant une consommation abusive. [63, 64] L'éphédrine a également été rapportée comme la cause d'un calcul obstructif chez un jeune homme qui en consommait 1 à 3 g/j à visée stimulative.

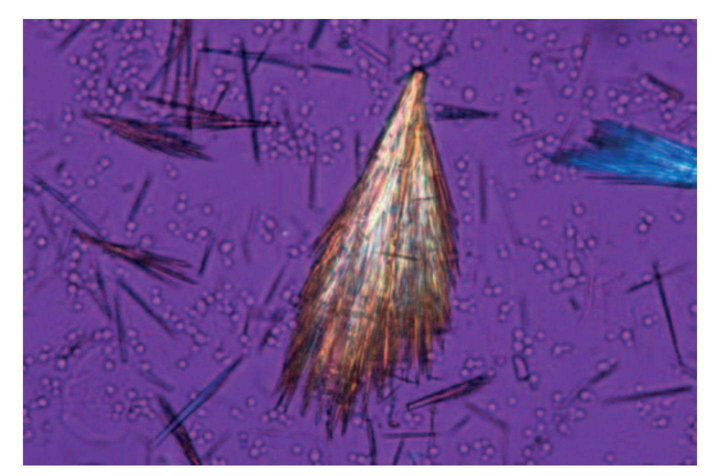


Figure 5. Cristaux d'amoxicilline.



Figure 6. Calcul d'amoxicilline.

Autres médicaments

Deux autres traitements, la primidone et le méthotrexate ont été décrits comme la cause d'insuffisance rénale due à une cristallisation massive dans les tubes rénaux. [65, 66] En raison de la faible solubilité de ces drogues et de leur haut degré d'excrétion urinaire, ils ont été responsables d'insuffisances rénales aiguës secondaires à un surdosage. Cette complication est prévenue par le maintien d'une diurèse importante ainsi qu'une alcalinisation.

■ Calculs induits par les effets métaboliques des médicaments

Les lithiases iatrogènes peuvent également résulter des effets métaboliques des médicaments administrés. Selon la voie métabolique concernée, il peut s'agir de calculs radio-opaques contenant du calcium ou de calculs radiotransparents contenant de l'acide urique. Les médicaments impliqués sont rapportés dans le Tableau 6.

Calculs contenant du calcium

Suppléments vitaminocalciques

Les suppléments calciques, tout particulièrement quand ils sont associés à de la vitamine D, peuvent être responsables d'une hypercalciurie et de la formation de lithiases, essentiellement chez les patients ayant une hypercalciurie sous-jacente. [67] Afin de prévenir la survenue de telles lithiases, l'excrétion urinaire de calcium devrait être déterminée avant l'instauration du traitement et vérifiée régulièrement. La calciurie devrait être maintenue inférieure à 3 mmol/l et/ou le rapport calcium/créatinine urinaire inférieur à 0,5 mmol/mmol.

Une forme particulière de lithiases oxalocalciques induites par la vitamine D et les suppléments calciques a été rapportée chez les patients traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale. [68] Les calculs étaient composés de whewellite avec une proportion

Tableau 6.
Médicaments inducteurs de calculs métaboliques et composition habituelle des calculs.

Médicament ou famille	Composition des calculs
A/ Calculs radio-opaques	
Suppléments en calcium/vitamine D	
• Chez des sujets à fonction rénale normale	Mélanges d'oxalate et de phosphates de calcium
• Chez des patients en insuffisance rénale terminale	Whewellite mélangée à des protéines
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique • Acétazolamide • Méthazolamide • Dorzolamide • Dichlorphénamide • Topiramate	Phosphates de calcium avec ou sans oxalates de calcium
Piridoxilate	Whewellite et oxalate de calcium trihydraté
Furosémide	Oxalate de calcium ou mélange d'oxalate et de phosphate de calcium
Médicaments contenant des carbonates ou des bicarbonates (posologies élevées)	Calcite mélangée à des phosphates de calcium
Corticostéroïdes	Mélanges d'oxalates et de phosphate de calcium
Acide ascorbique	Oxalate de calcium
Oxalate de naftidrofuryl	Oxalate de calcium, principalement Whewellite
Nimésulide	Oxalates de calcium
Antibiotiques (traitements au long cours)	Oxalates de calcium
Médicaments alcalinisants : bicarbonate de sodium ou potassium, autres carbonates	Phosphates de calcium
B/ Calculs radiotransparents	
Hydroxyde d'aluminium	Urate d'aluminium magnésium et potassium
Laxatifs	Urate d'ammonium ± acide urique ± oxalates de calcium
Médicaments uricosuriques	Acide urique
Allopurinol	Xanthine (+ oxypurinol)
Médicaments alcalinisants	Urate de sodium, urate de sodium et potassium, urate de potassium, urate d'ammonium, etc.
Médicaments acidifiants : chlorure d'ammonium, acide phosphorique	Acide urique

élevée de protéines. Le mécanisme lithogène proposé est le suivant: chez les patients insuffisants rénaux terminaux avec une diurèse résiduelle, la concentration urinaire d'oxalate et de protéines est élevée au niveau des néphrons fonctionnels. Lorsque la charge filtrée en calcium augmente, du fait des suppléments en calcium et en vitamine D, la concentration urinaire du calcium habituellement très basse peut s'élever au-dessus de 1 mmol/l conduisant à une sursaturation excessive en oxalate de calcium. Il s'ensuit une cristallisation de whewellite mélangée aux protéines également présentes en excès dans les néphrons.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

L'acétazolamide est largement utilisé dans le traitement du glaucome et pour ses propriétés anticonvulsivantes dans le traitement de l'épilepsie. [69] En tant qu'inhibiteur de l'anhydrase carbonique, l'acétazolamide agit au niveau du tubule proximal, bloquant la réabsorption des bicarbonates parallèlement à l'inhibition de l'excrétion d'ions hydrogène. Il en résulte une acidose intracellulaire qui augmente l'absorption tubulaire des ions citrate ce qui provoque une hypocitraturie. Des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tels que l'acétazolamide et ses analogues, méthazolamide, dorzolamide et diclofénamide sont responsables fréquemment de la formation de lithiases. L'incidence estimée approche les 10 % des patients traités.

La carbonate apatite est le composant principal des calculs formés chez les patients traités par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'existence d'une hypercalciurie associée constitue un facteur lithogène aggravant. L'administration locale des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique en ophtalmologie permet de réduire l'incidence de ce type de complications.

De nouvelles drogues anticonvulsivantes telles que le topiramate et le zonisamide ont des propriétés inhibitrices de l'anhydrase carbonique et peuvent aussi induire la formation de calculs phosphocalciques. [70]

Piridoxilate

Le piridoxilate, combinaison équimolaire de glycoxylate et pyridoxine était largement utilisé dans les années 1970-1980 pour ses propriétés vasodilatatrices artérielles dans le traitement des artérites et de l'angor. Une centaine de cas de lithiases ont été rapportés chez des patients traités au long cours par ce médicament qui provoquerait une hyperoxalurie et une cristallisation particulière d'oxalate de calcium trihydraté. Le médicament a été retiré du marché en 1992.

Furosémide

Contrairement aux diurétiques thiazidiques qui diminuent l'excrétion urinaire de calcium, le furosémide induit une hypercalciurie. Plusieurs cas de lithiases induites par le furosémide et de néphrocalcinose ont été rapportés chez des nouveau-nés prématurés recevant un traitement au long cours par furosémide pour des pathologies cardiorespiratoires congénitales. Les calculs étaient composés d'oxalate de calcium ou d'un mélange oxalophosphocalcique. Une néphrocalcinose médullaire a été rapportée chez 18 jeunes femmes consommant au long cours de fortes doses de furosémide pour maigrir. [71] L'incidence de ces complications reste faible en raison notamment de l'hyperdiurèse concomitante à l'hypercalciurie.

Une excrétion excessive de calcium n'est probablement pas le seul mécanisme lithogène du traitement par furosémide. L'alcalose métabolique hypokaliémique (l'hypokaliémie induit secondairement une hypocitraturie) et le déficit chloré associés

à un pH urinaire élevé sont fréquemment trouvés, ce qui ressemble aux conditions métaboliques du syndrome de Bartter lui-même associé à la formation de calculs calciques.

Antibactériens

Des traitements antibiotiques au long cours peuvent altérer la composition microbienne du tube digestif et en particulier détruire la flore commensale qui est responsable de la dégradation des ions oxalate dans le tube digestif (*Oxalobacter formigenes*). Dans ce cas, la proportion d'ions oxalate absorbés augmente et est ensuite excrétée dans les urines, responsable d'une hyperoxalurie. Ceci pourrait expliquer la fréquence des lithiases oxalocalciques chez les patients atteints de mucoviscidose. [72] Un tel mécanisme a également été suggéré comme un facteur favorisant les lithiases oxalocalciques chez des patients qui présentent des calculs calciques idiopathiques récidivants.

Substances alcalinisantes

Une alcalinisation excessive par sels de bicarbonate peut induire une cristallisation massive de phosphate de calcium et la formation de calculs. Cette situation peut se rencontrer chez des patients traités pour une cystinurie ou une lithiase urique surtout si le débit urinaire est insuffisant.

Autres médicaments

D'autres médicaments, corticostéroïdes, oxalate de naftidrofuryl, phénytoïne ont été incriminés dans la formation de calculs de composition métabolique. L'acide ascorbique, précurseur endogène de l'oxalate, est un agent potentiellement lithogène mais les preuves de son implication dans la lithiase restent discutées.

Calculs radiotransparents

Médicaments contenant de l'aluminium

De nombreuses préparations contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium sont utilisées comme pansement digestif. Absorbés au long cours et à fortes doses, ils peuvent induire une hypophosphorémie, une hypercalciurie, une ostéopénie mais rarement une lithiase rénale. L'hydroxyde d'aluminium a été longtemps utilisé afin de complexer le phosphate intestinal et de réduire l'hyperphosphorémie des patients insuffisants rénaux. À cette époque Daudon et al. ont observé 13 cas de lithiases rénales chez ce type de patients. [68] Les calculs étaient composés d'un urate complexe d'aluminium, de magnésium et de potassium, mélangé à des protéines et souvent à de l'oxalate de calcium.

Laxatifs

L'usage abusif de laxatifs peut conduire à la formation de calculs radiotransparents faits d'urate d'ammonium. Le mécanisme est le suivant: la diarrhée chronique induite par les laxatifs est responsable d'une perte de bicarbonate de sodium, de potassium, de phosphate et de magnésium. L'apport de protéines animales et de protéines lactées est souvent faible chez ces sujets souvent anorexiques, ce qui contribue à une excrétion urinaire de phosphate basse. Ainsi, l'élimination de la charge acide s'effectue principalement via l'augmentation de l'ammoniogenèse. Les concentrations urinaires élevées en ammonium associées à une concentration élevée d'acide urique conduisent à la formation de calculs d'urate d'ammonium quand le pH est supérieur à 6. Cette situation est donc différente de la lithiase urique « classique », favorisée par un pH urinaire acide.

Médicaments uricosuriques

Les traitements uricosuriques tels que la benziodarone, la benzbromarone ou l'acide tiénilique sont utilisés afin de réduire l'hyperuricémie en augmentant l'excrétion urinaire d'acide urique. De ce fait, il existe un risque de formation de lithiases d'acide urique tout particulièrement chez les patients avec une histoire de goutte ou d'hyperuricosurie. [73-75] D'autres médicaments ayant des propriétés uricosuriques peuvent également induire des lithiases d'acide urique et/ou une insuffisance rénale aiguë en raison de dépôts massifs d'acide urique dans les reins. Pour éviter de telles complications, les traitements uricosuriques doivent être utilisés en association avec une hydratation abondante et une alcalinisation des urines.

Médicaments modifiant le pH urinaire

L'acidification urinaire par le chlorure d'ammonium ou l'acide phosphorique (indiquée par exemple dans les infections urinaires récidivantes avec struvite) peut provoquer la formation de calculs d'acide urique quand le pH est maintenu inférieur à 5,2. [47] A contrario, les traitements alcalinisants prescrits afin de dissoudre les ca.lculs d'acide urique sont parfois responsable de dépôts d'urates insolubles. Ces dépôts peuvent être la conséquence d'une faible diurèse et de concentrations élevées en potassium, sodium ou autre cation chez des patients chez lesquels les calculs d'acide urique se forment en raison d'une hyperuricosurie plutôt que par hyperacidité urinaire permanente. Une majoration de la diurèse ainsi qu'une diminution des apports sodés sont des mesures utiles afin de prévenir les effets adverses des traitements alcalinisants.

■ Conclusion

Les lithiases induites par les médicaments, même si elles ne représentent que 1 à 2 % des calculs rénaux, doivent faire l'objet d'une attention toute particulière dans la mesure où elles sont souvent prévisibles et évitables. Ces dernières années, les traitements utilisés chez les patients VIH positifs, l'indinavir et la sulfadiazine, sont devenus la cause la plus fréquente des lithiases induites par les médicaments. Parallèlement, d'autres substances peu solubles et largement excrétées dans les urines peuvent induire des lithiases et la spectrométrie infrarouge est l'une des méthodes les plus efficaces pour le diagnostic de ce type de calculs en raison de leur spectre spécifique. Cependant, les calculs induits par les effets métaboliques des médicaments ne peuvent être identifiés ainsi et leur incidence est probablement sous-estimée. L'apparition de lithiases induites par les médicaments complique le plus souvent des traitements à posologie élevée et au long cours, mais il existe également des facteurs de risque individuels en rapport ave le pH urinaire et l'abondance de la diurèse qui constituent les bases de la prévention de tels calculs.

> **“ *Points forts***
>
> • Les calculs induits par les médicaments représentent 1 à 2 % de tous les calculs rénaux. Ils constituent un groupe de calculs évitables le plus souvent à condition de prendre quelques précautions adaptées à la nature du traitement.
> • Indinavir, sulfadiazine et triamtérène sont actuellement les principales causes de calculs composés de médicaments.
> • Une analyse par des méthodes physiques comme la spectrophotométrie infrarouge en permet l'identification.
> • Les calculs métaboliques induits par les effets des médicaments sont moins faciles à identifier et probablement sous-estimés. Les supplémentations vitaminocalciques ainsi que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont tout particulièrement en cause.
> • La prévention de ce type de calculs repose sur la connaissance des caractéristiques de solubilité de chaque médicament et sur la surveillance rapprochée des patients traités au long cours en particulier ceux ayant des antécédents connus.



■ Références

[1] Ettinger B, Oldroyd NO, Sorgel F. Triamterene nephrolithiasis. *JAMA* 1980;**244**:2443-5.

[2] Asper R, Schmucki O. Critical aspects of urine and stone analysis. Appearance of iatrogenic urinary calculi. *Urol Int* 1986;**41**:334-42.

[3] Rapado A, Traba ML, Caycho C, Cifuentes-Delatte L. Drug-induced renal stones: incidence, clinical expression and stone analysis. *Contrib Nephrol* 1987;**58**:25-9.

[4] Reveillaud RJ, Daudon M. Drug-induced urinary lithiasis. *Presse Med* 1983;**12**:2389-92.

[5] Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004;**64**:245-75.

[6] Boubaker K, Sudre P, Bally F, Vogel G, Meuwly JY, Glauser MP, et al. Changes in renal function associated with indinavir. *AIDS* 1998;**12**: F249-F254.

[7] Reiter WJ, Schon-Pernerstorfer H, Dorfinger K, Hofbauer J, Marberger M. Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed. *J Urol* 1999;**161**:1082-4.

[8] Saltel E, Angel JB, Futter NG, Walsh WG, O'Rourke K, Mahoney JE. Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. *J Urol* 2000;**164**:1895-7.

[9] Hermans BP, Materne R, Marot JC, Vandercam B, Van Beers BE, Van Cangh PJ. Indinavir calculi: diagnosis with magnetic resonance urography. *Eur Urol* 2000;**37**:634-5.

[10] Kopp JB, Miller KD, Mican JA, Feuerstein IM, Vaughan E, Baker C, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997;**127**:119-25.

[11] Hermieu J, Prevot M, Ravery V, Sauty L, Moulinier F, Delmas V, et al. Urolithiasis and the protease inhibitor indinavir. *Eur Urol* 1999;**35**: 239-41.

[12] Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Meibohm A, Condra JH, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med* 2000;**133**:35-9.

[13] Gentle DL, Stoller ML, Jarrett TW, Ward JF, Geib KS, Wood AF. Protease inhibitor-induced urolithiasis. *Urology* 1997;**50**:508-11.

[14] Sundaram CP, Saltzman B. Urolithiasis associated with protease inhibitors. *J Endourol* 1999;**13**:309-12.

[15] Kohan AD, Armenakas NA, Fracchia JA. Indinavir urolithiasis: an emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. *J Urol* 1999;**161**:1765-8.

[16] Blake SP, Mc Nicholas MM, Raptopoulos V. Nonopaque crystal deposition causing ureteric obstruction in patients with HIV undergoing indinavir therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1998;**171**:717-20.

[17] Schwartz BF, Schenkman N, Armenakas NA, Stoller ML. Imaging characteristics of indinavir calculi. *J Urol* 1999;**161**:1085-7.

[18] Van Glabeke E, Conort P, Chartier-Kastler E, Desrez G, Boyer C, Richard F. Treatment of complicated renal colic in patients treated with indinavir: value of double J stents. *Prog Urol* 1999;**9**:470-3.

[19] Martinez E, Leguizamon M, Mallolas J, Miro JM, Gatell JM. Influence of environmental temperature on incidence of indinavir-related nephrolithiasis. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:422-5.

[20] Bach MC, Godofsky EW. Indinavir nephrolithiasis in warm climates. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;**14**:296-7.

[21] Tashima KT, Horowitz JD, Rosen S. Indinavir nephropathy. *N Engl J Med* 1997;**336**:138-40.

[22] van Rossum AM, Dieleman JP, Fraaij PL, Cransberg K, Hartwig NG, Gyssens IC, et al. Indinavir-associated asymptomatic nephrolithiasis and renal cortex atrophy in two HIV-1 infected children. *AIDS* 2001; **15**:1745-7.

[23] Berns JS, Cohen RM, Silverman M, Turner J. Acute renal failure due to indinavir crystalluria and nephrolithiasis: report of two cases. *Am J Kidney Dis* 1997;**30**:558-60.

[24] Martinez F, Mommeja-Marin H, Estepa-Maurice L, Beaufils H, Bochet M, Daudon M, et al. Indinavir crystal deposits associated with tubulointerstitial nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;**13**: 750-3.

[25] Sarcletti M, Petter A, Romani N, Lhotta K, Konig P, Maier H, et al. Pyuria in patients treated with indinavir is associated with renal dysfunction. *Clin Nephrol* 2000;**54**:261-70.

[26] Perazella MA, Kashgarian M, Cooney E. Indinavir nephropathy in an AIDS patient with renal insufficiency and pyuria. *Clin Nephrol* 1998; **50**:194-6.

[27] Daudon M, Estepa L, Viard JP, Joly D, Jungers P. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997;**349**: 1294-5.

[28] Yeh KC, Deutsch PJ, Haddix H, Hesney M, Hoagland V, Ju WD, et al. Single-dose pharmacokinetics of indinavir and the effect of food. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:332-8.

[29] Engeler DS, John H, Rentsch KM, Ruef C, Oertle D, Suter S. Nelfinavir urinary stones. *J Urol* 2002;**167**:1384-5.

[30] Maurice-Estepa L, Daudon M, Katlama C, Jouanneau C, Sazdovitch V, Lacour B, et al. Identification of crystals in kidneys of AIDS patients treated with foscarnet. *Am J Kidney Dis* 1998;**32**:392-400.

[31] Trolliet P, Dijoud F, Cotte L, Cahen R, Francois B, Trepo C, et al. Crescentic glomerulonephritis and crystals within glomerular capillaries in an AIDS patient treated with foscarnet. *Am J Nephrol* 1995;**15**:256-9.

[32] Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med* 1988;**84**:1067-71.

[33] Bianchetti MG, Roduit C, Oetliker OH. Acyclovir-induced renal failure: course and risk factors. *Pediatr Nephrol* 1991;**5**:238-9.

[34] Becker BN, Fall P, Hall C, Milam D, Leonard J, Glick A, et al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1993;**22**:611-5.

[35] Fogazzi GB. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;**11**:379-87.

[36] Daudon M, Protat MF, Reveillaud RJ. Triamterene and renal calculi. *Nephrologie* 1982;**3**:119-23.

[37] Moesch C, Dumas JP, Leroux-Robert C. Urinary lithiasis due to triamterene. *Ann Urol (Paris)* 1990;**24**:17-20.

[38] Carey RA, Beg MM, McNally CF, Tannenbaum P. Triamterene and renal lithiasis: a review. *Clin Ther* 1984;**6**:302-9.

[39] Sorgel F, Ettinger B, Benet LZ. The true composition of kidney stones passed during triamterene therapy. *J Urol* 1985;**134**:871-3.

[40] Carr MC, Prien Jr. EL, Babayan RK. Triamterene nephrolithiasis: renewed attention is warranted. *J Urol* 1990;**144**:1339-40.

[41] Fairley KF, Birch DF, Haines I. Abnormal urinary sediment in patients on triamterene. *Lancet* 1983;**1**:421-2.

[42] Kau ST. Handling of triamterene by the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;**206**:701-9.

[43] Daudon M, Protat MF, Reveillaud RJ. Detection and diagnosis of drug induced lithiasis. *Ann Biol Clin (Paris)* 1983;**41**:239-49.

[44] Goadsby PJ, Donaghy AJ, Lloyd AR, Wakefield D. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and sulfadiazine-associated acute renal failure. *Ann Intern Med* 1987;**107**:783-4.

[45] Diaz F, Collazos J, Mayo J, Martinez E. Sulfadiazine-induced multiple urolithiasis and acute renal failure in a patient with AIDS and Toxoplasma encephalitis. *Ann Pharmacother* 1996;**30**:41-2.

[46] Marques LP, Madeira EP, Santos OR. Renal alterations induced by sulfadiazine therapy in an AIDS patients. *Clin Nephrol* 1994;**42**:68-9.

[47] Daudon M. Drug-induced urinary calculi in 1999. *Prog Urol* 1999;**9**: 1023-33.

[48] Albala DM, Prien Jr. EL, Galal HA. Urolithiasis as a hazard of sulfonamide therapy. *J Endourol* 1994;**8**:401-3.

[49] Erturk E, Casemento JB, Guertin KR, Kende AS. Bilateral acetylsulfapyridine nephrolithiasis associated with chronic sulfasalazine therapy. *J Urol* 1994;**151**:1605-6.

[50] Joekes AM, Rose GA, Sutor J. Multiple renal silica calculi. *BMJ* 1973; **1**:146-7.

[51] Medina JA, Rodriguez J, Santos M, Cifuentes Delatte L. Siliceous renal calculi in a man (11th case in the world). *Rev Clin Esp* 1978;**151**:411-3.

[52] Augusti M, Mikaelian JC, Monsaint H, Brin D, Daudon M. A silica urinary calculus secondary to the absorption of gelopectose in a child. *Prog Urol* 1993;**3**:812-5.

[53] Reveillaud RJ, Daudon M, Protat MF, Rymer M, Amar E, Pottier J. Renal pelvis stones made of glafenic acid in two patients under prolonged treatment with analgesics (author's transl). *Nephrologie* 1980;**1**:3-8.

[54] Moesch C, Rince M, Raby C, Leroux-Robert C. Identification of a metabolite of floctafenine in urinary calculi. *Ann Biol Clin (Paris)* 1987;**45**:546-50.

[55] Rince C, Daudon M, Moesch C, Rince M, Leroux-Robert C. Identification of flumequine in a urinary calculus. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;**25**:313-4.

[56] Cifuentes I, Bellanato J, Arquillue A, Lazaro J. Presence of oxolinic acid in a renal calculus. *Arch Esp Urol* 1986;**39**:369-73.

[57] Daudon M, Reveilland RJ, Laurence C, Guenel J. Drug-induced oxolinic acid crystalluria and nephrolithiasis. *Clin Nephrol* 1987; **28**:156.

[58] Chopra N, Fine PL, Price B, Atlas I. Bilateral hydronephrosis from ciprofloxacin induced crystalluria and stone formation. *J Urol* 2000; **164**:438.
[59] Nakano M, Ishihara S, Deguchi T, Kuriyama M, Kawada Y. Fluoroquinolone associated bladder stone. *J Urol* 1997;**157**:946.
[60] Daudon M, Estepa L. Drug induced lithiases. *Presse Med* 1998;**27**: 675-83.
[61] Cochat P, Cochat N, Jouvenet M, Floret D, Wright C, Martin X, et al. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; **5**:974-6.
[62] Mulvaney WP, Beck CW, Brown RR. Urinary phenazopyridine stones. A complication of therapy. *JAMA* 1972;**221**:1511-2.
[63] Pickens CL, Milliron AR, Fussner AL, Dversdall BC, Langenstroer P, Ferguson S, et al. Abuse of guaifenesin-containing medications generates an excess of a carboxylate salt of beta-(2-methoxyphenoxy)-lactic acid, a guaifenesin metabolite, and results in urolithiasis. *Urology* 1999;**54**:23-7.
[64] Assimos DG, Langenstroer P, Leinbach RF, Mandel NS, Stern JM, Holmes RP. Guaifenesin- and ephedrine-induced stones. *J Endourol* 1999;**13**:665-7.
[65] Sand TE, Jacobsen S. Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;**19**:453-6.
[66] Lehmann DF. Primidone crystalluria following overdose. A report of a case and an analysis of the literature. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1987;**2**:383-7.
[67] Pak CY, Sakhaee K, Hwang TI, Preminger GM, Harvey JA. Nephrolithiasis from calcium supplementation. *J Urol* 1987;**137**: 1212-3.
[68] Daudon M, Lacour B, Jungers P, Drueke T, Reveillaud RJ, Chevalier A, et al. Urolithiasis in patients with end stage renal failure. *J Urol* 1992; **147**:977-80.
[69] Kass MA, Kolker AE, Gordon M, Goldberg I, Gieser DK, Krupin T, et al. Acetazolamide and urolithiasis. *Ophthalmology* 1981;**88**:261-5.
[70] Takhar J, Manchanda R. Nephrolithiasis on topiramate therapy. *Can J Psychiatry* 2000;**45**:491-3.
[71] Kim YG, Kim B, Kim MK, Chung SJ, Han HJ, Ryu JA, et al. Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**:2303-9.
[72] Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, Tenbrock K, Bromme S, Rietschel E, et al. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria. *Lancet* 1998;**352**:1026-9.
[73] McLain DA, Garriga FJ, Kantor OS. Adverse reactions associated with ticrynafen use. *JAMA* 1980;**243**:763-4.
[74] Matzkies F. Effects and side effects of benzbromaron in the initial treatment of hyperuricemia and gout. Results of a field study on 3899 patients. *Fortschr Med* 1978;**96**:1619-21.
[75] Navas P, Grasset D. Anuria due to bilateral ureteral uric acid lithiasis during a treatment with Amplivix. *J Urol Nephrol (Paris)* 1973;**79**(12Pt2):466-9.

A. Servais (aude.servais@nck.ap-hop-paris.fr).
Service de néphrologie adultes, Hôpital Necker, Université Paris V, 161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

M. Daudon.
Service de biochimie A, Hôpital Necker, Université Paris V, 161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

B. Knebelman.
Service de néphrologie adultes, Hôpital Necker, Université Paris V, 161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Servais A., Daudon M., Knebelman B. Lithiases médicamenteuses. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-104-A-26, 2006.



Manifestations cliniques de la lithiase urinaire

J.-P. Calestroupat, T. Djelouat, P. Costa

La lithiase urinaire occupe une place importante dans la pratique urologique quotidienne. Elle affecte environ 10 % de la population française. L'histoire de la lithiase urinaire est probablement aussi vieille que celle de l'humanité. C'est au XVIe siècle qu'Ambroise Paré, père de la chirurgie, apporte par ses recherches et ses écrits un progrès considérable dans le traitement de la lithiase urinaire. En Europe, jusqu'à la fin du XIXe siècle, la lithiase urinaire était essentiellement vésicale. Avec l'apparition de l'industrialisation du XIXe siècle, la localisation des calculs dans l'arbre urinaire, leur nature chimique, l'âge de survenue de la lithiase et la fréquence de la maladie lithiasique ont considérablement évolué. Actuellement, les calculs vésicaux sont devenus plus rares, laissant place aux localisations rénales et urétérales ; ils sont de nature oxalocalcique dans près de 86 % des cas et concernent environ deux hommes pour une femme entre 20 et 60 ans. Le calcul urinaire est bien souvent peu ou pas symptomatique. La triade classique douleur, hématurie et bactériurie représente les manifestations cliniques les plus fréquentes, mais le calcul peut également se manifester de façon aiguë lors d'une colique néphrétique. Dans ce cas, la fièvre, l'anurie et le caractère hyperalgique sont des signes de gravité. La présentation clinique est variable selon le siège du calcul. Enfin, la lithiase urinaire peut survenir dans des circonstances constitutionnelles ou acquises avec une symptomatologie particulière.

Mots clés : Lithiase urinaire ; Calcul ; Colique néphrétique ; Hématurie ; Infection urinaire

Plan

Épidémiologie - Définition

La lithiase urinaire est une maladie qui se traduit par des calculs de l'appareil urinaire. Lithiase et calculs ne sont donc pas synonymes.

De multiples écrits, de l'Antiquité au Moyen-Âge, attestent de la fréquence de la lithiase. L'épidémiologie des calculs s'est modifiée avec le temps selon l'évolution des sociétés, le développement industriel et les habitudes alimentaires.

Autrefois, jusqu'au XIXe siècle, la lithiase urinaire était urique et phosphatique et de siège vésical ; elle touchait l'enfant de sexe masculin dans 95 % des cas [1]. Depuis 30 ans, il existe une augmentation constante de la maladie lithiasique oxalocalcique dans les pays industrialisés ; elle est de siège rénal et urétéral à l'origine des épisodes de colique néphrétique aiguë.

En Europe, la prévalence de la lithiase est environ de 10 à 15 %, l'incidence est de 30/100 000 habitants et par an [2] ; les hommes sont plus souvent concernés que les femmes, avec un sex-ratio homme/femme entre 1,5 et 2 [2-4].

Actuellement, la lithiase touche l'adulte entre 20 et 60 ans sans véritable pic de fréquence [5] ; les récidives sont fréquentes avec un taux estimé à 50 % à 5 ans et une expulsion spontanée de 65 à 70 % [2]. Le risque de récidive semble d'autant plus fort qu'il existe des antécédents familiaux de lithiase et que celle-ci a débuté plus précocement [6].

Il existe des facteurs de risque environnementaux : la formation de calculs est plus fréquente dans les régions arides, tropicales et montagneuses. Les manifestations cliniques dans l'hémisphère Nord sont essentiellement observées l'été, durant la saison chaude en raison d'une augmentation de la production de 1,25-dihydrocalciférol D_3 et d'une fréquente déshydratation [7].

Le risque de maladie lithiasique est plus élevé chez les patients présentant un indice de masse corporelle important [8, 9]. Le rôle de l'hyperhydratation est controversé ; le bénéfice d'un apport hydrique important a longtemps été reconnu dans la prévention de la maladie lithiasique ; une étude prospective randomisée a conclu que le risque de récidive lithiasique, en cas de calcul calcique idiopathique, était moins important dans le groupe témoin qui n'avait pas de recommandation d'hydratation importante [10].

En France, la colique néphrétique aiguë représente 1 à 2 % des consultations aux urgences ; 20 000 patients sont hospitalisés ou opérés pour calcul chaque année.

■ Manifestations cliniques de la lithiase urinaire non compliquée

Ce sont les signes cliniques en rapport avec un calcul qui n'est pas engagé dans la voie excrétrice ou qui n'est pas responsable d'infection. Le calcul est bien souvent asymptomatique, il peut être responsable de douleur, d'hématurie, de leucocyturie ou de bactériurie. Il n'existe aucune corrélation entre la taille d'un calcul et son retentissement ; ainsi un calcul de même taille peut entraîner une crise de colique néphrétique nécessitant un traitement en urgence, ou aboutir à la destruction du rein à bas bruit après des mois d'obstruction asymptomatique.

Latence clinique

La prévalence de la lithiase est de 10 à 15 %, celle des calculs asymptomatiques, les plus fréquents, représente 7 à 8 % [11]. Le risque pour un calcul asymptomatique de devenir symptomatique est de 50 % à 5 ans [11] ; les facteurs de risque sont : la taille du calcul supérieure à 6 mm et l'existence de calculs multiples, plus de deux.

L'expulsion spontanée d'un calcul accompagne généralement une colique néphrétique (pour 80 % des calculs de moins de 6 mm) ; à l'inverse, il est exceptionnel qu'un calcul latent s'évacue spontanément.

Douleur

La présence d'un calcul dans les voies excrétrices peut être à l'origine de douleur, même en l'absence d'obstruction. Il s'agit souvent de douleur atypique, sourde, peu intense, d'évolution chronique et isolée siégeant dans l'angle costolombaire ou le flanc, correspondant à de petits calculs caliciels. Dans ce cas, il semble exister une obstruction a minima ou intermittente associée à des phénomènes inflammatoires locaux.

Les calculs rénaux, notamment pyéliques, peuvent être à l'origine de douleurs irradiées isolées, dans les organes génitaux externes, la région ombilicale sans douleur lombaire associée. L'enclavement intermittent de ces calculs dans la jonction pyélo-urétérale peut être à l'origine d'authentique crise de colique néphrétique.

Les calculs de l'uretère lombaire peuvent s'accompagner de douleur irradiée isolée dans la bourse ou la grande lèvre ipsilatérale. Quant à ceux de l'uretère distal, ils s'accompagnent fréquemment de signes d'irritation vésicale, notamment de pollakiurie, d'autant plus marqués que le calcul est près du méat urétéral, et de douleur dans le gland.

Hématurie

Un calcul peut être responsable d'hématurie, microscopique ou parfois macroscopique, par irritation mécanique de la voie excrétrice. Cette hématurie peut être unique ou récidivante, isolée ou associée à des douleurs, à des signes urinaires ou d'infection.

Il s'agit classiquement d'une hématurie d'effort survenant en fin de journée ; la présence de caillots filiformes oriente vers le haut appareil. Mais il faut retenir que les calculs sont rarement responsables d'hématurie macroscopique et que tout calcul s'accompagnant d'une hématurie macroscopique doit faire pratiquer un bilan comprenant un uroscanner et une cystoscopie.

Bactériurie asymptomatique

Elle accompagne essentiellement les calculs caliciels pyéliques non obstructifs. Il faut évoquer le diagnostic de lithiase lorsque l'on découvre une bactériurie résistante au traitement habituel, surtout s'il s'agit de germes inhabituels ou multirésistants. Classiquement, il s'agit de calculs coralliformes associés à *Proteus*. L'ablation complète des calculs est indispensable car il est illusoire de vouloir stériliser médicalement les urines d'un patient lithiasique.

■ Manifestations cliniques de la lithiase urinaire compliquée

Conséquence de la migration de calcul, l'obstruction de la voie excrétrice peut être responsable de colique néphrétique plus ou moins compliquée, d'anurie mécanique, de destruction rénale par néphrite interstitielle et d'infection.

Les complications infectieuses des voies urinaires secondaires à la présence d'un calcul plus ou mois obstructif sont variables. Il peut s'agir d'une simple infection des urines ou bien d'une pyélonéphrite aiguë, voire d'une pyonéphrose ou d'un phlegmon périnéphrétique [12].

Colique néphrétique

La colique néphrétique représente la manifestation clinique la plus fréquente de la lithiase. Elle est responsable de 1 % à 2 % des passages dans les services d'accueil et d'urgence en France [13].

Il s'agit d'un syndrome douloureux lomboabdominal aigu résultant de la mise en tension brutale de la voie excrétrice du haut appareil urinaire en amont d'une obstruction quelle qu'en soit la cause.

Quatre-vingts à 90 % des coliques néphrétiques sont probablement en rapport avec un calcul. Dans ce cas, l'engagement du calcul dans la voie excrétrice : infundibulum d'une tige calicielle, jonction pyélo-urétérale, uretère et jonction urétérovésicale, est responsable de l'accès douloureux par obstruction aiguë de la voie excrétrice d'amont.

Physiopathologie de la colique néphrétique et bases du traitement

Le mécanisme de la colique néphrétique est bien connu depuis 1968, grâce aux travaux de Holmund [14] et Risholm [15].

Un calcul bloqué dans l'uretère exerce une force proportionnelle à sa taille vis-à-vis des parois de la voie excrétrice.

- Quand le calcul n'obstrue pas la lumière de l'uretère, il laisse filtrer l'urine et la force exercée sur la paroi urétérale est constante. Au bout de quelques heures, l'uretère subit une distension transversale libérant le calcul qui progresse dans les voies urinaires et peut, soit se bloquer en aval, soit être éliminé [16].
- Quand le calcul est obstructif, l'accumulation de l'urine en amont croît, et ceci crée une hyperpression.

Ainsi la douleur de la colique néphrétique traduit la mise en hyperpression des cavités rénales et de l'uretère proximal, alors que les segments distaux de l'uretère sont insensibles. Le seuil douloureux en fonction de l'hyperpression est variable entre les sujets [17].

L'hyperpression est le facteur le plus important pour l'apparition de dégâts rénaux [12]. Elle dépend de la compliance des cavités excrétrices et du débit urinaire.

L'augmentation brutale de pression, secondaire à l'obstruction urétérale aiguë, peut atteindre en quelques minutes les 100 cm d'eau et va ainsi stimuler la synthèse de prostaglandines (PG) par la médullaire rénale, ce qui engendre une augmentation du flux sanguin rénal et donc de la filtration glomérulaire par augmentation des résistances préglomérulaires. Ceci crée un effet diurétique. Cette augmentation de la diurèse accroît la pression intracavitaire. Pendant cette phase d'hyperpression initiale, il existe un reflux canaliculaire et une extravasation urinaire vers le tissu interstitiel et péripyélique [18].

Après cette phase survient une phase en plateau pendant laquelle la pression reste stable à ses valeurs maximales. Cette phase dure en moyenne 4 heures [12]. Passée cette phase, la pression va progressivement diminuer pour atteindre le niveau de pression basal (20 cm d'eau) dans un délai très variable d'un malade à l'autre (de quelques heures à plusieurs semaines) en raison d'une diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Ainsi lors de la crise douloureuse, la restriction hydrique permettrait, en réduisant la filtration glomérulaire, d'abaisser la pression dans la voie excrétrice et donc les phénomènes douloureux.

La douleur de colique néphrétique est secondaire à l'hyperpression aiguë intrapyélique causée par un calcul urétéral, éventuellement majorée par l'œdème de la muqueuse à son contact. Dans la phase initiale de l'obstruction, deux réactions physiologiques entretiennent la douleur en maintenant l'hyperpression :

- la première est une augmentation du péristaltisme de la voie excrétrice en amont de l'obstacle par le plexus sympathique D11-12 et L1-2. Ceci explique l'irradiation de la douleur selon le trajet de l'uretère avec un caractère paroxystique ;
- la seconde est une réaction homéostasique visant à maintenir la diurèse. Cette dernière réaction fait intervenir une sécrétion de PGE_2 [19-21]. L'augmentation de la pression pyélique est un stimulus de la sécrétion des PG qui majore le flux sanguin rénal, augmente la filtration glomérulaire et finalement contribue à maintenir ou augmenter la diurèse en amont de l'obstacle ainsi que dans la voie excrétrice controlatérale.

Cette sécrétion des PGE_2 inhiberait les effets de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), provoquée par la douleur. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) semblent agir pour l'essentiel par l'intermédiaire d'une inhibition de la sécrétion des PGE_2, ce qui provoque une diminution de la filtration glomérulaire et tend à empêcher la pression pyélique d'augmenter. Mais il existe vraisemblablement un effet antalgique propre.

Interrogatoire

Il recherche les antécédents familiaux de lithiase urinaire qui existent dans 3 à 10 % des cas (en dehors des calculs cystiniques ou uratiques) [12] et des antécédents personnels de crises identiques, de lithiase, d'hématurie d'effort...

Certains facteurs environnementaux favorisant la formation de calcul doivent être recherchés : notion de voyage récent et prolongé, activité sportive, apport hydrique limité, travail en ambiance surchauffée, séjour en pays chauds, immobilisation prolongée.

Les antécédents de maladies favorisant la survenue de calculs doivent être précisés : maladies avec manifestations osseuses (hyperparathyroïdie, maladie de Paget...), maladies digestives (rectocolite hémorragique, iléites, résections iléales), maladies urologiques (malformations, kystes rénaux, infections...).

Certains traitements peuvent être responsables de calculs métaboliques (chimiothérapie anticancéreuse et calcul d'urate ; vitamine D, calcium, furosémide et calculs calciques ; inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et calcul de phosphate de calcium) [12] ou de calculs médicamenteux, c'est le cas avec l'indinavir, antiprotéase utilisée dans le cadre des trithérapies prescrites dans la lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ainsi [22] que d'autres molécules (triamtérène, sulfamides, nitrofurantoïne...) [23]. L'interrogatoire précise également la date et le type de toutes les interventions urologiques ainsi que les habitudes alimentaires (quantité et nature des boissons, apport en produits laitiers, en protéines animales, en aliments riches en oxalate...).

Prodromes

La survenue de prodromes est rare. Il peut s'agir de minimes lombalgies unilatérales, d'une sensation de malaise général, de nausées, d'insomnie, d'une hématurie d'effort minime...

Maître symptôme : la douleur

Typiquement la colique néphrétique est à début brutal, survenant souvent la nuit ou au petit matin. D'intensité très violente, on qualifie typiquement la douleur de « frénétique ».

Elle siège classiquement dans la fosse lombaire et l'angle costovertébral le long du bord inférieur de la 12e côte. Il n'existe souvent pas de corrélation entre la topographie douloureuse et la localisation du calcul [12].

Elle irradie en avant ou dans la direction abdomino-inguinale (racine de la cuisse et organes génitaux externes), mais aussi à l'hypocondre, l'ombilic et peut diffuser à tout l'abdomen. La douleur peut aussi irradier dans la cuisse ou le périnée.

Il n'existe pas de facteurs déclenchants ou aggravants de la colique néphrétique [12].

Il n'existe pas de position antalgique, ce qui explique l'agitation du patient. La douleur peut s'installer progressivement, peut être brève, céder en quelques minutes ou quelques heures, atteindre un paroxysme, décroître et s'amplifier de nouveau. Elle peut également persister, créant un véritable état de mal néphrétique.

La disparition des crises peut être due à l'évolution naturelle de la colique néphrétique mais aussi à l'expulsion spontanée du calcul (dans 65 à 70 % des cas) [2]. Dans ce cas, la douleur cède brutalement et totalement et est associée à une crise polyurique. Mais la sédation de la douleur peut être due à une rupture de la voie excrétrice (rupture de fornix) par disparition de l'hyperpression avec extravasation plus ou moins importante de l'urine à travers la paroi de la voie excrétrice. Dans ce cas, les signes péritonéaux peuvent s'accentuer et une fièvre apparaît.

Signes associés

Des manifestations digestives, nausée, vomissement, ballonnement, arrêt du transit intestinal sont fréquemment associées à la douleur, notamment en cas de localisation lombaire du calcul. Le mécanisme de cette symptomatologie est une irritation péritonéale avec iléus réflexe pouvant poser un problème de diagnostic différentiel avec une pathologie digestive.

Il peut exister des signes pelviens urinaires (douleurs vésicales, douleurs mictionnelles, pollakiurie, impériosité, dysurie) témoignant de l'irritation du détrusor lorsque le calcul est dans la jonction vésico-urétérale ou dans l'urètre (dysurie), ou des signes pelviens rectaux avec ténesme rectal.

Il peut aussi exister d'autres signes : crampes des membres inférieurs, angoisse, sensation de malaise d'origine vagale.

Signes généraux

Il n'y a pas de fièvre dans la colique néphrétique simple. L'agitation est une manifestation classique et fréquente.

Le pouls peut être accéléré ou ralenti. La tension artérielle est normale ou basse par réflexe vagal à la douleur [24]. D'autres manifestations réflexes à la douleur peuvent exister : frissons, refroidissement des extrémités [25].

Signes physiques

L'abdomen est souple à la palpation (absence de défense), parfois météorisé en cas d'iléus réflexe. La palpation et la percussion du flanc sont sensibles [24]. Il existe une contracture des muscles lombaires [12]. La fosse lombaire est douloureuse, parfois tendue et sensible à la percussion.

Chez l'homme, le testicule est parfois rétracté et ascensionné mais non douloureux à la palpation. Les touchers pelviens sont normaux.

Signes de gravité

La colique néphrétique est une urgence qui peut être traitée en ambulatoire, sauf dans certains cas où l'hospitalisation avec drainage urgent des urines en amont du calcul s'impose. De ce fait, des signes de gravité de la colique néphrétique doivent être systématiquement recherchés.

Il s'agit de :

- la fièvre : elle traduit une infection du parenchyme rénal et des urines en amont du calcul, plus ou moins grave, pouvant aller jusqu'au choc septique avec défaillance cardiorespiratoire et troubles de la coagulation (coagulation intravasculaire disséminée) ;
- l'insuffisance rénale, voire l'anurie : elle peut traduire l'existence d'un calcul sur un rein unique anatomique ou fonctionnel, ou plus exceptionnellement un obstacle bilatéral ; elle peut également s'expliquer par une insuffisance rénale aiguë consécutive à un état de choc sur pyélonéphrite obstructive ;
- la colique néphrétique hyperalgique (état de mal néphrétique) : il s'agit de la persistance et/ou de la répétition des crises douloureuses malgré un traitement médical bien conduit (AINS, restriction hydrique). L'état de mal néphrétique peut être dû à la réalisation de l'urographie ou de l'urotomodensitométrie (uro-TDM) en phase douloureuse. Outre l'épuisement du patient par la douleur, le risque évolutif de l'état de mal néphrétique est la rupture de la voie excrétrice.

Signes péritonéaux : ils peuvent témoigner d'une rupture de fornix mais ils peuvent être dus à une affection digestive simulant une colique néphrétique.

Diagnostic différentiel

La colique néphrétique, surtout dans ses formes atypiques, peut simuler de nombreuses affections.

- Affections rénales : syndrome de la jonction pyélo-urétérale (20 % des coliques néphrétiques), pyélonéphrite aiguë, tumeurs rénales et des voies urinaires, infarctus rénal segmentaire ou total au cours duquel il existe initialement un tableau de colique néphrétique typique, puis une fébricule ou une hématurie viennent compléter le tableau ; la nécrose papillaire est classique mais rare, essentiellement chez le patient diabétique.
- Affections digestives : colique biliaire, appendicite aiguë, nécrose ischémique du côlon, occlusion digestive, colite, pancréatite aiguë, cholécystite aiguë, diverticulite, infarctus mésentérique.
- Affections génitales : torsion du cordon spermatique, torsion ovarienne, grossesse extra-utérine, salpingite...
- Affections vasculaires : fissuration d'un anévrisme de l'aorte abdominale.
- Affections neurologiques : sciatalgie, névralgie lomboabdominale ou iliolombaire, tabès.

Dans ces cas de doute diagnostique, un scanner hélicoïdal sans injection est indiqué en urgence pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'obstruction urétérale lithiasique ; dans ce dernier cas, une injection de produit de contraste peut être pratiquée à la recherche d'une cause urologique ou non.

En pratique

Le traitement de la crise de colique néphrétique associe une restriction hydrique (500 ml/24 h) à un AINS parentéral. Dès la sédation des douleurs, on recommande un traitement ambulatoire per os (AINS) avec une cure de diurèse (2 l/24 h). La prescription d'antalgiques ou d'antispasmodiques est au libre choix du praticien ou indiquée en cas de contre-indication aux anti-inflammatoires.

La diurèse doit être surveillée et les urines tamisées.

Les premiers examens à prescrire sont une bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie microscopique ou d'une infection urinaire (examen cytobactériologique des urines [ECBU] si bandelette positive), la mesure du pH urinaire, une créatinémie. Concernant l'imagerie, l'examen recommandé est actuellement le scanner spiralé sans injection mais dans la pratique, l'échographie rénale et un cliché d'abdomen sans préparation sont le plus souvent réalisés en première intention en raison de leur plus grande disponibilité.

L'urographie intraveineuse ou le scanner hélicoïdal injecté doit être réalisé à distance de la crise douloureuse (2 à 7 j).

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale aiguë (anurie)

L'anurie peut être expliquée par trois mécanismes : calcul sur rein unique (congénital ou fonctionnel) ou obstacle bilatéral, action réflexe d'un rein controlatéral dont la masse néphronique est réduite et l'anurie d'origine septique. Elle peut s'intégrer dans la symptomatologie de la colique néphrétique ou être la manifestation isolée de la lithiase. Elle est révélatrice dans 40 % des cas [26].

La lithiase est la 2e cause d'insuffisance rénale aiguë [12]. Il s'agit souvent de calcul d'acide urique [26].

Insuffisance rénale chronique

La lithiase est la cause la plus fréquente des pyélonéphrites chroniques et représente 30 % [27] des causes d'insuffisance rénale chronique, par néphrite interstitielle. Deux pour cent des patients lithiasiques ont une insuffisance rénale chronique [2]. Elle est la conséquence d'une obstruction prolongée. Son installation peut être silencieuse ou associée à des signes atypiques de la lithiase. Par ailleurs, il existe des lithiases à risque d'apparition d'insuffisance rénale chronique : âge jeune (< 15 ans), calculs actifs (cystinurie), calculs infectieux de struvite, acidose tubulaire, certaines maladies digestives et présence de facteurs aggravant la fonction rénale (infection, récidive, traitement inadapté, protéinurie...) [2].

Infection

En dehors des calculs infectieux de struvite, tout calcul peut être responsable ou entretenir une infection urinaire (8 % des calculs hormis ceux de struvite) [28]. Il peut s'agir d'infection des urines révélée par un ECBU. Cette infection est souvent récidivante. L'infection peut aussi être une pyélonéphrite aiguë qui peut exister sans obstruction de la voie excrétrice par le calcul.

Cependant, dans la pyélonéphrite lithiasique, l'obstruction est fréquente et représente un facteur de gravité. Elle est grave et met en jeu le pronostic vital en l'absence de traitement. Dans ces cas, la douleur lombaire est intense ; elle est constante et n'évolue plus par crise ; l'état général s'altère et la fièvre est classiquement oscillante. À l'examen, la fosse lombaire présente une défense ou une contracture ; elle est douloureuse à la percussion. L'évolution peut être rapidement défavorable en l'absence de prise en charge chirurgicale en urgence, surtout sur des terrains fragilisés, avec apparition d'une défaillance cardiorespiratoire et d'une hypothermie traduisant un choc septique. Ainsi devant tout tableau de colique néphrétique fébrile, une prise en charge médicochirurgicale s'impose en urgence.

L'évolution de la pyélonéphrite aiguë lithiasique est la septicémie puis le choc septique, l'abcès du rein et le phlegmon périnéphrétique, la pyonéphrose, la pyélonéphrite chronique ou xantogranulomateuse à bas bruit et la destruction rénale. Dans ces cas, le traitement doit toujours être médical (antibiothérapie, réanimation) et chirurgical (drainage des urines et ablation du calcul).

Manifestations cliniques de cas particuliers de lithiase

Composition du calcul

Calcul d'acide urique

La lithiase urique primitive, qu'elle soit pure ou mixte (c'est-à-dire associée à une lithiase oxalocalcique), représente 5 à 10 % de l'ensemble des lithiases observées dans les pays industrialisés. En France, l'acide urique est le composant principal d'environ 10 % des calculs observés chez l'homme et 5 % chez la femme [29]. La lithiase urique est électivement une lithiase du sujet âgé ; l'âge moyen des patients est supérieur à 50 ans ; au-delà de 70 ans, près du tiers des lithiases découvertes chez l'homme sont de nature urique.

Les facteurs favorisants de la lithiase urique primitive sont le sexe masculin, l'âge, le surpoids, un apport élevé en protéines animales et en purines ; elle peut survenir également en cas d'hyperuricémie primitive ou secondaire à un syndrome myéloprolifératif.

La lithiase urique se traduit typiquement par l'émission de calculs ou de sable de couleur orangée ou rougeâtre très caractéristique, avec à l'étude du sédiment urinaire des cristaux losangiques d'acide urique ; le pH urinaire est acide.

Dans d'autres cas, elle peut être à l'origine d'une hématurie microscopique ou bien rester totalement asymptomatique, et aboutir à la formation de volumineux calculs obstructifs, bilatéraux, parfois révélés par une anurie [30].

Calcul cystinique (Fig. 1)

La cystinurie est une maladie héréditaire autosomale récessive qui affecte les hommes et les femmes avec une égale fréquence. La lithiase cystinique se manifeste précocement à la puberté ; on retrouve des antécédents personnels ou familiaux de calculs itératifs ; l'atteinte peut être bilatérale [31]. Deux types de calculs peuvent être observés, les calculs de cystine lisses (*smooth*), les plus fréquents, résistants aux ondes de choc, et les calculs « rugueux » (*rough*) moins résistants [32].

Calcul d'infection

L'infection, lors d'une maladie lithiasique, est un facteur de risque de calcul et également un facteur de gravité [2].

La formation de ces calculs phospho-amoniaco-magnésiens, dits « de struvite » (Fig. 2), est favorisée par la présence d'urine alcaline causée par l'infection urinaire à germes uréasiques (*Proteus*, *Pseudomonas*, klebsielle...) qui augmente le pH urinaire et la concentration en ions ammonium. On note le rôle de *Proteus mirabilis,* responsable des calculs à struvite ou carbapatite [33]. Ce type de calcul concerne plus souvent le sexe féminin (2 fois plus fréquent chez la femme), notamment entre 20 et 35 ans. On le rencontre également chez l'enfant, plus fréquemment le garçon, ainsi que chez les patients neurologiques ou immobilisés. La symptomatologie est atypique : latence dans environ 25 % des cas, lombalgies, infections urinaires récidivantes pouvant évoluer vers la pyonéphrose et la néphrite interstitielle [34]. La présence de calculs comblant les cavités rénales (calcul coralliforme) (Fig. 3A, B) peut être totalement asymptomatique et entraîner une destruction progressive du parenchyme rénal.



Figure 1. Calculs de cystine.



Figure 2. Calculs de struvite.

Siège du calcul

Calculs vésicaux (Fig. 4)

Ils concernent principalement l'homme de plus de 50 ans et sont habituellement associés à une obstruction du bas appareil urinaire. Les causes classiques de cette stase urinaire à l'origine des calculs sont : une sténose de l'urètre, une hypertrophie de la prostate, un diverticule vésical et une vessie neurologique.

Les calculs vésicaux sont des calculs d'acide urique dans près de 50 % des cas [35]. Ils peuvent également être associés à une infection urinaire plus ou moins symptomatique, formant alors des calculs de struvite.

En cas de symptomatologie, les signes sont intermittents avec, au premier plan, la douleur à la miction, la dysurie avec miction en deux temps, l'hématurie terminale ou d'effort, la pollakiurie, des impériosités. Quelquefois, il s'agit d'une simple gêne sus-pubienne qui peut être aggravée par l'exercice physique.

La prise en charge doit nécessairement associer le traitement du calcul et de sa cause.

Calculs prostatiques

Il s'agit de calcifications des corps amylacés prostatiques. L'incidence est inconnue ; ces calculs sont habituellement retrouvés chez des patients de plus de 50 ans [36]. L'infection [37], l'irradiation pelvienne [38], la chirurgie transurétrale de prostate [39] et l'implantation d'un stent urétral [40] sont les facteurs de risque rapportés dans la littérature.

Ces calculs sont classiquement asymptomatiques, mais ils peuvent néanmoins être à l'origine d'une périnéalgie avec douleur lors de l'éjaculation ou bien d'hématurie terminale. Dans ces cas plutôt rares, il peut être proposé une ablation des calculs par résection transurétrale.

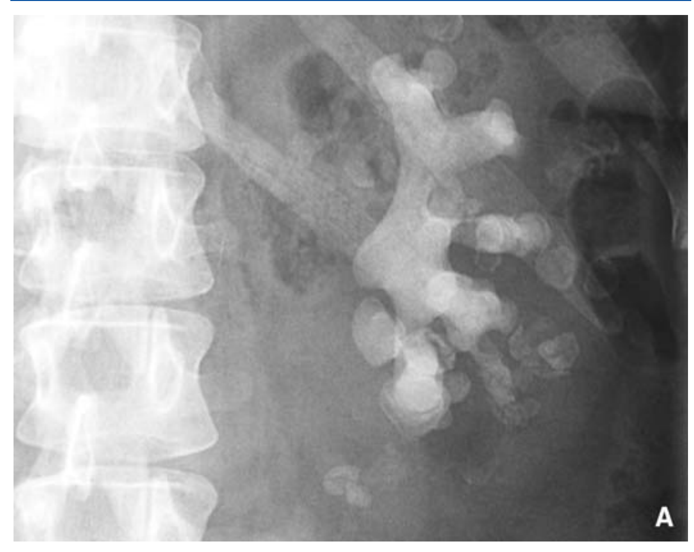




Figure 3. Calculs coralliformes.
A. Radiographie.
B. Vue peropératoire.



Figure 4. Calculs de vessie.

Calculs urétraux

Ils représentent moins de 2 % de l'ensemble des calculs urinaires dans le monde occidental, et touchent essentiellement l'homme [41]. Les calculs urétraux peuvent se former de novo en rapport avec une anomalie anatomique favorisant la stase, en amont d'une sténose, d'un diverticule urétral acquis ou congénital, d'une urétroplastie ; ils siègent principalement dans l'urètre postérieur. Chez la femme, ils sont souvent associés à un diverticule urétral ou une urétrocèle. Mais la majorité de ces calculs correspond à des migrations de calculs de la vessie ou du haut appareil urinaire. Ils peuvent être responsables de douleur urétrale ou périnéale aiguë, de dysurie, de gouttes retardataires postmictionnelles, voire de rétention aiguë d'urine. Lorsque le calcul siège au niveau de l'urètre postérieur, il peut être responsable de périnéalgie avec irradiation rectale, quelquefois perceptible au toucher rectal en cas de localisation antérieure ; le calcul peut être perçu à la palpation [36].

Calculs préputiaux

Ces calculs sont présents dans les pays en développement et surviennent chez des patients porteurs d'un phimosis avec une hygiène locale pauvre, dans un contexte socioéconomique défavorisé [42]. L'examen clinique retrouve un phimosis serré avec balanoposthite. Dans les formes évoluées, des ulcérations chroniques avec adénopathies inguinales réactionnelles ont été décrites ; dans ce cas, le diagnostic de carcinome de verge doit toujours être évoqué [43].

Lithiase et grossesse

L'incidence de la lithiase urinaire est la même chez la femme enceinte (0,03-0,4 %) [44]. Ces calculs se manifestent généralement au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse, par des douleurs lombaires ou une hématurie [45-47]. On évalue à 28 % le taux d'erreurs diagnostiques, dont les principales causes sont la topographie atypique de la douleur et la modification des rapports anatomiques, notamment avec l'appendice et le côlon [45]. Le diagnostic d'appendicite est porté par erreur dans 10 % des cas.

Bien que la plupart des calculs migrent spontanément et se compliquent rarement, la lithiase urinaire chez la femme enceinte est un facteur de prématurité dans 40 % des cas [47].

La lithiase chez la femme enceinte serait favorisée par :

- la dilatation urétéro-pyélo-calicielle liée en début de grossesse à la sécrétion de progestérone, et principalement à la compression extrinsèque de l'uretère, le plus souvent à droite en raison de la dextrorotation utérine, en fin de grossesse ;
- l'augmentation du flux plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire, ainsi que l'hypercalciurie liée à une hypoparathyroïdie et une augmentation du 1,25-dihydrocalciférol D_3.

Lithiase chez l'enfant

Elle est devenue rare dans les pays occidentaux. Son incidence exacte n'est pas connue. Elle est secondaire à une cause métabolique ou anatomique dans 45 à 90 % des cas [48]. Les garçons sont plus souvent concernés avec un sex-ratio à 2/1. La clinique est pauvre et non spécifique, avec une symptomatologie variable en fonction de l'âge de l'enfant. L'hématurie est au premier plan chez les enfants de moins de 6 ans (32 %), alors qu'après 11 ans, la douleur est le premier signe retrouvé (55 %) [49]. L'infection urinaire avec pyurie reste le contexte révélateur le plus fréquent en période néonatale. La voie excrétrice de l'enfant est très compliante. La lithotritie extracorporelle est le premier traitement à proposer, même en cas de calculs volumineux car les fragments s'éliminent facilement. Enfin, les calculs peuvent être découverts de façon fortuite lors d'un bilan de malformation ; dans la majorité des cas, il s'agit de calculs rénaux.

Lithiase chez le sujet âgé de plus de 60 ans

La maladie lithiasique chez le sujet de plus de 60 ans peut être inaugurale. Un facteur de lithogenèse probable chez les patients âgés est la diminution de la diurèse [50] par réduction

des apports liquidiens, entraînée par la diminution de la sensation de soif. La sédentarité peut également être un facteur de lithogenèse [51], plus fréquent chez les patients âgés.

Elle semble plus grave que dans la population générale en raison de complications plus fréquentes. On constate une infection urinaire dans 24 % des cas et des signes de gravité (choc septique, oligurie, insuffisance rénale) associés dans 25 % des cas [52], alors que le taux de complications rapporté dans la littérature pour la population générale est de 5 à 6 % [13]. Enfin, la lithiase urique est plus fréquente.

Lithiase chez l'insuffisant rénal

On estime que 1,5 % des insuffisances rénales chroniques chez les patients en hémodialyse sont d'origine lithiasique ; 5 à 13 % d'entre eux peuvent avoir une maladie lithiasique symptomatique [53]. Elle concerne cependant 51 % des insuffisants rénaux chroniques lorsqu'un bilan radiologique est réalisé systématiquement à la recherche de calcul [54]. La majorité des calculs est oxaloprotéique ou calcique (80 %), évoquant une cause métabolique. La prescription au long cours des chélateurs du phosphore semble être à l'origine des calculs d'urate d'aluminium et de magnésium. De ce fait, il est recommandé de réaliser un examen échographique annuel chez tous les patients dialysés, ainsi qu'une analyse du citrate et du magnésium dans le sang et des autres électrolytes dans les urines [53]. Les hommes représentent 80 % des patients. L'âge moyen est de 44 ans. La lithiase peut se manifester 3 mois à 4 ans après le début de l'hémodialyse. L'élimination spontanée, lorsqu'il persiste une diurèse, est fréquente, mais la récidive s'observe dans 83 % des cas [53].

Lithiase chez le transplanté rénal

Le risque de développer une lithiase chez un transplanté rénal est augmenté par rapport à la population générale [55] ; 1 à 2 % d'entre eux développent une maladie lithiasique symptomatique. Les étiologies sont multiples : une maladie lithiasique initiale qui n'a pas été diagnostiquée, l'apparition de certains troubles métaboliques induits par les immunosuppresseurs [56], une acidose tubulaire, une hyperoxalurie, une infection récidivante et l'hyperparathyroïdie secondaire qui est présente chez les insuffisants rénaux chroniques après transplantation.

Par ailleurs, 15 % des patients développent une hypercalcémie dans l'année qui suit la transplantation, ce qui augmente le risque de lithiase [57]. Le diagnostic de lithiase urinaire est suspecté lorsque la fonction rénale se dégrade brutalement. Le patient ne peut pas ressentir la douleur typique de la colique néphrétique car le greffon est dénervé [58]. Les calculs peuvent également être révélés par une dilatation des cavités du transplant, une hématurie, une infection du transplant ou parfois par une anurie. Un calcul peut compliquer une sténose urétérale ou être dû à la calcification d'un corps étranger (fil de suture). Ils sont généralement radio-opaques calciques [59]. En l'absence de cause anatomique, la surveillance et la lithotritie extracorporelle sont les traitements de première intention, mais le traitement par voie endoscopique est également une bonne option [56].

Lithiase et dérivations urinaires

Les lithiases peuvent être découvertes dans des situations de dérivation urinaire, que ce soit après une cystectomie ou après une réimplantation de l'uretère. Ces dérivations mettent en contact l'urine et l'intestin (iléon, cæcum, sigmoïde) et favorisent la lithogenèse urinaire. Celle-ci est due à la stase urinaire dans le haut appareil ou dans le segment digestif, à l'infection urinaire chronique et aux troubles métaboliques (acidose hyperchlorémique hypokaliémique et hypercalciurie) induits par ce type de dérivation [60].

Leur fréquence dépend de l'importance de la stase urinaire (dérivation continente ou pas), de la longueur et du type du segment digestif employé [61]. Chez les patients porteurs de dérivations urinaires continentes, l'incidence de la lithiase est de 30 %. Ceci est surtout vrai pour les patients qui ont des poches de Koch (la présence d'agrafes favorise la lithogenèse) ; elle est moins importante en cas de dérivations de type Chartier-Kastler.

Les délais d'apparition du calcul après la dérivation sont supérieurs à 5 ans. Il peut s'agir de calculs infectieux à struvite mais aussi de calculs calciques ou uriques.

La découverte d'un calcul peut être fortuite, lors de la réalisation d'une échographie de surveillance par exemple. En cas de symptomatologie, les signes cliniques retrouvés ne sont pas spécifiques : douleur, hématurie, infections urinaires récidivantes.





Figure 5. Sondes JJ calcifiées.
A. Radiographie.
B. Vue peropératoire.

Lithiase et corps étrangers urinaires

Les endoprothèses urinaires rénales, urétérales, prostatiques ou urétrales peuvent être le siège d'incrustations à leurs surfaces. Celles-ci dépendent des antécédents lithiasiques du patient, de la durée de la dérivation et de l'infection urinaire.

En ce qui concerne les prothèses endo-urétérales, les incrustations apparaissent en raison de la présence d'un biofilm à la surface de la sonde, et s'observent dans 10 à 75 % selon la durée du drainage [62] (Fig. 5, 6). L'étude spectroscopique aux infrarouges des calcifications a permis de conclure que la nature de ces dépôts était principalement de l'oxalate de calcium dans 45 % des cas (23 % de monohydrate). La struvite n'est retrouvée que dans 2 % des cas [63]. La comparaison du biomatériel a montré que les stents en silicone s'incrustent moins que ceux en polyuréthane [62]. Lorsque ces incrustations sont symptomatiques, la clinique se résume à un syndrome irritatif vésical avec pollakiurie et urgenturie en rapport avec une calcification de la boucle distale de l'endoprothèse. En cas d'obstruction de la



Figure 6. Extrémité de la boucle distale d'une sonde JJ calcifiée.

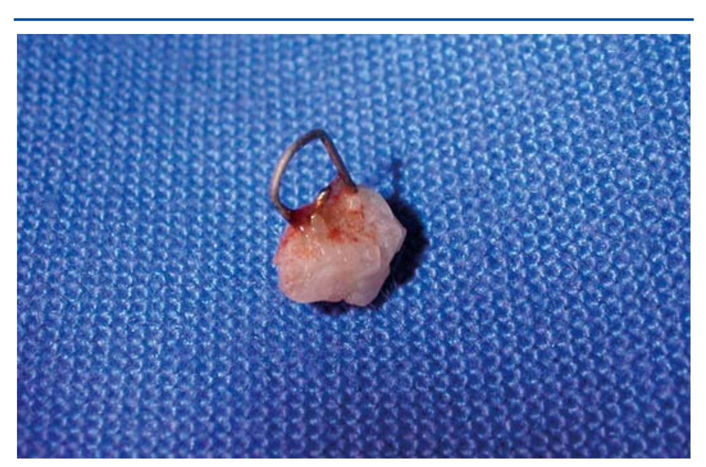


Figure 7. Calculs au contact d'une agrafe.

lumière de la sonde sur le haut appareil urinaire, on peut trouver un tableau de colique néphrétique plus ou moins fébrile, voire une anurie.

Des calculs peuvent également se former au contact d'agrafes ou de clips chirurgicaux (Fig. 7), notamment chez des patients porteurs d'une entérocystoplastie par poche de Kock (vessie neurologique ou carcinome vésical) [64]. Il a également été décrit, après prostatectomie radicale laparoscopique, plusieurs cas de migration endovésicale ou urétrale de clips avec formation secondaire de calcul [65, 66].

Lithiase et maladies digestives

Les calculs vont parfois apparaître dans des situations de maladies digestives associées [67].

À l'état normal, au niveau de l'intestin grêle, le calcium est complexé à l'oxalate. Le calcium est réabsorbé au niveau du grêle, alors que l'oxalate est réabsorbé au niveau du côlon. Lorsque le grêle est court avec un côlon en place, ce qui peut être la conséquence d'une maladie de Crohn, il y a formation de calcul d'oxalate. En revanche, lorsque le grêle est court avec une éventuelle iléostomie, dans le cadre d'une rectocolite ulcérohémorragique, on voit préférentiellement la constitution de calcul d'acide urique [67].

Lithiase et anomalies anatomiques

Ces anomalies favorisent la stase urinaire et donc la lithogenèse à un endroit précis de la voie excrétrice. Dans ces cas, la symptomatologie n'est pas spécifique et les manifestations cliniques sont les mêmes qu'en l'absence de malformation. La maladie de Cacchi et Ricci représente l'anomalie anatomique la plus fréquente ; elle correspond à une dilatation congénitale des tubes collecteurs prépapillaires de cause inconnue. Elle est présente chez 10 % des patients lithiasiques et touche classiquement les deux reins mais peut être unilatérale. Le caractère multiple et récidivant des calculs s'explique par la conjonction des facteurs anatomiques et métaboliques avec au premier plan une hypercalciurie [68, 69]. Le syndrome de la jonction pyélo-urétérale est la cause la plus fréquente d'obstacle congénital à l'écoulement des urines. Il est associé à des calculs dans environ 20 % des cas [70]. La formation des calculs est favorisée par la stase urinaire mais également par des anomalies métaboliques. En effet les patients porteurs de ce syndrome présentent les mêmes risques que les « lithiasiques » de la population générale [71]. En cas d'enclavement au niveau de la jonction, le calcul peut se manifester par une authentique colique néphrétique aiguë nécessitant une dérivation en urgence. Dans un second temps, il est impératif de corriger la malformation afin de supprimer la stase urinaire.

Le rein en « fer à cheval » est un rein ectopique fusionné par les pôles inférieurs qui présente une anomalie de l'écoulement des urines liée à l'implantation non déclive des uretères sur le bassinet en raison d'un malrotation antérieure du rein. Dans 20 à 60 % des cas, ces reins s'accompagnent de calculs en raison de la stase et des infections qui surviennent chez un tiers des patients [72]. Les anomalies calicielles, diverticules caliciels, sténoses des tiges calicielles, mégacalicose, sont plus souvent localisées sur un seul rein. Les diverticules se situent au pôle supérieur du rein dans 50 à 60 % des cas et communiquent généralement avec le calice supérieur. Dans 10 à 50 % des cas, ils contiennent des calculs qui peuvent être asymptomatiques et ne justifient alors aucun traitement. L'indication thérapeutique doit être discutée en cas de douleur, d'hématurie ou d'infections urinaires à répétition [73].

Le reflux vésicorénal est rarement impliqué dans la genèse des calculs. Le méga-uretère, l'urétérocèle sur uretère unique ou sur duplicité représentent des causes rares et classiques de stase et de calculs urinaires.

Une fois que le calcul et la malformation ont été identifiés, le calcul doit être extrait avec parfois la correction de l'anomalie dans le même temps.

■ Conclusion

La maladie lithiasique est largement répandue au sein de la population générale. Sa pathogénie exacte reste largement méconnue. Les manifestations cliniques sont variables, avec comme principal symptôme la douleur. La colique néphrétique compliquée nécessite une hospitalisation souvent associée à un geste chirurgical de drainage urinaire en urgence. De nombreux facteurs acquis ou constitutionnels peuvent favoriser la lithogenèse : maladies métaboliques ou digestives, dérivations urinaires, grossesse et anomalies anatomiques.



■ Références

[1] Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol Res* 1984;**12**:1-5.

[2] Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Epidemiology of urolithiasis. *Prog Urol* 2008;**18**:802-14.

[3] Ekane S, Wildschultz T, Simon J, Schulman CC. Lithiase urinaire : épidémiologie et physiopathologie. *Acta Urol Belg* 1997;**65**:1-8.

[4] Donsimoni R, Hennequin C, Fellahi S, Troupel S, Moël GL, Paris M, et al. New aspects of urolithiasis in France. GERBAP: Groupe d'Evaluation et de recherche des Biologistes de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. *Eur Urol* 1997;**31**:17-23.

[5] Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol (Paris)* 2005;**39**:209-31.

[6] Ljunghall S. Incidence of upper urinary tract stones. *Miner Electrolyte Metab* 1987;**13**:220-7.
[7] Pearle MS, Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology, and pathogenesis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 1363-92.
[8] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998;**9**:1645-52.
[9] Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;**68**:1230-5.
[10] Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;**155**:839-43.
[11] Glowacki LS, Beecroft ML, Cook RJ, Pahl D, Churchill DN. The natural history of asymptomatic urolithiasis. *J Urol* 1992;**147**:319-21.
[12] Lechevallier E, Bretheau D, Dussol B. Manifestations cliniques de la lithiase urinaire. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-104-A-30, 1995 : 6p.
[13] Touze MD, Bertini N, Ducasse JL, Ellrodt A, Gattegno B, Guille F, et al. Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil des urgences. 8ème conférence de consensus de la société francophone d'urgence médicale. *Réa Urg* 1999;**8**:532-46.
[14] Holmund D. Ureteral stones: an experimental and clinical study of the mecanism of the passage and arrest of ureteral stones. *Scand J Urol Nephrol* 1968;**1**(suppl1):1-80.
[15] Risholm L. Pressure and peristalsis in upper urinary tract of doc in experimental ureteric occlusion. *Acta Chir Scand* 1960;**118**:304-10.
[16] Archimbaud JP. Bien comprendre la colique néphrétique et la traiter correctement. *Med Hyg (Geneve)* 1991;**4**:227-9.
[17] Risholm L. Studies on renal colic and its treatment by posterior splanchnic block: experiments on the mecanism of renal colic. *Acta Chir Scand* 1957;**184**:1-64 [suppl].
[18] Bloch WE, Bejany DE, Penalver MA. Complications of the Miami Pouch. *J Urol* 1992;**147**:1017-9.
[19] Felsen D, Loo MH, Vaughan ED Jr. The effects of ureteral obstruction on renal hemodynamics. *Semin Urol* 1987;**5**:160-6.
[20] Lanzone JA, Gulmi FA, Chou SY, Mooppan UM, Kim H. Renal hemodynamics in acute unilateral ureteral obstruction: contribution of endothelium-derived relaxing factor. *J Urol* 1995;**153**:2055-9.
[21] Olsen UB, Magnussen MP. Eilertsen E - Prostaglandins a link between renal hydro-and hemodynamics in dog. *Acta Physiol Scand* 1976;**97**:369-76.
[22] Van Glabek E, Conort P, Chartier-Kastler E, Desrez G, Boyer C, Richard F. Traitement des coliques néphrétiques compliquées chez les patients traités par idinavir : intérêt des endoprothèses double J. *Prog Urol* 1999;**9**:470-3.
[23] Revillaud RJ, Daudon M. In: *Les lithiases urinaires médicamenteuses. Séminaires d'Uro-Néphrologie-Pitié-Salpêtrière*. Paris: Masson; 1986. p. 14-39.
[24] Drach GW. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis and medical management. In: Walsh P, Retik A, Stamey TA, Vaughan ED, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 2085-156.
[25] Collet FJ. Lithiase rénale. In: *Précis de pathologie interne. Collection Testud*. Paris: Doin; 1931. p. 1147-53.
[26] Jardin A, Fourcade R, Meherej S. In: *Insuffisance rénale aiguë par obstacle. Séminaires d'Uro-Néphrologie. Pitié-Salpêtrière (7e série)*. Paris: Masson; 1981. p. 217-25.
[27] Grünfeld JL. Lithiase urinaire et néphrocalcinose. In: Pasteur Vallery-Radot, Humburger J, Lhermitte F, editors. *Néphro-urologie*. Masson: Paris; 1980. p. 110-7.
[28] Cox CE. Symposium on renal lithiasis: urinary tract infection and renal lithiasis. *Urol Clin North Am* 1974;**1**:279-97.
[29] Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase urique et autres lithiases puriques. In: *Lithiase rénale : diagnostic et traitement*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1999. p. 35-47.
[30] Jungers P, Daudon M, Leduc A. Autres variétés chimiques de lithiase. In: *Lithiase urinaire*. Paris: Flammarion; 1989. p. 310-65.
[31] Dussol B, Berland Y. Particularités des lithiases en dehors des lithiases calciques. Lithiase cystinique. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-104-C-10, 1993 : 10p.
[32] Bhatta KM, Prien EL Jr, Dretler SP. Cystine calculi-rough and smooth: a new clinical distinction. *J Urol* 1989;**142**:937-40.
[33] Boschiero LB, Saggin P, Galante O, Prati GF, Dean P, Longo M, et al. Renal needle biopsy of the transplant kidney: vascular and urologic complications. *Urol Int* 1992;**48**:130-3.
[34] Dussol B, Lechevallier E, Berland Y. Particularités des lithiases en dehors des lithiases calciques. Lithiase infectieuse. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-104-B-10. 1993 : 4p.
[35] Douenias R, Rich M, Baldani G, Mazor D, Smith A. Predisposing factors in bladder calculi. Review of 100 cases. *Urology* 1991;**37**:240-3.
[36] Ho KL, Segura JW. Lower urinary tract calculi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 2663-73.
[37] Sutor DJ, Wooley SE. The crystalline composition of prostatic calculi. *Br J Urol* 1974;**46**:533-5.
[38] Jones WA, Miller EV, Sullivan LD, Chapman WH. Severe prostatic calcification after radiation therapy for cancer. *J Urol* 1979;**121**:828-30.
[39] Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lundin SE. Stone formation in the prostatic urethra after cryotherapy for prostate cancer. *Urology* 1997;**50**:615-7.
[40] Chiou RK, Chen WS, Akbaria A, Foley S, Lynch B, Taylor RJ. Long-term outcome of prostatic stent treatment for benign prostatic. *Urology* 1996;**48**:589-93.
[41] Koga S, Arakaki Y, Matsuoka M, Ohyama C. Urethral calculi. *Br J Urol* 1990;**65**:288-9.
[42] Ellis DJ, Siegel AL, Elder JS, Duckett JW. Preputial calculus: a case report. *J Urol* 1986;**136**:464-5.
[43] Mohapatra TP, Kumar S. Concurrent preputial calculi and penile carcinoma a rare association. *Postgrad Med J* 1989;**65**:256-7.
[44] Saussine C, Lechevallier E, Traxer O. Urolithiasis and pregnancy. *Prog Urol* 2008;**18**:1000-4.
[45] Stothers L, Lee L. Renal colic in pregnancy. *J Urol* 1992;**148**:1383-7.
[46] Biyani CS, Joyce AD. Urolithiasis in pregnancy. *BJU Int* 2002;**89**:819-23.
[47] Lewis DF, Robichaux 3rd AG, Jaekle RK, Marcum NG, Stedman CM. Urolithiasis in pregnancy. Diagnosis, management and pregnancy outcome. *J Reprod Med* 2003;**48**:28-32.
[48] Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Urolithiasis in childhood. *Prog Urol* 2008;**18**:1005-14.
[49] Milliner DS. Pediatric renal –replacement therapy- coming of age. *N Engl J Med* 2004;**350**:2637-9.
[50] Parivar F, Low RL, Stoller ML. The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol* 1996;**155**:432-40.
[51] Sutor DJ, Wooley SE. Some aspects of the adult urinary stone problem in Great Britain and Northern Ireland. *Br J Urol* 1974;**46**:275-88.
[52] Neuzillet Y, Lechevallier E, Ballanger P, Ferriere JM, Saussine C, Dore B, et al. Lithiase urinaire chez le sujet âgé de plus de 60 ans. *Prog Urol* 2004;**14**:479-84.
[53] Viterbo R, Mydlo JH. Incidence and management of dialysis patients with renal calculi. *Urol Int* 2002;**69**:306-8.
[54] Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. Nephrolithiasis-induced ESRD: frequency, causes and prevention. *Nephrol Ther* 2005;**1**:301-10.
[55] Cho DK, Zackson DA, Cheigh J, Stubenbord WT, Stenzel KH. Urinary calculi in renal transplant recipients. *Transplantation* 1988;**45**:899-902.
[56] Lechevallier E, Saussine C, Traxer O. Renal transplantation and urinary lithiasis. *Prog Urol* 2008;**18**:1024-6.
[57] de Francisco AM, Riancho JA, Amado JA, del Arco C, Macias JG, Cotorruelo JG, et al. Calcium, hyperparathyroidism, and vitamin A metabolism after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987;**19**:3721-3.
[58] Akbar SA, Jafir SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complication of renal transplantation. *Radiographics* 2005;**25**:1335-56.
[59] Caralps A, Lloveras J, Masramon J, Andreu J, Brulles A, Gil-Vernet JM. Urinary calculi after renal transplantation. *Lancet* 1977;**1**:544.
[60] Robertson WG, Woodhouse CR. Metabolic factors in the causation of urinary tract stones in patients with enterocystoplasties. *Urol Res* 2006;**34**:231-8.
[61] Defoor W, Minevich E, Reddy P, Sekhon D, Polsky E, Wacksman J, et al. Bladder calculi after augmentation cystoplasty: risk factors and prevention strategies. *J Urol* 2004;**172**:1964-6.

[62] El-Fagih SR, Shamsuddin AB, Chakrabartia A, Atassi R, Kardar AH, Osman MK, et al. Polyurethane internal ureteral stents in treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times. *J Urol* 1991;**146**: 1487-91.

[63] Bouzidi H, Traxer O, Dore B, Amiel J, Hadjadj H, Conort P, et al. Characteristics of incrustation of ureteric stents in patients with urinary stones. *Prog Urol* 2008;**18**:230-7.

[64] Shaaban AA, Mosbah A, El Bahnasawy MS, Madbouly K, Ghoneim MA. The urethral Kock pouch: long-term functional and oncological results in men. *BJU Int* 2003;**92**:429-35.

[65] Banks EB, Ramani A, Monga M. Intravesical Weck clip migration after laparoscopic radical prostatectomy. *Urology* 2008;**71**:351.e3-354.e3.

[66] Long B, Bou S, Bruyere F, Lanson Y. Vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy secondary to migration of a metal clip. *Prog Urol* 2006;**16**:384-5.

[67] Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Urolithiasis and diet: the role of the urologist. *Prog Urol* 2008;**18**:857-62.

[68] Deliveliotis C, Sofras F, Karagiotis E, Christofis J, Kouroupakis D, Dimopoulos C. Management of lithiasis in medullary sponge kidneys. *Urol Int* 1996;**57**:185-7.

[69] Jungers P, Grünfed JP. Medullary sponge kidney. In: Schrier W, Gottschak CW, editors. *Diseases of the kidney*. Boston: Little-Brown; 1997. p. 506-20.

[70] Clark WR, Malek RS. Ureteropelvic junction obstruction. I. Observations on the classic type in adults. *J Urol* 1987;**138**:276-9.

[71] Husmann DA, Milliner DS, Segura JW. Ureteropelvic junction obstruction with a simultaneous renal calculus: long-term follow-up. *J Urol* 1995;**153**:1399-402.

[72] Cussenot O, Desgrandchamps F, Ollier P, Teillac P, Le Duc A. Anatomical bases of percutaneous surgery for calculi in horseshoe kidney. *Surg Radiol Anat* 1992;**14**:209-13.

[73] Shalav AL, Soble JJ, Nakada SY, Wolf JS, McClennan BL, Clayman R. Long-term outcome of caliceal diverticula following percutaneous endosurgical management. *J Urol* 1998;**160**:1635-9.

J.-P. Calestroupat, Chef de clinique-assistant (jp.calestroupat@wanadoo.fr).
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire Caremeau, place du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France.

T. Djelouat, Maître-assistant.
Service d'urologie, EHS Daksi Constantine, Algérie.

P. Costa, Professeur, chef de service.
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire Caremeau, place du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Calestroupat J.-P., Djelouat T., Costa P. Manifestations cliniques de la lithiase urinaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-104-A-30, 2010.



Imagerie de la lithiase urinaire : « Trois en un »

C. Roy

La lithiase urinaire a une prévalence élevée dans la population. Sa localisation est principalement au niveau de l'appareil urinaire supérieur dans les pays à niveau socioéconomique élevé. La tomodensitométrie (TDM) hélicoïdale avec un appareil de dernière génération est l'examen le plus pertinent dans toutes les situations cliniques (grossesse exclue). Les reconstructions multiplanaires sont essentielles comme transfert d'information pour le correspondant, mais le diagnostic est réalisé par lecture des coupes axiales sur la console informatique. Les avantages de la TDM hélicoïdale sont multiples avec toutes les informations nécessaires obtenues en un seul examen, à savoir : le diagnostic du calcul quelle que soit sa composition chimique et l'évaluation de celle-ci sans injection de produit de contraste ; les caractéristiques morphologiques (taille, nombre) et la localisation ; le diagnostic de l'obstruction urinaire ; l'état de l'appareil urinaire et tous les diagnostics différentiels dans un contexte d'urgence abdominale. L'irradiation est actuellement réduite et équivalente à celle d'une urographie intraveineuse (UIV). Il doit rapidement remplacer le couple ASP-échographie dans le cadre de l'urgence et l'UIV dans le bilan préthérapeutique. Dans le suivi, quel que soit le traitement réalisé, il a des performances supérieures aux autres examens précités.

Mots clés : TDM hélicoïdale ; Lithiase urinaire ; Colique néphrétique ; Urographie intraveineuse ; Échographie doppler

Plan

Introduction

La lithiase urinaire est une affection très fréquente avec une prévalence de 10 % dans l'ensemble de la population. Dans les pays industrialisés la lithiase réno-urétérale représente 90 % des calculs ; les calculs vésicaux sont devenus rares. À l'intérieur de ce premier groupe, les calculs rénaux occupent 80 % des cas. Leur nature chimique est une notion importante. Seuls les calculs uriques et certains calculs de cystine guérissent sous traitement médical. La récidive après traitement, quel qu'en soit le type, est fréquente. L'histoire de la lithiase urinaire est marquée par sa grande latence clinique avec souvent une découverte de hasard, au décours d'un examen d'imagerie réalisé pour une autre pathologie. Ailleurs, les manifestations peuvent se résumer à de vagues douleurs et/ou une infection urinaire et/ou une hématurie ou parfois une ou des crises de colique néphrétique avec expulsion d'un calcul et des récidives plus ou moins rapprochées, ou encore aboutir à des complications rénales aiguës redoutables du type pyonéphrose. L'évolution et le retentissement d'amont sont imprévisibles. Certaines lithiases restent longtemps stables et bien tolérées, peu ou pas symptomatiques alors que d'autres au contraire augmentent en taille ou en nombre entraînant à bas bruit et à plus ou moins long terme une pyélonéphrite chronique avec insuffisance rénale chronique. [1]

Le rôle de l'imagerie est double : d'une part faire le bilan de la maladie lithiasique en dehors d'une période aiguë et d'autre part établir, dans le cadre de l'urgence le diagnostic positif avec sa sévérité ainsi que les diagnostics différentiels. Ensuite, l'imagerie a un rôle fondamental pour apprécier l'efficacité des traitements de la maladie lithiasique et le suivi des fragments résiduels. L'urographie intraveineuse (UIV) a été pendant des années la technique de référence pour répondre à l'ensemble des questions posées à l'imagerie. Le risque représenté par l'injection de produit de contraste iodé et son caractère irradiant justifiaient pour beaucoup le recours à l'échographie puis à l'association abdomen sans préparation (ASP)-échographie même si leurs informations sont incomplètes. L'examen tomodensitométrique (TDM) initialement proposé dans un contexte d'urgence voit ses indications s'élargir grâce à des performances croissantes qui permettent de répondre à toutes les questions posées pour le diagnostic et le bilan de la maladie lithiasique,

se substituant aux autres examens d'imagerie. Après l'ère des premiers appareils TDM à acquisition séquentielle, la TDM hélicoïdale multibarrettes avec une machine de dernière génération permet plusieurs phases d'acquisitions successives dans un temps très court et des reconstructions multiplanaires 2D et volumiques 3D. Ses résultats sont comparables à ceux de l'UIV pour l'analyse des voies excrétrices hautes et sont supérieurs à celle-ci pour l'étude du parenchyme rénal. Elle doit être recommandée en première intention comme examen unique. Mais aujourd'hui les problèmes d'accessibilité et les contraintes d'organisation locale imposent encore dans de nombreux centres les anciennes démarches diagnostiques.

Quoiqu'il en soit, l'imagerie médicale doit répondre à plusieurs questions :

- combien y a-t-il de calculs ?
- quelle est leur composition présumée ?
- quelle est leur topographie ?
- quelle est leur taille ?
- y a-t-il une cause lithogène sous-jacente objectivable ?
- y a-t-il une complication due au calcul ?
- le calcul a-t-il progressé rapidement ?
- quel est l'état de l'ensemble du tractus urinaire ?

Toutes ces informations conditionnent la prise en charge du patient.

La TDM hélicoïdale multibarrettes se substitue aux trois autres méthodes d'imagerie « classiques » : ASP, échographie, UIV dans les deux principales situations cliniques de la maladie lithiasique. [2-4]

■ Dans un contexte d'urgence : lithiase rénale compliquée

Deux types de complications aiguës peuvent survenir dans l'évolution d'un calcul du haut appareil urinaire. L'obstruction de la voie excrétrice due à la migration du calcul responsable d'une crise de colique néphrétique est la plus fréquente. L'infection urinaire, plus ou moins grave est isolée ou peut coexister avec une obstruction.

Colique néphrétique non fébrile [5]

La colique néphrétique est un syndrome douloureux lomboabdominal aigu résultant de la mise en tension brutale de la voie excrétrice du haut appareil urinaire en amont d'une obstruction aiguë quelle qu'en soit la cause. Il s'agit dans 85 % des cas de la migration d'un calcul dans l'uretère. Les coliques néphrétiques représentent 1 à 2 % des entrées en service d'urgence. C'est une urgence médicale du fait du syndrome douloureux qui est suffisamment caractéristique pour justifier en premier un traitement symptomatique sur un mode ambulatoire. Les rétrécissements physiologiques des voies excrétrices représentent autant de points d'enclavement possible. Il s'agit de haut en bas : d'une tige d'un groupe caliciel, de la jonction pyélo-urétérale, du croisement de l'uretère avec les vaisseaux iliaques et le ligament large chez la femme et enfin du méat urétéral. Les deux principaux facteurs de passage spontané du calcul responsable de l'obstruction aiguë sont sa topographie et sa taille. Pour être impactés, les calculs doivent avoir plus de 2 mm de diamètre. Les autres facteurs favorisant l'impaction sont d'une part la composition chimique (calcul d'oxalate de calcium) et d'autre part la morphologie avec en particulier l'aspect spiculé de leur surface par opposition à ceux avec surface lisse. Pour ce qui est des dimensions de calcul, les chances d'élimination spontanée dans un délai de 6 semaines sont fonction d'une part de sa largeur et d'autre part de sa longueur. En ce qui concerne la largeur, les chances sont de 90 % si sa taille est de 2 à 3 mm et seulement 12 % à partir de 8 mm. Pour la longueur, le pourcentage de passage spontané est de 95 % entre 2-4 mm et 35 % pour 10 mm. Les autres causes de colique néphrétique sont plus rares : migration de caillots, de caséum, ou de fragments de nécrose papillaire. Non traitée, le risque est l'obstruction chronique des voies excrétrices avec croissance du calcul, infection secondaire puis destruction progressive du parenchyme rénal.

Dans ce contexte, le rôle de l'imagerie médicale est d'une part de confirmer le diagnostic sur deux faisceaux d'arguments : les signes d'obstruction urinaire aiguë et la visualisation du ou des calculs, et d'en faire dans le même temps le bilan c'est-à-dire, de dénombrer, localiser, donner les dimensions du ou des calculs, tenter d'en présumer la composition, d'éliminer les possibles complications, d'objectiver une éventuelle cause lithogène et d'autre part de poser les diagnostics différentiels. Certaines affections urologiques non lithiasiques peuvent donner un tableau clinique comparable : infarctus rénal, nécrose ou hémorragie intratumorale rénale, etc., ainsi que des pathologies non urologiques (digestives, gynécologiques ou vasculaires).

Tomodensitométrie hélicoïdale : examen unique de première intention [6-14] (Fig. 1–6)

La TDM pour l'exploration de la colique néphrétique a été proposée en 1995 par Smith. [15-17] Les avantages avancés par l'auteur étaient sa bonne sensibilité pour la détection des calculs, l'identification des signes indirects d'obstruction aiguë et l'absence d'utilisation de produit de contraste iodé et de contraste digestif. Depuis, beaucoup d'auteurs ont étudié ses performances avec des chiffres qui varient en sensibilité de 94 à 100 %, en spécificité de 92 à 99 % et sont en efficacité globale de 95 à 98 % pour la détection d'un calcul urétéral. La valeur prédictive positive en cas de crise de colique néphrétique est de 93 à 98 % et la valeur prédictive négative de 83 à 97 %.

Bien que le premier article ait été réalisé avec un scanner incrémental, l'exploration TDM de l'arbre urinaire bénéficie de l'acquisition hélicoïdale à cause de sa longueur de couverture anatomique et de l'indépendance de la coopération du patient en termes de reproductibilité au niveau de l'apnée. Avec une

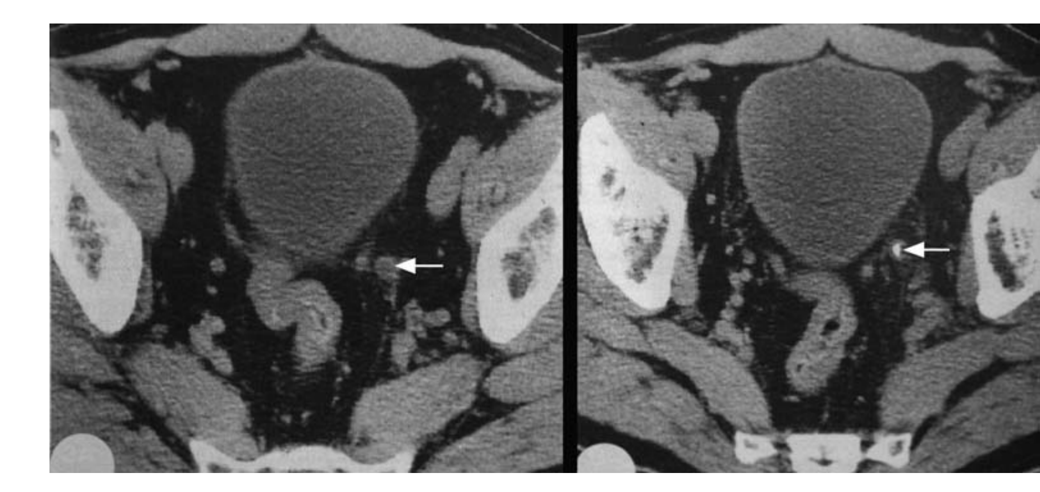


Figure 1. TDM hélicoïdale sans injection de produit de contraste. Colique néphrétique gauche. À gauche : uretère pelvien gauche dilaté avec œdème de la paroi (flèche). À droite : 1 cm plus bas, visualisation du calcul (flèche).

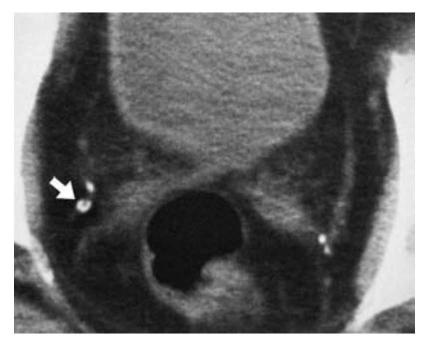


Figure 2. TDM hélicoïdale sans injection de produit de contraste. Phlébolithe pelvien droit (flèche) avec centre clair au contact de la structure vasculaire. Il existe d'autres petites calcifications d'origine vasculaire artérielle.



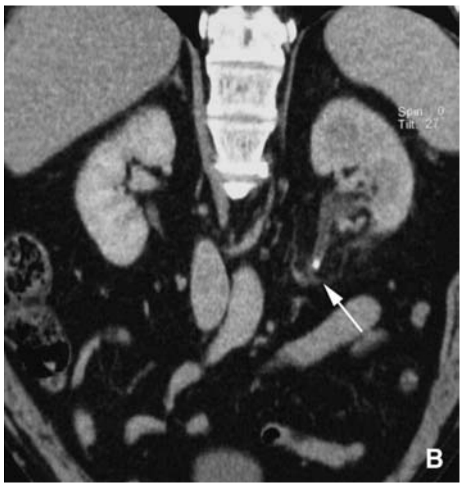


Figure 3. TDM hélicoïdale après injection de contraste (temps parenchymateux). Colique néphrétique gauche.
A. Dilatation modérée des cavités gauches avec remaniements inflammatoires de la graisse périsinusale témoignant d'une obstruction modérée (flèche). Retard d'opacification du parenchyme avec persistance de la différenciation corticomédullaire par rapport au côté controlatéral.
B. Reconstruction 2D frontale oblique. Arrêt de la dilatation au niveau du calcul avec œdème de la graisse périurétérale en regard (flèche).

durée d'acquisition de 20 secondes ou moins avec les scanners multibarettes les plus récents, même avec une respiration calme, il y a une bonne qualité d'image sur la totalité de l'exploration du rétropéritoine et de la cavité pelvienne, pour les coupes axiales et des reconstructions multiplanaires orthogonales et/ou curvilignes dans l'axe de l'uretère. Les plus petits calculs urinaires détectables avec des coupes initiales de 5 mm d'épaisseur sont de 2 mm. Les reconstructions sont un bon transfert





Figure 4. TDM hélicoïdale sans injection de produit de contraste. Colique néphrétique droite. Pas ou minime obstruction.
A. Calcul urétéral lombaire droit (flèche). Évaluation du diamètre axial du calcul. Pas d'œdème de la paroi urétérale.
B. Reconstruction 2D sagittale oblique. Pas de dilatation de l'uretère au-dessus du calcul. Évaluation du diamètre craniocaudal du calcul (flèche).

d'information pour le correspondant, mais le diagnostic est posé sur les coupes axiales de base lues en dynamique sur la console de traitement d'image. L'injection de produit de contraste est réalisée d'une part si le doute persiste pour identifier le siège exact d'une calcification sans signes indirects associés, en particulier chez un patient maigre et d'autre part pour faire le diagnostic différentiel.

Recherche de deux éléments par l'analyse séméiologique (Tableau 1)

- Le signe direct est représenté par la visualisation du calcul. Le diagnostic de lithiase urétérale obstructive repose sur la mise en évidence d'une image spontanément hyperdense, quelle que soit sa composition chimique, au niveau de laquelle s'arrête la dilatation urétérale. Les calculs millimétriques ont une densité basse quelle que soit leur nature, en raison d'un effet de volume partiel avec les tissus mous adjacents. Le calcul est entouré par un anneau tissulaire ou *rim sign* qui correspond à l'épaississement œdémateux de la paroi urétérale autour du calcul. Le principal diagnostic différentiel est le phlébolithe pelvien. Typiquement, un phlébolithe se prolonge par une image de densité tissulaire, effilée et excentrée au contact de la calcification (signe de la comète) qui correspond à la structure veineuse aux dépens de laquelle

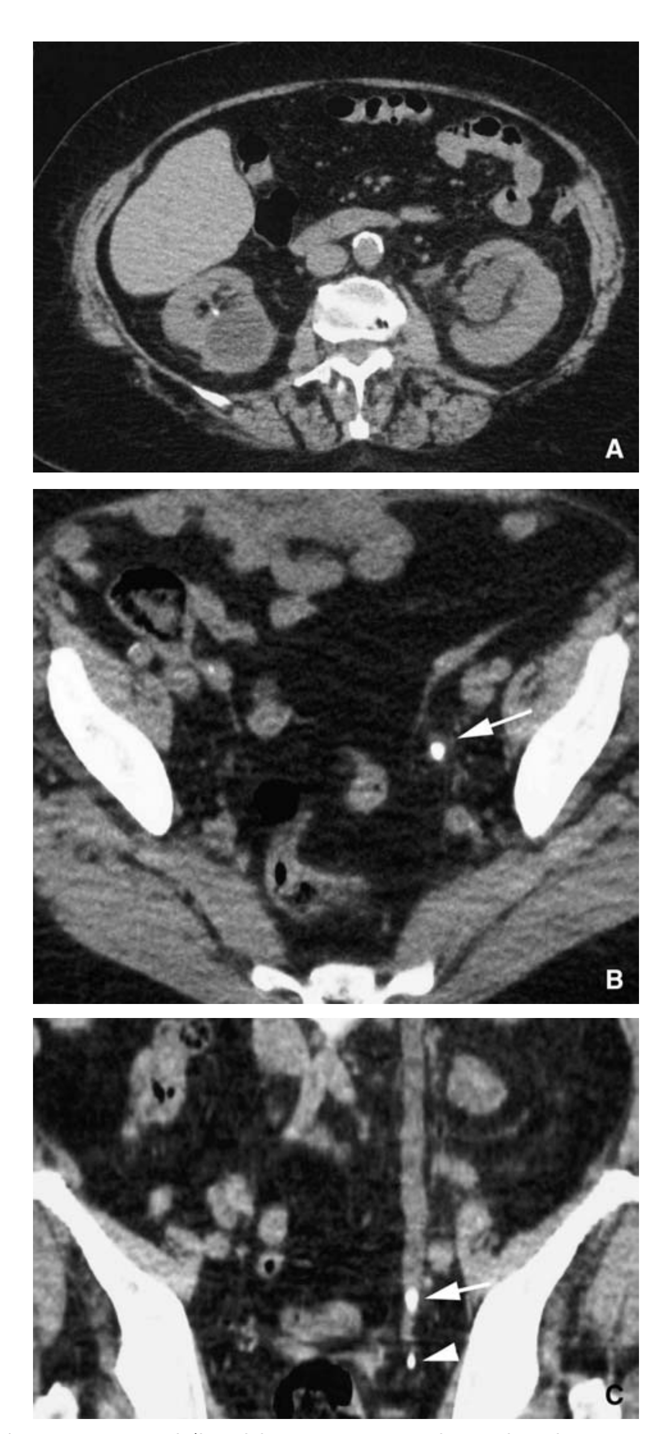


Figure 5. TDM hélicoïdale sans injection de produit de contraste. Colique néphrétique gauche. Obstruction urinaire modérée.
A. Coupe axiale niveau rénal. Dilatation des cavités pyélocalicielles gauches sans modification de la graisse. Petit calcul dans le groupe caliciel inférieur du rein droit sans retentissement sur les cavités. Présence d'un kyste banal.
B. Coupe axiale niveau pelvien. Le calcul est bien visible avec œdème de la paroi (flèche).
C. Reconstruction frontale oblique dans l'axe de l'uretère. Elle montre la dilatation urétérale qui s'arrête sur le calcul (flèche). Il y a un deuxième calcul plus petit 1 cm en dessous avec dilatation urétérale moindre (tête de flèche).

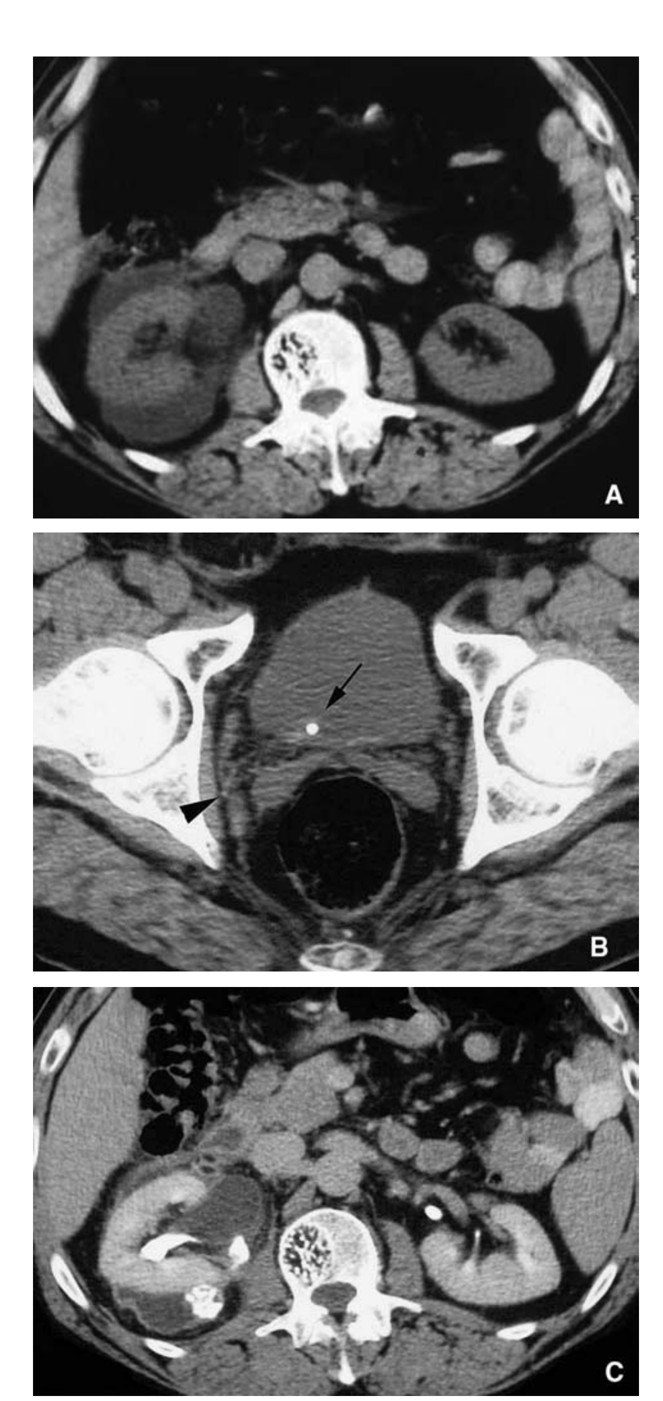


Figure 6. TDM sans et avec injection de produit de contraste. Colique néphrétique droite avec hématurie macroscopique.
A. TDM sans injection-niveau rénal. Dilatation modérée des cavités pyélocalicielles avec collection liquidienne périrénale.
B. TDM sans injection-niveau pelvien. Calcul bloqué dans le méat urétéral droit avec sédiments denses déclives correspondant à l'hématurie (flèche). Notez la présence d'une modification de la densité de la graisse interséminovésicale et d'une hypertrophie des plexus vasculaires latérovésicaux droits (tête de flèche).
C. TDM après injection – niveau rénal – coupes tardives (25 min après injection). Il y a eu une rupture des cavités avec extravasation de produit de contraste.

il s'est constitué. Une calcification vasculaire artérielle est de diagnostic facile sur sa localisation pariétale. [18] La TDM doit préciser en sus la taille, le siège, leur nombre éventuel et l'existence de calculs rénaux associés.

- Les signes indirects sont ceux de l'obstruction aiguë. Il s'agit d'une urétérohydronéphrose d'amont avec néphromégalie présente dans 90 % des cas, d'une pyélectasie isolée présente dans 83 % des cas, d'une infiltration de la graisse périrénale et périurétérale avec épaississement des septa et des fascias périrénaux dans 36 à 82 % des cas. L'association d'une urétérectasie et d'une modification de la graisse périrénale a une valeur prédictive positive de 99 % tandis que leur absence combinée a une valeur prédictive négative de 95 %. La dilatation de l'uretère (supérieur à 3 mm) est plus fiable que la dilatation du bassinet et peut être isolée. L'intensité de l'œdème périrénal avec épaississement des fascias périrénaux est proportionnelle à la sévérité de l'obstruction. Une augmentation de la densité de la graisse du sinus avec flou est présente dans 74 % des cas et expliquée par la réponse

Tableau 1.
Signes tomodensitométriques d'obstruction aiguë.

Signes directs	- visualisation du calcul (1 mm)
	- œdème de la paroi urétérale ou « *rim sign* »
Signes indirects	- urétérohydronéphrose/néphromégalie
	- pyélectasie isolée
	- infiltration graisse périrénale
	- infiltration graisse périurétérale
	- épaississement des fascias périrénaux et du rétropéritoine

inflammatoire à l'obstruction et/ou une minime extravasation par rupture du fornix. [19]

Remarques

- Le mode « radio » ou « topogramme » initial (radiographie numérisée sous TDM) réalisé pour le centrage des coupes a une sensibilité faible de 50 % pour identifier le calcul.
- Des modifications de la graisse périrénale sans pyélectasie ou calcul urétéral traduisent une pathologie rénale non calculeuse. Dans cette circonstance, une injection de produit de contraste doit impérativement être proposée pour rechercher un diagnostic différentiel au niveau du rein (pyélonéphrite, infarctus, thrombose de la veine rénale, masse tumorale ou encore hématome, etc.).
- Devant des signes indirects isolés d'obstruction urinaire aiguë avec douleurs mais sans calcul individualisable dans l'uretère et après avoir éliminé une autre pathologie rénale, la TDM permet d'affirmer le passage récent d'un calcul.
- En cas de négativité des signes directs ou indirects, une étude soigneuse de l'ensemble de la cavité abdominale avec une injection de produit de contraste iodé permet le diagnostic différentiel d'une pathologie extra-urinaire : appendicite, sigmoïdite, cholécystite, etc. Le pourcentage de détection d'une autre pathologie varie de 15 à 20 % et est en augmentation du fait de la banalisation de cet examen dans le contexte de l'urgence. Environ 20 % des examens TDM pour colique néphrétique seront injectés dans un second temps.
- La TDM injectée permet le diagnostic de syndrome obstructif sur les signes indirects, mais la quantification de sa sévérité reste imprécise et grossière. En cas d'obstruction aiguë modérée, une acquisition tardive après l'injection de produit de contraste permet une analyse de la morphologie des voies urinaires. Des coupes tardives permettent également de prouver une extravasation de produit de contraste témoignant de la rupture des cavités. [20]
- La TDM hélicoïdale, en sus de ses excellentes performances offre plusieurs autres avantages : mise en route simple, brièveté de l'examen pour le patient (10 minutes pour un examen complet) et généralement pour le médecin, peu de variabilité interobservateur. Les protocoles initiaux délivraient une dose d'irradiation 1,5 à 3 fois supérieure à celle d'une UIV. Des études récentes portant sur la dose ont montré une efficacité identique de protocoles dits « *low dose* » ayant un équivalent-dose à peine supérieur à celui de l'UIV. [21-23]
- Son coût comme examen unique n'est pas supérieur, voire même inférieur à l'association des autres examens d'imagerie.

Trois autres examens d'imagerie : le passé [24, 25]

Ils ont des performances différentes.

Abdomen sans préparation (ASP) [26]

Bien que 90 % des calculs urinaires soient radio-opaques, en cas de crise de colique néphrétique, la sensibilité de l'ASP varie de 44,5 à 95 % et sa spécificité de 65 à 90 %. Les principaux facteurs limitants sont la taille du calcul et/ou sa faible tonalité. Les calculs volumineux sont facilement détectés mais les petits calculs peuvent être masqués par les projections digestives majorées par l'iléus réflexe ou par leur superposition sur le squelette pelvien ou encore confondus avec la diversité des calcifications non calculeuses présentes à l'étage pelvien et plus particulièrement les calcifications vasculaires artérielles et les phlébolithes pelviens. Les phlébolithes sont ronds avec un centre clair ou une zone claire excentrée. Ils sont situés au-dessous de la ligne biépineuse et typiquement externes proches du squelette pelvien. Le calcul urétéral est de petite taille, de forme allongée ou triangulaire, de tonalité homogène, dense avec des contours lisses ou parfois spiculés et orienté dans l'axe du trajet urétéral. La présence d'une vessie pleine refoulant les structures digestives vers le haut permet de mieux détecter un calcul urétéral. S'il montre le calcul, l'ASP pourra en préciser la taille, la forme, les contours, la topographie, le nombre, le degré d'opacité et éventuellement juger de sa structure.

L'ASP prescrit seul, apparaît inutile au regard de ses trop basses spécificités et sensibilités même pour les calculs radio-opaques et il ne permet pas à lui seul un diagnostic positif. Une autre technique d'imagerie doit forcément être effectuée.

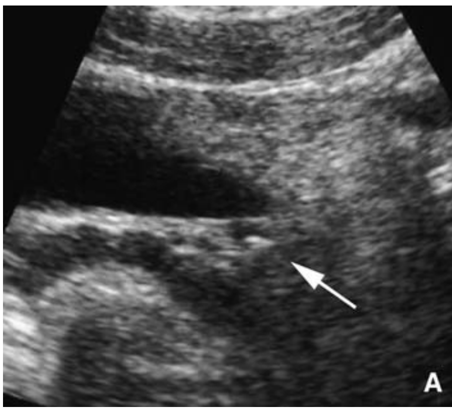
Cependant, en pratique sa réalisation reste justifiée car il représente un moyen simple d'approcher la composition chimique de la lithiase et le cas échéant d'adapter des consignes hygiénodiététiques telle l'alcalinisation des urines en cas de radiotransparence (le calcul ayant été diagnostiqué par un autre examen d'imagerie).

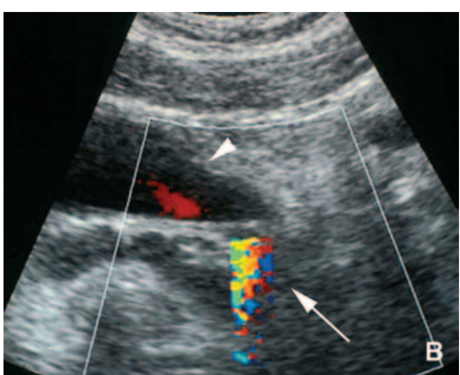
Échographie [27] (Fig. 7)

L'échographie est un examen sensible pour rechercher une dilatation de la voie excrétrice supérieure avec des spécificités élevées dans la littérature comprises entre 80 et 100 %. Ce diagnostic ne pose pas de difficulté diagnostique lorsque la dilatation est franche. Un arrêt de la dilatation sur une zone hyperéchogène intraluminale avec ombre acoustique est pathognomonique d'un calcul responsable de l'obstruction. L'examen doppler couleur permet d'une part, de différencier les vaisseaux du sinus rénal d'une minime dilatation pyélocalicielle et d'autre part, il facilite le repérage du croisement de la partie terminale de l'uretère lombaire avec les vaisseaux iliaques. L'artefact de scintillement produit en doppler couleur derrière le calcul aide à sa détection. Quand cet artefact est présent, même en l'absence de cône d'ombre réel, un calcul est hautement probable. L'extravasation est de diagnostic facile et se traduit par un liséré anéchogène périrénal ou une véritable collection périrénale. Lorsque le calibre de l'uretère est suffisant et que les conditions techniques sont favorables, l'uretère peut être suivi en coupes frontales ou en coupes antérieures axiales jusqu'au croisement des vaisseaux iliaques. Mais au quotidien, une portion relativement importante de l'uretère (niveau lombaire et pelvien supérieur) est peu accessible à cause des projections digestives. L'échographie est très sensible pour la détection du calcul lorsqu'il est enclavé au niveau de la jonction pyélo-urétérale ou de la jonction urétérovésicale avec œdème du méat car respectivement le pôle inférieur du rein et la vessie semi-pleine servent de fenêtre acoustique. L'échographie endocavitaire est la plus performante pour évaluer les 3 derniers cm de l'uretère pelvien. [28] Après évacuation d'un calcul dans la vessie, la dilatation peut persister plusieurs heures ainsi qu'une hypertrophie du méat urétéral.

L'échographie, quand elle est réalisée isolément, est peu performante pour la mise en évidence du calcul avec une sensibilité de 20 % à 45 % et un pourcentage de faux négatifs allant de 21 à 35 %. En revanche, la découverte d'un calcul en échographie a une excellente spécificité de 98 %.

Les faux négatifs de l'échographie sont dus aux coliques néphrétiques sans dilatation des cavités et à l'absence de visualisation du calcul urétéral. Une colique néphrétique sans dilatation se rencontre dans trois circonstances : une obstruction distale (calcul situé à proximité ou dans le méat urétéral), une échographie réalisée moins de 12 heures après le début des symptômes car la dilatation s'installe avec un certain retard ou encore une rupture du fornix.





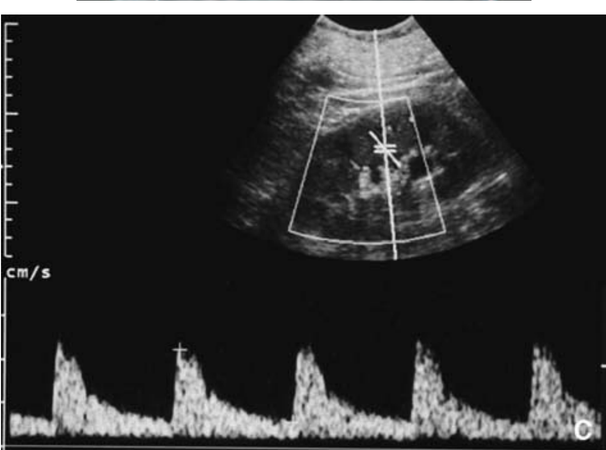


Figure 7. Échographie pelvienne coupe axiale. Colique néphrétique droite.
A. Calcul bloqué en amont du méat urétéral gauche (flèche).
B. Doppler couleur : artefact de scintillement derrière le calcul (flèche). Il est partiellement obstructif avec un jet urétéral faible (tête de flèche).
C. Doppler pulsé : Élévation de l'index de résistance (0,75 à gauche avec 0,65 à droite) avec dilatation modérée des cavités.

L'échographie détecte de façon identique les cavités dilatées non tendues qui sont source de faux positifs d'obstruction aiguë. Une dilatation n'est donc pas synonyme d'obstruction aiguë ni proportionnelle à son importance. L'augmentation de l'index de résistance (IR) en doppler pulsé est le reflet de la vasoconstriction de l'obstruction aiguë. Ce paramètre considéré comme intéressant en physiopathologie est un signe très inconstant et ne permet pas finalement d'améliorer les performances de l'échographie noir et blanc. Le deuxième critère est l'analyse en doppler couleur des jets urétéraux. À l'état normal, ils sont symétriques et rectilignes (sauf en cas de vessie déformée par un processus intra- ou extrinsèque : hypertrophie prostatique bénigne, tumeur, etc.) avec une direction antéro-interne. Leur fréquence est variable, allant d'un jet à flux continu (en cas d'hyperhydratation) à un jet par 30 secondes ou plus. La séméiologie est simple, basée sur l'asymétrie par rapport au côté normal. En cas d'obstruction aiguë de haut grade, il n'y a pas de jet urétéral ou un jet faible et continu par opposition au péristaltisme du côté opposé. En cas d'obstruction de bas grade, le jet urétéral peut être normal ou anormal. En plus de sa faible sensibilité, l'inconvénient majeur pour l'évaluation du jet urétéral est le temps demandé puisqu'il peut se produire à l'état normal toutes les 5 minutes. [29-31]

De plus, l'échographie permet de soupçonner d'autres pathologies abdominopelviennes à l'origine de la symptomatologie clinique, mais sa fiabilité n'est pas optimale (par rapport à celle de la TDM) pour le diagnostic différentiel des affections extra-urinaires. Devant un rein morphologiquement normal en échographie, il est impossible d'exclure une crise de colique néphrétique ou de diagnostiquer les autres causes rénales de la symptomatologie.

Association ASP- échographie

L'association ASP-échographie permet d'accroître de façon significative la sensibilité de l'échographie seule. Les critères diagnostiques utilisés sont la dilatation pyélocalicielle unilatérale et/ou la découverte d'un calcul à l'échographie et/ou la découverte d'un calcul à l'ASP. La sensibilité du couple ASP-échographie varie de 92 à 97 %. La spécificité du couple ASP-échographie varie de 78 à 97 % lorsque deux des trois critères diagnostiques précédents sont considérés comme nécessaires au diagnostic. Cette spécificité est beaucoup plus faible lorsqu'un seul critère diagnostique est considéré comme suffisant. Avec ses performances, l'association ASP-échographie se substitue à l'UIV comme examen de première intention.

Urographie intraveineuse (UIV)

Elle a été longtemps considérée comme la technique « *gold-standard* » devant cette symptomatologie clinique. Durant la période douloureuse aiguë, l'UIV sera évitée car l'hyperpression du produit de contraste intracavitaire entraîne une majoration des douleurs et risque de produire une rupture des cavités avec extravasation.

Éléments séméiologiques de l'obstruction urinaire aiguë. Ils sont bien connus : néphromégalie harmonieuse, retard d'apparition du néphrogramme précoce puis augmentation progressive et persistante de son intensité avec le temps, retard d'opacification des cavités pyélocalicielles (supérieur à 3 min) avec faible concentration, dilatation urétéropyélo-calicielles modérée (aplatissement des fonds de calices) ou importante (image en boule des fonds de calice et bombement convexe du bord inférieur du bassinet) en amont d'un obstacle. L'uretère sous-jacent est opacifié ou non en fonction du caractère partiel ou total de l'obstruction. Le retard d'opacification des cavités est fonction de l'intensité et de la durée de l'obstruction. En cas d'obstruction sévère, l'opacification n'est obtenue qu'au bout de plusieurs heures et l'examen peut durer jusqu'à 24 heures. Au maximum, le rein est muet en cas d'obstruction très sévère. Il n'y a pas de parallélisme entre les dimensions du calcul et la gravité de la stase, un calcul minime pouvant entraîner une obstruction sévère, alors qu'un calcul plus volumineux sera à peine obstructif. Le spasme et l'œdème pariétal jouent un rôle important.

S'il s'agit d'un calcul radio-opaque, en cas de stase urinaire complète, l'arrêt de la colonne opaque est linéaire net ou convexe vers le bas sur l'opacité. Si la stase est modérée avec minime dilatation urétérale, le calcul est entouré par le produit de contraste et on visualise un élargissement localisé de l'uretère au niveau du calcul. Ailleurs, on observe un spasme sus- et sous-jacent donnant l'aspect d'un calcul suspendu avec en particulier un rétrécissement de l'uretère immédiatement sous le calcul à cause de l'inflammation et l'œdème de la muqueuse urétérale.

S'il s'agit d'un calcul radiotransparent (Fig. 8), elle se traduit par une lacune intra-urétérale de contours réguliers ou en cas d'obstruction complète, un arrêt à bord inférieur convexe vers le haut. Le diagnostic différentiel se pose avec un processus tumoral, un caillot ou encore plus rarement une nécrose papillaire. En faveur d'un processus tumoral, il existe les arguments suivants : contours irréguliers avec parfois accumulation de contraste intratumoral, dilatation localisée de l'uretère juste en dessous de la lacune (signe de Bergman) alors qu'il y a en théorie un collapsus en cas de calcul. Ce signe, utile, n'est cependant pas spécifique. Le deuxième diagnostic est celui du



Figure 8. Urographie intraveineuse - 20 minutes après injection. Colique néphrétique droite. Calcul ovalaire à contour lisse très faiblement opaque (cystine) dans l'uretère lombaire droit partiellement obstructif avec dilatation urétérale sus-jacente.

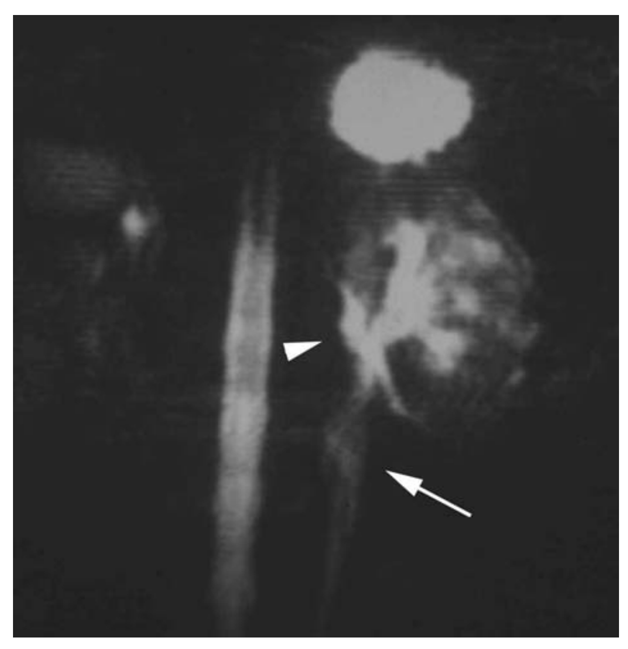


Figure 9. Uro-IRM réalisée sans injection. Colique néphrétique gauche. Dilatation des cavités avec épanchement périsinusal (tête de flèche) témoignant d'une rupture du fornix. Le calcul est dans la portion initiale de l'uretère lombaire avec une obstruction sévère et œdème péri-urétéral (flèche). La volumineuse formation sus-rénale en hypersignal correspond au contenu liquidien de la grosse tubérosité gastrique.

caillot ou de la nécrose papillaire dont les signes radiologiques se modifieront ou auront disparu lors d'un examen réalisé quelques jours plus tard. Après traitement ou évacuation spontanée, il persiste des signes de stase plus ou moins sévères pendant environ 24 heures avec œdème du méat urétéral et hypotonie urétérale pelvienne.

La rupture spontanée de la voie excrétrice est secondaire à l'hyperpression et entraîne une extravasation d'urine. Ce phénomène survient dans 5 à 6 % des crises de colique néphrétique. La déchirure ne se produit pas en regard de l'obstacle mais au niveau du fornix, zone de faiblesse des voies urinaires. La taille microscopique de la brèche rend difficile la détermination exacte de son siège. Initialement, il en résulte un reflux d'urine de type pyélo-interstitiel. Ensuite, l'urine diffuse dans l'espace cellulaire lâche qui l'environne, c'est-à-dire le long des pyramides vers le sinus ou encore vers le hile, puis l'espace rétropéritonéal. Sur l'UIV, elle se traduit par des opacités intraparenchymateuses irrégulières, nuageuses en regard des fonds de calices ou du sinus. Rarement, on met en évidence une opacification du système lymphatique. L'extravasation entraîne une chute de la pression intracavitaire et les signes d'obstruction aiguë et la dilatation sont moindres. L'extravasation ne nécessite pas de traitement spécifique hormis celui de l'obstacle dont la levée suffit à la faire régresser rapidement.

Avantages. Ils sont bien connus à savoir : la visualisation et la localisation exacte du ou des calculs qu'ils soient radio-opaques ou radiotransparents, les dimensions craniocaudale et axiale pour estimation des possibilités d'élimination spontanée, leur nombre et fournir les détails anatomiques les plus précis de l'axe urinaire. L'évaluation de la sévérité de l'obstruction est grossière mais bien connue et a fait l'objet depuis de nombreuses années d'un consensus. Le retard de sécrétion est bien corrélé à l'importance de l'obstruction. L'UIV distingue une obstruction urinaire aiguë de haut grade avec retard de sécrétion et augmentation progressive de la densité du néphrogramme d'une obstruction de bas grade avec simplement une ectasie urétérale associée à un arrêt partiel au niveau de l'obstacle. Tous ces renseignements sont indispensables pour la prise en charge thérapeutique. L'UIV montre les relations entre une calcification suspecte sur l'ASP et le système collecteur. La sensibilité de l'UIV est élevée allant de 87 à 90 % et sa spécificité va de 94 à 100 %. C'est un examen simple à réaliser et disponible 24 heures sur 24.

Inconvénients. Ils sont également bien connus : l'utilisation de produit de contraste iodé et de radiations ionisantes, l'incapacité à démontrer un calcul radiotransparent en cas de mutité rénale et la longueur de l'examen qui doit parfois être prolongé jusqu'à 24 h. Sa sensibilité pour la détection du calcul n'est pas parfaite dans la mesure où elle peut être mise en défaut en cas de très petits calculs ne modifiant pas l'aspect de l'uretère ou de calculs faiblement calcifiés ou encore situés à la jonction urétérovésicale et masqués par les gaz et les matières. De plus, elle ne donne aucun élément pour le diagnostic différentiel.

Autres techniques

Techniques invasives. La pyélographie descendante avec pose d'une néphrostomie par voie percutanée ou l'urétéropyélographie rétrograde sont indiquées dans les rares cas où les autres examens n'ont pas été contributifs.

IRM [32-34] (Fig. 9–11). À l'heure actuelle, elle ne sera mentionnée qu'à titre indicatif. L'uro-IRM offre une représentation frontale ou sagittale, voire oblique de l'ensemble de l'appareil urinaire avec un temps d'acquisition de quelques secondes. Il y a deux techniques pour sa réalisation. Sans injection de produit de contraste, elle est indépendante de la fonction rénale et uniquement morphologique en cas de dilatation de l'axe urinaire. Sa sensibilité est de 100 % pour montrer la dilatation et localiser le niveau de l'obstacle. Elle permet de visualiser non seulement l'uretère dilaté mais aussi l'infiltration œdémateuse et l'épanchement périrénal. La présence de liquide périrénal peut être identifié dans 87 % des cas d'obstruction aiguë et dans seulement 17 % des cas d'obstruction urinaire chronique. Le calcul apparaît comme une structure sans signal à l'extrémité de l'uretère dilaté en séquence pondérée en T2, mais la résolution de l'IRM étant en constants progrès il n'est pas illusoire de penser qu'elle pourra détecter dans un futur proche de très petits calculs. Si elle est réalisée avec injection de produit de contraste, ses performances sont liées (comme pour l'UIV) à l'intensité de l'obstruction, et des travaux sont en cours pour évaluer le degré d'obstruction et la fonction rénale.

Stratégie diagnostique [35-38] (Tableau 2) (Fig. 12)

L'ensemble des données actuelles convergent pour montrer la supériorité en termes de sensibilité et spécificité de la TDM



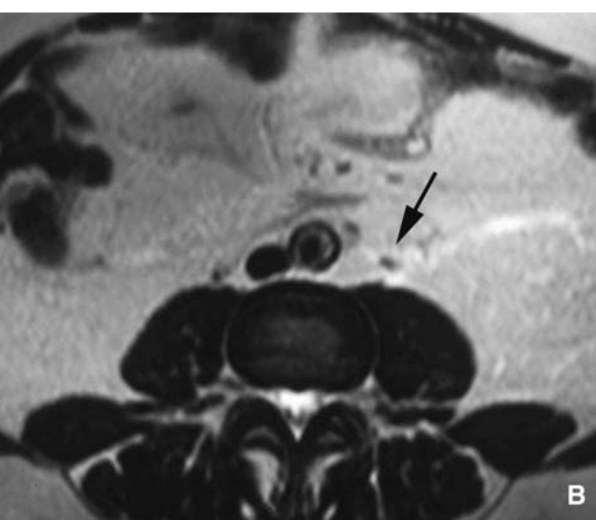


Figure 10. Uro-IRM réalisée sans injection. Colique néphrétique gauche.
A. Dilatation des cavités gauches avec arrêt de la dilatation sur le calcul situé dans la portion initiale de l'uretère lombaire. Obstruction modérée.
B. Séquence pondérée en T2, plan axial. Le calcul est visualisé sous forme d'une formation arrondie sans signal (flèche) entourée par un œdème inflammatoire de la paroi et du fascia périrénal antérieur.

hélicoïdale par rapport au couple ASP-échographie pour le diagnostic positif et bilan initial de la colique néphrétique (affirmer l'obstruction, visualiser l'obstacle lithiasique, donner son niveau, apprécier ses dimensions et sa nature chimique, prévoir les possibilités d'expulsion spontanée) avec en sus tous les diagnostics différentiels rénaux et extra-urinaires. Cette richesse séméiologique tente de plus en plus d'en faire l'outil radiologique essentiel dans le syndrome abdominal aigu. La TDM hélicoïdale est devenue la technique de référence ; mais en pratique, l'indication des examens diagnostiques est à moduler en fonction d'une part de l'accessibilité d'un scanner hélicoïdal et d'autre part du contexte clinique.

Dans la colique néphrétique simple typique, apyrétique, à diurèse conservée, survenant chez le sujet jeune, la prise en charge en urgence débute avant tout sur des arguments cliniques de probabilité diagnostique par le traitement médical symptomatique de la douleur. Dans cette situation simple, devant les contraintes d'organisation des plateaux techniques et les habitudes locales, le couple ASP-échographie ayant fait ses preuves, malgré des erreurs par excès (cavités dilatées non tendues) et par défaut (cavités non dilatées, calcul inaccessible), certains le proposent encore en première intention. En cas de doute diagnostique, la TDM hélicoïdale s'impose avec nécessité dans ces cas non résolus, de rajouter une acquisition avec injection intraveineuse de produit de contraste iodé. Dans ce



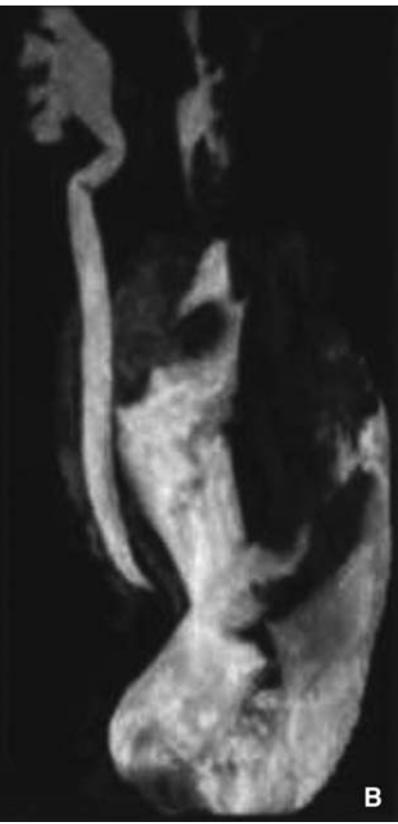


Figure 11. Urétérohydronéphrose physiologique, femme enceinte 8 mois. Symptomatologie de colique néphrétique droite.
A. Échographie. Visualisation de la dilatation de l'uretère droit avec arrêt typique d'urétéro-hydronéphrose physiologique (flèche). Pas de calcul.
B. Uro-IRM sans injection. Reconstruction MIP en projection oblique. L'ensemble de l'uretère droit dilaté est visible jusqu'au niveau du promontoire avec un arrêt typique.

même contexte, l'UIV est encore réalisée après l'épisode aigu pour prendre une décision thérapeutique. Elle sera à terme remplacée par la TDM hélicoïdale.

Colique néphrétique fébrile

Une infection urinaire en amont d'une obstruction est un facteur de gravité avec risque de choc septique, microabcès métastatique puis abcès profond, pyonéphrose avec destruction rénale ou encore pyélonéphrite chronique ou xanthogranulomateuse. Toute colique néphrétique s'accompagnant d'une hyperthermie voire d'une hypothermie est à considérer comme une urgence thérapeutique. Une dérivation urinaire doit être réalisée au plus tôt par voie anté- ou rétrograde. Le traitement de la maladie lithiasique interviendra ultérieurement.

Tableau 2.
Avantages et inconvénients des différentes techniques.

	ASP	UIV	US-doppler	TDM
Avantages	- Coût - Accessible - Type de calcul radio-opaque et morphologie	- Morphologie cavités - Calcul radiotransparent - Fonction : quantification obstruction - Localisation d'une calcification pelvienne	- Coût - Rapide - Reproductible	- Rapide - Diagnostic positif/différentiel - Status voies excrétrices - Status parenchyme - Bilan complet pré- post-thérapeutique
Inconvénients	- Faible sensibilité globale - Pas de diagnostic différentiel	- Long - Pas de résultat si rein muet - Contraste iodé	- Peu fiable diagnostic d'obstruction - Analyse incomplète du système excréteur - Peu fiable petit calcul cavités (< 3 mm)	- Disponibilité - Irradiation - Contraste iodé si injection - Temps d'interprétation

ASP : abdomen sans préparation ; UIV : urographie intraveineuse ; US-doppler : *ultrasonography-doppler* ; TDM : tomodensitométrie.

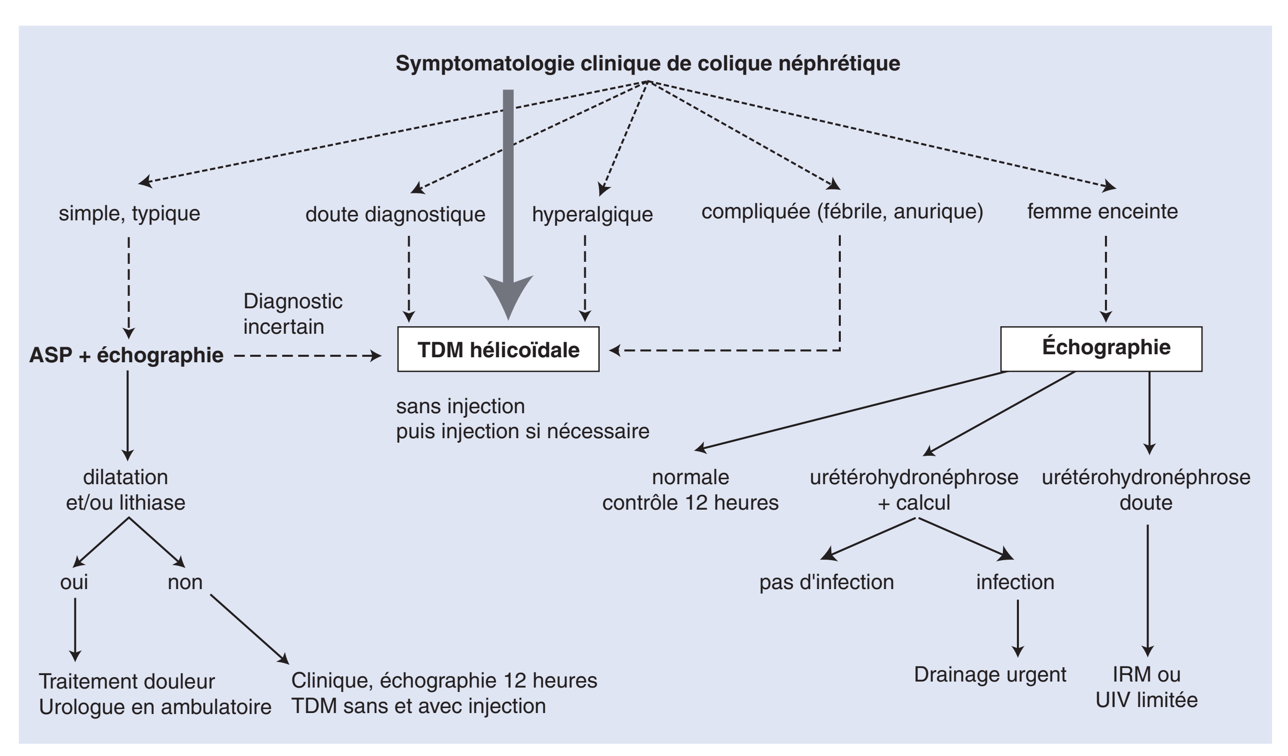


Figure 12. Arbre décisionnel. Stratégie diagnostique dans les différents contextes de colique néphrétique. ASP : abdomen sans préparation ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; UIV : urographie intraveineuse.

Pyélonéphrite aiguë lithiasique

L'examen TDM sera réalisé en première intention avant et après injection de produit de contraste pour diagnostiquer des lésions parenchymateuses de pyélonéphrite aiguë simple. Il s'agit typiquement de zone(s) triangulaire(s) hypodense(s), à base corticale et à sommet hilaire, homogène(s), parfois légèrement hétérogène(s). Ailleurs les lésions sont diverses, de gravité différente avec des zones de nécrose tissulaire et des îlots arrondis de densité liquidienne dus à des plages en voie d'abcédation ou encore un abcès déjà constitué avec extension périrénale.

Hydronéphrose infectée et pyonéphrose

L'hydronéphrose infectée se définit par la rétention d'urine purulente dans des cavités distendues par une obstruction sous-jacente. La pyonéphrose est la conséquence de la persistance d'une hydronéphrose infectée associée à une destruction partielle ou totale du parenchyme rénal entraînant un rein peu ou non fonctionnel avec parfois une extension périrénale. L'obstruction lithiasique en est la cause la plus fréquente. L'échographie objective une hydronéphrose ou une urétérohydronéphrose marquée le plus souvent avec calcul(s) et un contenu échogène des cavités dilatées est caractéristique. En cas de pyonéphrose, l'élément important est l'amincissement, voire la disparition du parenchyme rénal. Lorsqu'il s'agit d'une simple hydronéphrose infectée, le parenchyme rénal est d'épaisseur normale. Quand tous ces éléments typiques sont réunis, l'échographie a une haute valeur prédictive positive. La ponction échoguidée ramenant du pus a un double rôle diagnostique et thérapeutique. Bien que le diagnostic de pyonéphrose soit souvent fait par l'échographie associée au contexte, la ponction-aspiration percutanée d'urine reste la méthode simple la plus efficace pour le confirmer ou l'exclure. Elle permet d'adapter l'antibiogramme et constitue la première étape du traitement par la pose d'un drainage percutané des voies urinaires dilatées et/ou d'un abcès sous guidage TDM ou en échographie.

Insuffisance rénale aiguë obstructive avec ou sans anurie

La lithiase occupe 40 % des cas d'insuffisance rénale aiguë postrénale. Il s'agit souvent de calculs d'acide urique. L'anurie peut relever de trois mécanismes : obstacle bilatéral ou sur rein unique, action réflexe sur rein controlatéral peu fonctionnel ou encore infection. Elle peut être une manifestation isolée de la lithiase ou faire suite à une crise de colique néphrétique. L'UIV ne pouvant pas être utilisée, l'échographie et surtout la TDM sans injection voire l'IRM seront contributives. Les techniques invasives (urétéropyélographie rétrograde et montée d'une sonde double J ou néphrostomie percutanée suivie ultérieurement d'une pyélographie descendante) ont un rôle à la fois diagnostique et thérapeutique.

Une forme particulière est due à la précipitation uni- ou parfois bilatérale de cristaux d'indinavir. L'indinavir est un inhibiteur de protéase utilisé pour le traitement des patients VIH. Il est reconnu comme facteur lithogène avec une fréquence de formation de calculs de 12 %. Le risque de survenue d'une obstruction urinaire aiguë est de 3 à 5 %. Les calculs apparaissent après 6 mois de traitement. Ces calculs sont radiotransparents en radiologie conventionnelle et non ou très peu denses en TDM, ce qui rend leur diagnostic délicat voire impossible. L'hématurie micro- ou macroscopique est fréquente. Parfois une dilatation modérée des cavités est objectivable en échographie. Rarement l'échographie et l'UIV (en cas d'obstruction unilatérale) peuvent mettre en évidence le calcul. Le diagnostic sera évoqué sur le contexte clinique particulier et l'analyse de l'urine qui détecte des débris cristallisés jaunes ou bruns flottant dans l'urine. Le traitement est symptomatique. La résolution de la crise avec évacuation des calculs est en règle obtenue. [39]

Formes cliniques

Colique néphrétique durant la grossesse [40-46] (Fig. 11)

Durant la grossesse, la dilatation du système collecteur est un phénomène classique dû à l'intrication de facteurs hormonaux et de compression extrinsèque. Bien qu'elle débute entre 6 et 10 semaines d'aménorrhée, elle est observée dans plus de 90 % des cas durant le troisième trimestre. Elle siège sur le côté droit dans 85 % des cas. Des douleurs modérées voire même très sévères sont rares. Dans cette circonstance un facteur additionnel d'obstruction tel un calcul est soupçonné et doit être recherché car il nécessite un traitement spécifique. Il faut également exclure les autres causes de douleurs abdominales ou obstétricales (appendicite, diverticulite, hématome rétroplacentaire, etc.). La grossesse n'est pas un facteur favorisant la lithiase malgré la dilatation physiologique urétérale. L'association d'une pyélonéphrite est fréquente chez ces patientes.

L'UIV a été longtemps la seule méthode d'exploration. Au-delà de 12 semaines d'aménorrhée et limitée à 3 clichés (sans préparation, 5-10 min après injection et tardif si nécessaire), elle ne présente pas de danger pour le fœtus. En cas d'hydronéphrose de la grossesse, l'uretère est dilaté jusqu'au croisement des vaisseaux iliaques. La différence entre colique néphrétique et hydronéphrose physiologique est parfois difficile en cas de dilatation très importante avec faible concentration du contraste. Le squelette fœtal au 3e trimestre peut masquer un calcul urétéral. Un retard de sécrétion unilatéral est un argument en faveur d'une colique néphrétique.

L'échographie joue un rôle primordial évitant l'irradiation du fœtus et l'injection de produit de contraste. Elle montre la dilatation non spécifique des cavités pyélocalicielles et en théorie facilement un uretère dilaté avec un arrêt filiforme d'allure extrinsèque au croisement de l'uretère lombaire dilaté avec l'artère iliaque commune. Il n'y a pas de dilatation urétérale en dessous. Cet aspect est pathognomonique d'une urétérohydronéphrose physiologique. Une dilatation gauche prédominante associée à une douleur du flanc gauche est suggestive de pathologie obstructive. Le doppler couleur est utile pour distinguer l'uretère dilaté des vaisseaux iliaques ou encore d'une veine ovarienne élargie qui se situe à proximité. La détection d'un calcul urétéral et la différenciation entre une dilatation physiologique ou obstructive est parfois difficile. Le diagnostic n'est formel que si l'ensemble de l'uretère a été visualisé et en pratique, malgré la fenêtre acoustique créée par l'association placenta-liquide amniotique, l'uretère lombaire droit dilaté n'est visualisé en totalité que dans 77 % des cas chez les patientes asymptomatiques. Si l'uretère est dilaté en dessous du promontoire avec ou sans calcul urétéral visible, il s'agit d'un obstacle. La visualisation du bas uretère pelvien nécessite une approche endovaginale. La sensibilité de l'échographie pour détecter les calculs chez les femmes enceintes varie de 34 % à 95,2 %. En doppler pulsé, l'IR est normal, inférieur à 0,7 en cas de dilatation physiologique asymptomatique. Son élévation est inconstante en cas d'obstruction. La recherche d'une asymétrie des jets urétéraux présente une sensibilité et une spécificité médiocres. Au total, l'échographie avec l'aide du doppler couleur est la méthode à utiliser en première intention. L'UIV n'est à réaliser qu'en deuxième intention si l'échographie n'est pas contributive. L'uro-IRM est une alternative intéressante. Si l'uretère est rétréci de façon filiforme au niveau du promontoire évoquant une compression extrinsèque, l'urétérohydronéphrose physiologique est hautement probable. Si l'arrêt se situe plus haut ou plus bas ou est d'allure intrinsèque, il s'agit d'un calcul.

Dans 75 % des cas, le calcul s'évacuera spontanément. Les indications thérapeutiques (mise en place avec un temps de scopie minimal d'une sonde double J ou drainage percutané) sont fonction de la sévérité des manifestations cliniques et de la date du terme.

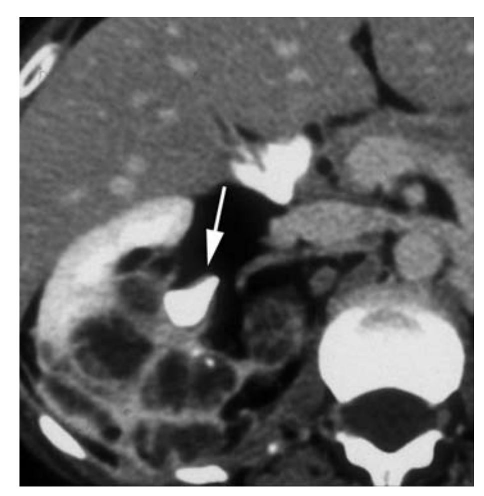


Figure 13. TDM après injection. Pyélonéphrite xanthogranulomateuse du rein droit avec calcul pyélique (flèche). Il y a une destruction de tout le parenchyme postérieur du rein remplacé par de multiples collections.

Pyélonéphrite xanthogranulomateuse (Fig. 13)

Cette entité rare évolue sur un mode subaigu ou chronique. Elle est caractérisée par une destruction progressive du parenchyme rénal évoluant de façon torpide à bas bruit. L'aspect en imagerie est variable et peu spécifique. Elle est classiquement associée à un ou plusieurs calculs (souvent coralliformes et de type « struvite ») et un syndrome obstructif avec perte de la fonction du rein. Il existe deux formes macroscopiques : la forme focale simule un processus tumoral nécrosé et la forme diffuse avec nephromégalie et un parenchyme détruit remplacé par de multiples masses pseudokystiques. L'extension périrénale n'est pas exceptionnelle. Le diagnostic est posé à l'examen anatomopathologique.

Tableau 3.
Composition chimique du calcul et aspect en radiologie conventionnelle et valeur de la densité en tomodensitométrie.

Nom chimique	Nom minéral	Fréquence	Morphologie	Opacité radiologique	Densité en TDM (UH)
Phosphate de calcium pur	Apatite (+) Brushite	3–9 %	homogène, lisse, coralliforme parfois	très opaque ++++	2000–2460 UH
Oxalate de calcium pur monohydrate dihydrate	Whewellite Whewellite	30–35 % 65–75 %	irrégulier, spiculé à bord net	très opaque à opaque+++	1400–1930 UH
Oxalate de calcium + Phosphate de calcium	Apatite (+) Brushite	35–40 %	idem	+++	850–1600 UH
Phosphate ammoniacomagnésien	Struvite	10–20 %	coralliforme parfois stratifié hétérogène	modérément opaque à peu opaque ++	850–1200 UH
Acide urique	–	5–10 %	lisse, rond	radiotransparent	200-500 UH
Cystine	–	1–3 %	coralliforme, homogène, aspect « vitreux », aspect de perle	peu opaque +	500–600 UH parfois 800 UH
Xanthine		< 1 %		radiotransparent	200–500 UH
Boue calcique	–	< 1 %	niveau en station debout – homogène ou hétérogène	modérément opaque à peu opaque ++	

■ Lithiase rénale en dehors du contexte de l'urgence [47]

La démarche diagnostique concerne les calculs rénaux asymptomatiques ou peu symptomatiques avec ou sans infection chronique. Tout calcul peut être responsable et/ou entretenir une infection urinaire, même sans obstruction de la voie excrétrice. Elle est constante pour les calculs phosphoammoniaco-magnésiens ou struvites, quasi constante pour les calculs rénaux bilatéraux et présente dans 8 % des cas de calculs unilatéraux. Il peut s'agir d'une banale infection des urines, récidivante ou non, pour laquelle l'imagerie n'a de rôle que dans le diagnostic du calcul. La maladie lithiasique est la cause la plus fréquente des pyélonéphrites chroniques. C'est une néphrite interstitielle provoquée par l'obstruction prolongée et l'infection. Elle aboutit à une insuffisance rénale chronique d'installation silencieuse ou à la suite de multiples épisodes aigus. L'hémodialyse favorise la formation de calculs du fait de l'augmentation de la concentration de substances normalement dissoutes dans l'urine.

Là encore, la TDM hélicoïdale multibarrettes se substitue aux trois autres méthodes d'imagerie.

Tomodensitométrie [48-54] (Tableau 3)(Fig. 14–19)

Technique d'examen simple

C'est une acquisition hélicoïdale avec incrémentation de 2 mm avant et après injection intraveineuse de produit de contraste, des coupes fines inférieures à 5 mm si l'on suspecte un petit calcul, une analyse sur console en fenêtres parenchymateuse et osseuse. La série sans injection détecte les calculs. La série après injection est réalisée au temps excréteur pour l'analyse des voies excrétrices. Les différents types de reconstructions multiplanaires et volumiques sont indispensables. Elles fournissent avec les appareils de dernière génération une information aussi pertinente que l'UIV pour les voies excrétrices avec un temps d'examen inférieur.

Calculs détectables quelle qu'en soit la composition chimique

Quelle qu'en soit la composition chimique, tous les calculs sont détectables, car spontanément denses, ils se distinguent parfaitement du parenchyme rénal sur l'examen sans injection. Avec des coupes entrelacées de 3 mm d'épaisseur, les calculs supérieurs ou égaux à 1 mm seront visibles. [49] Les coupes de 5 mm jointives ne détectent que les calculs supérieurs ou égaux à 3 mm. [50] Avec une réduction de dose d'irradiation de 50 %, les calculs inférieurs ou égaux à 2,5 mm seront encore visibles. [51] La TDM est un examen utile pour étudier une lacune en UIV (si l'échographie n'a pas tranché entre calcul ou tumeur/caillot). Les calculs urétéraux pelviens non obstructifs sont plus difficiles à distinguer de phlébolithes et nécessitent toujours dans un second temps l'injection de produit de contraste pour suivre le trajet de l'uretère. La TDM analyse la morphologie avec des informations sur la forme, le nombre exact et les dimensions des calculs dans les trois plans de l'espace. Elle localise parfaitement leur position, l'orientation des branches d'un calcul coralliforme avec en plus la mise en évidence d'éventuelles pièces calicielles libres. Elle précise l'aspect des cavités excrétrices dilatées ou non autour du calcul, leur angulation et la position du calcul ainsi que la morphologie du bassinet. Les reconstructions tridimensionnelles, en mode surfacique ou MIP, après acquisition hélicoïdale sans injection de contraste offrent donc une approche anatomique très précise. Toutes ces informations sont disponibles de façon identique, que les calculs soient radiotransparents ou faiblement opaques. Elles sont utiles pour la planification d'un geste percutané. [52] Enfin, la TDM donne une information optimale sur l'épaisseur du parenchyme rénal, ainsi que l'état du rein controlatéral et dépiste une cause lithogène (diverticule caliciel, malformation congénitale, etc.) au niveau du tractus urinaire.



Figure 14. TDM hélicoïdale sans injection. Coupe de 2 mm d'épaisseur. Petit calcul de 1 mm au fond d'un groupe caliciel moyen du rein gauche (flèche).

Composition chimique du calcul d'après la TDM

La TDM permet de prédire la composition chimique du calcul par la mesure de la densité en unités Hounsfield (UH). [55-61] Si

Figure 15. TDM hélicoïdale pour bilan de maladie lithiasique.
A. Coupe axiale sans injection. Calcul dans un groupe caliciel supérieur.
B. Reconstruction 2D frontale oblique. Elle montre de multiples calculs dans tous les fonds de calice du groupe supérieur mais sans ectasie visible.
C. Reconstruction volumique (MIP) - plan frontal après injection de contraste. Il existe une ectasie des fonds de calice contenant les calculs avec une tige calicielle supérieure grêle.
D. Reconstruction volumique (MIP) - plan frontal oblique postérieur droit après injection de contraste.
E. Reconstruction volumique (MIP) - plan frontal oblique postérieur gauche après injection de contraste.



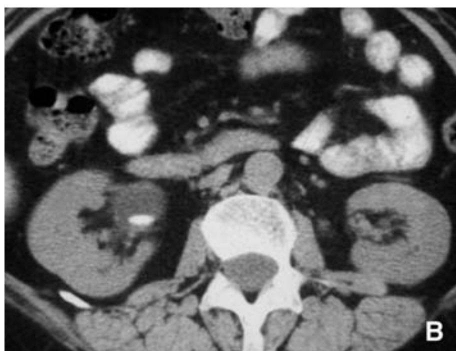
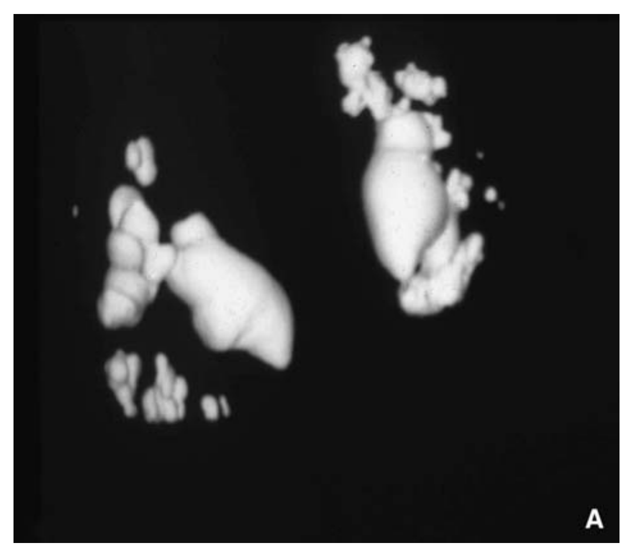


Figure 16. Calcul d'acide urique pyélique droit.
A. Urographie intraveineuse (UIV) , lacune radiotransparente à contour lisse entourée de contraste.
B. TDM coupe axiale sans injection. Le calcul est bien vu, très dense, déclive dans le bassinet exorénal.

la TDM est très sensible pour le diagnostic de calcul, les résultats publiés sont contradictoires pour identifier la nature précise car fonction des paramètres techniques d'acquisition variables d'une équipe à l'autre. En utilisant une tension de 80 kV, l'association de la densité visuelle et du rapport valeur UH/surface, la composition chimique est correctement évaluée dans 64 % à 81 % des cas. [59] En ne tenant compte uniquement que de la densité visuelle et de la valeur UH, tous les



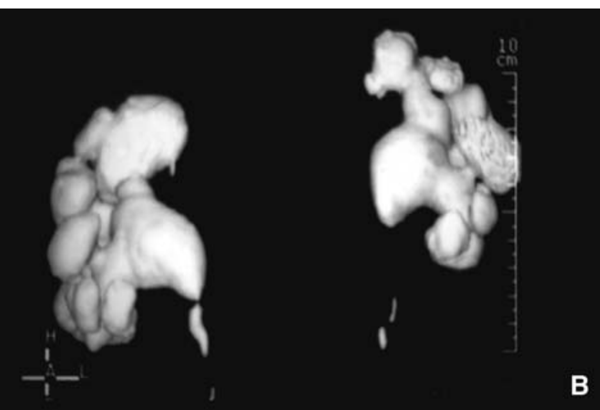


Figure 17. TDM hélicoïdale. Reconstruction 3D en mode surfacique.
A. Sans injection : volumineux calcul coralliforme complet bilatéral avec multiples fragments séparés.
B. Avec injection : il existe une importante dilatation des cavités pyélocalicielles avec images en « boules » des fonds de calices.

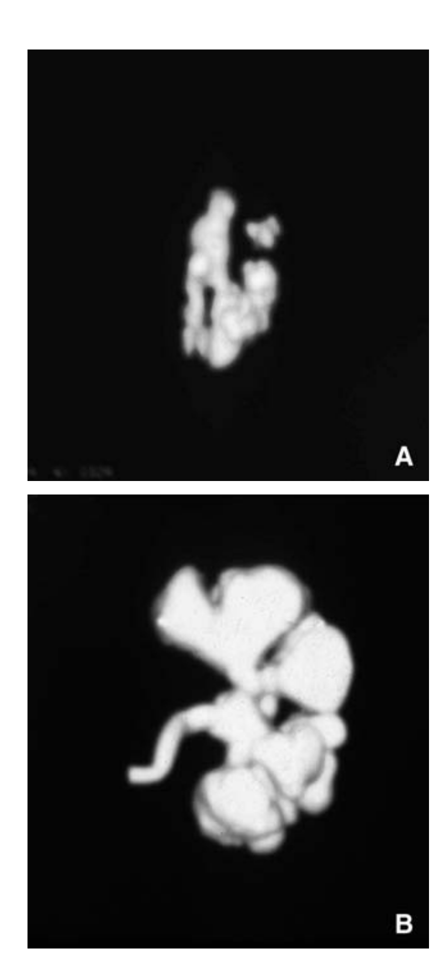


Figure 18. TDM hélicoïdale. Reconstruction 3D en mode surfacique.
A. Sans injection : calcul coralliforme dans le groupe caliciel inférieur gauche.
B. Avec injection : pyélite rétractile avec dilatation des fonds de calice en amont tiges plus grêles.

calculs de cystine, acide urique, oxalate de calcium monohydraté et brushite sont diagnostiqués dans 85 % des cas. Les autres auteurs obtiennent les mêmes résultats avec 120 kV. Quoiqu'il en soit, la fiabilité de la valeur UH est optimale sur des coupes fines inférieures ou égales à 3 mm et avec des paramètres d'image en fenêtre large pour détecter l'aspect hétérogène de certains calculs. Ces notions permettent d'orienter la thérapeutique entre une voie extracorporelle, percutanée et une alcalinisation des urines. Les calculs d'acide urique ont des densités variant de 200 à 630 UH ; les xanthines ont des densités voisines de celles de l'acide urique. Les calculs de cystine ont entre 500 et 600 UH, parfois jusqu'à 800 UH. Les calculs phospho-ammoniaco-magnésiens ou struvite vont de 860 à 1000 UH, les oxalates de calcium de 1 400 à 1 930 UH, les calculs mixtes d'oxalate et de phosphate de calcium de 850 à 1 600 UH et le phosphate de calcium est entre 2 000 et 2 400 UH. La distinction entre un calcul de cystine très dense et une struvite peu dense est difficile. Il est en pratique possible de distinguer un calcul d'acide urique des autres types dans 93 % des cas en utilisant la valeur de la densité moyenne.

Surface et volume du calcul d'après la TDM

La TDM hélicoïdale permet également d'apprécier la surface et le volume du calcul [4, 53, 62-64] à partir des reconstructions 2D et surtout 3D avec des mensurations statistiquement plus fiables qu'avec la radiologie conventionnelle et un pourcentage d'erreur dans les mensurations linéaires qui n'excède pas 3,6 %. Avec les reconstructions 3D, le volume est donné avec une précision de 4, 8 %. [64] Le calcul du volume est intéressant pour les calculs complexes.

Les trois autres examens d'imagerie : le passé [65]

Abdomen sans préparation et coupes tomographiques [66-68] (Tableau 2) (Fig. 19–21)

La radiologie standard ne met en évidence que les calculs radio-opaques. Entre 80 et 90 % des calculs sont détectés sur le cliché sans préparation car 90 % des calculs rénaux sont radio-opaques. Les coupes tomographiques sont plus sensibles que les clichés simples.

Le degré de radio-opacité dépend de la composition chimique et du volume du calcul. Un calcul d'oxalate de calcium doit avoir au moins 2 mm pour être identifié. Les calculs de cystine ou faiblement opaques de phosphate ammoniacomagnésien ne sont visibles que s'ils ont au moins 3 à 4 mm d'épaisseur. La tonalité est soit homogène soit stratifiée avec plusieurs couches différentes.

Le calcul de phosphate ammoniacomagnésien pur ou struvite est rare avec une très faible opacité. Il est toujours de type coralliforme. Le plus souvent, il est mixte prenant un aspect lamellaire (stratifié) avec des couches plus denses de sels de calcium. Le calcul d'acide urique pur, est radiotransparent donc peu visible dans un milieu environnant liquide ou graisseux et pas visible s'il est entouré de tissu. Après injection de produit de contraste, il est petit, arrondi et à contour lisse. Dans 50 % des cas, il est recouvert par de l'oxalate de calcium ou plus



Figure 19. Diverticule précaliciel du rein droit.
A. Urographie intraveineuse (UIV). Coupe tomographique avant injection. Elle montre un amas de petits calculs regroupés.
B. UIV, le diverticule est attenant au groupe caliciel supérieur.
C. TDM hélicoïdale après injection. Reconstruction frontale 2D.
D. TDM hélicoïdale après injection. Reconstruction frontale MIP. Elle montre les calculs dans le diverticule.
E. TDM hélicoïdale après injection. Reconstruction 3D en mode surfacique et projections obliques. Le collet et la localisation du diverticule sur un fond de calice du groupe supérieur sont bien analysés.

rarement du phosphate de calcium formant des couches concentriques radio-opaques de tonalités différentes autour d'un noyau radiotransparent.

Le calcul de cystine est volontiers petit, ovale ou sphérique, et à contours irréguliers. Il est homogène, faiblement opaque avec un aspect « vitreux ».

Sur l'ASP, la surface du calcul est mesurée en tenant compte de la longueur et de la largeur mesurée en appliquant la formule d'une ellipsoïde, mais sans tenir compte de l'agrandissement radiologique. [53, 65] Il y a une bonne corrélation entre la surface et le volume. [68] L'information obtenue est suffisante pour guider la thérapeutique uniquement pour les calculs de configuration harmonieuse. Elle est erronée pour les calculs de forme irrégulière ou complexe du type coralliforme.

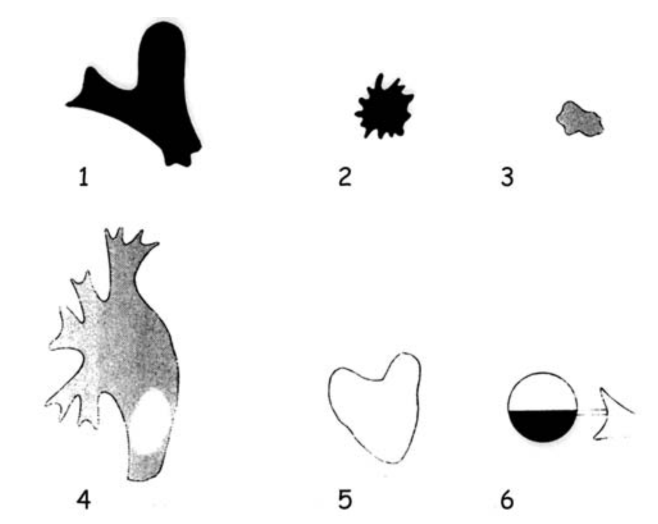


Figure 20. Schéma des différents types de calcul en radiologie conventionnelle. 1. Phosphate de calcium ; 2. oxalate de calcium ; 3. calcul phospho-ammoniaco-magnésium (struvite) ; 4. acide urique ; 5. cystine ; 6. boue calcique.



Figure 21. Abdomen sans préparation. Calcul coralliforme phospho-ammoniaco-magnésium (struvite) faiblement opaque avec de multiples branches (flèche).

Échographie

Le diagnostic de calcul repose sur l'association d'un arc hyperéchogène avec son ombre acoustique. In vitro, la résolution de l'échographie est excellente. Elle permet de détecter des calculs voisins de 0,8 mm avec une sonde de 7,5 MHz et entre 1 à 2 mm avec une sonde de 3,5 à 5 MHz. In vivo, elle permet de détecter les calculs mesurant 4 mm voire 3 mm dans les conditions techniques optimales. La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de calcul est d'abord fonction de sa taille, puis de sa localisation et de l'aspect du milieu environnant. Parfois, seuls les calculs de plus de 5 mm pourront être visibles

à cause du bruit de fond, de la médiocre échogénicité du patient et surtout des nombreux artefacts acoustiques produits par les différents constituants échogènes du sinus rénal. L'aspect échographique est identique quelle que soit la composition chimique du calcul et son aspect radiologique. Les calcifications athéromateuses des parois artérielles ont un aspect identique mais une topographie différente. En doppler couleur, toutes les calcifications sont susceptibles de donner un artefact couleur appelé artefact de scintillement lié à un mécanisme complexe d'interaction des ultrasons avec la surface de la calcification. Il se traduit en imagerie couleur par une mosaïque de couleurs située dans le cône d'ombre. Cet artefact permet de séparer les zones hyperéchogènes calcifiées de celles qui ne le sont pas. Ceci est particulièrement intéressant au niveau intrarénal ou dans les portions mal analysables de l'uretère. Cet artefact de scintillement est absent en cas de calcul lisse mais intense en cas de calcul à surface irrégulière et spiculée. L'air dans les cavités introduit par une manœuvre endoluminale est une cause de faux positif mais l'air se déplace toujours vers le haut. Une sonde double J a un aspect hyperéchogène en rail caractéristique.

L'échographie n'est performante ni pour évaluer la taille exacte ni le nombre. L'avantage de l'échographie est qu'elle visualise dans le même temps l'état du parenchyme rénal. La sensibilité de l'échographie prise isolément pour les calculs rénaux varie de 60 % à 96 %. L'association échographie et clichés standards aurait les performances optimales pour le diagnostic des calculs rénaux allant de 98 % à 100 %.

Urographie intraveineuse

L'UIV visualise la morphologie sur le système excréteur et le retentissement variable du calcul. Elle était intéressante pour confirmer la localisation intra- ou extra-urinaire d'une calcification, pour identifier les microcalculs d'une ectasie canaliculaire précalicielle ou une calcification dans une nécrose papillaire (calcifications annulaires à centre clair). Cette distinction est fondamentale pour la conduite diagnostique. Elle précise la nature du calcul. Le calcul radiotransparent est une lacune de forme géométrique, arrondie ou ovalaire, de contours lisses, souvent légèrement mobile (en fonction de sa taille par rapport à celle du système collecteur) sur les clichés successifs. La morphologie et la taille réelle d'un calcul à centre opaque et périphérie radiotransparente seront bien évaluées par l'UIV car la partie radiotransparente sera entourée par le produit de contraste alors qu'elle était invisible sur le cliché sans préparation. Le retentissement sur le parenchyme est mal évalué.

Le diagnostic différentiel d'un calcul radiotransparent dans un contexte hématurique se pose avec :

- un caillot ou un fragment de nécrose papillaire. Leur morphologie se modifie rapidement et/ou ils disparaissent en quelques jours. La nécrose a une forme triangulaire avec une anomalie d'un fond de calice ;
- une tumeur excréto-urinaire. Elle est adhérente à la paroi, se raccordant à angles obtus avec des contours irréguliers. Elle est inchangée sur les examens successifs. L'association caillot-tumeur est fréquente et ce n'est que la persistance d'une lacune qui sera l'argument du diagnostic. La TDM est plus pertinente car elle prouve la présence de tissu tumoral par sa prise de contraste.

À part certaines entités

Lithiase et dérivation urinaire

Les dérivations urinaires favorisent la lithogenèse. Elle est due à la combinaison de plusieurs facteurs : la stase urinaire dans le haut appareil ou dans le segment digestif, l'infection urinaire chronique et les troubles métaboliques induits par la dérivation (acidose hyperchlorémique, hypokaliémique et hypercalciurique). Leur fréquence dépend du degré de stase urinaire et de la longueur du segment digestif employé. Elle varie de 5 % dans les urétéro-iléostomies à 20 % dans les entérocystoplasties. Le calcul peut siéger dans le haut appareil ou dans le segment digestif. Le délai d'apparition après la dérivation est variable, de quelques mois à plusieurs années. Il s'agit plus souvent de calculs infectieux à struvite que de calculs calciques ou encore uriques. La symptomatologie est variable, de la latence clinique avec un diagnostic réalisé lors du bilan de surveillance à des tableaux divers associés ou non aux autres complications urologiques (infection, sténose, reflux). Le risque d'insuffisance rénale chronique à long terme est élevé. La TDM est utile pour un bilan complet, sauf en cas d'obstruction sévère où l'uro-IRM est plus pertinente.



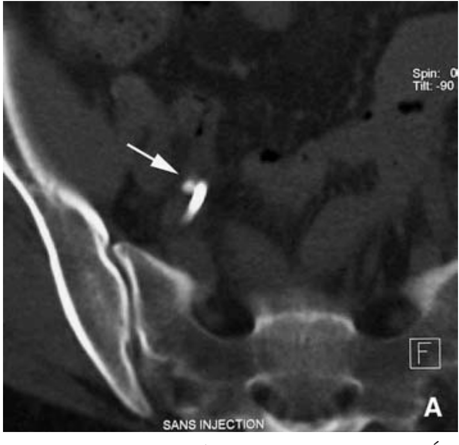
Figure 22. Abdomen sans préparation. Calculs entourant les extrémités supérieure et inférieure d'une sonde JJ gauche (flèche).

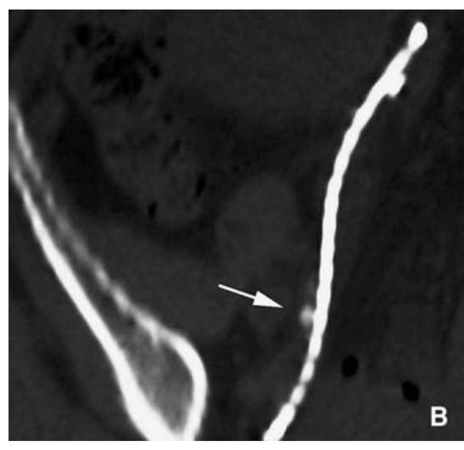
Lithiase et corps étrangers urinaires (Fig. 22)

Il s'agit d'incrustations à la surface d'un corps étranger en contact prolongé avec l'urine. Les incrustations des endoprothèses urétérales s'observent dans 40 à 70 % des cas. Ces incrustations dépendent de la durée du drainage (en théorie à partir de 6 mois), de la présence d'urines infectées ou d'une diurèse insuffisante. Ces dépôts sont le plus souvent de type struvite et d'oxalate de calcium. Ces incrustations ne sont symptomatiques que dans 5 % des cas lorsque la lumière de la sonde est obstruée.

Calculs vésicaux

Unique ou multiples, ils sont médians, mobiles, déclives et volontiers volumineux. Ils sont plus fréquents dans un diverticule et de siège fixe. Dans les pays à niveau socioéconomique élevé, ils surviennent essentiellement chez l'homme et sont la conséquence d'une stase urinaire. Dans les pays en voie de développement, c'est encore une pathologie courante endémique qui atteint les enfants, et le déséquilibre nutritionnel en est





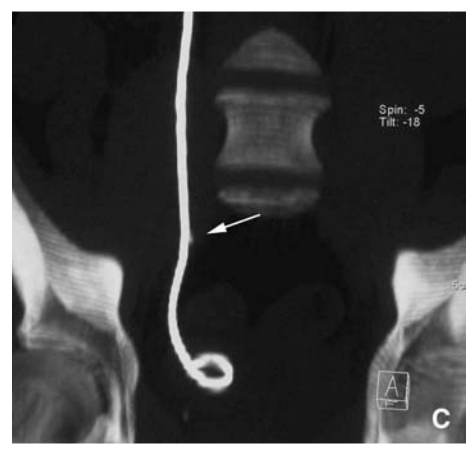


Figure 23. TDM hélicoïdale sans injection. Évaluation après pose d'une sonde JJ en post-lithotritie extracorporelle (LEC).
A. Coupe axiale avec fenêtrage « osseux ». Le calcul se dégage de la sonde JJ (flèche).
B. Reconstruction 2D courbe frontale. Elle montre le calcul résiduel autour de la sonde avec une parfaite évaluation (flèche).
C. Reconstruction frontale stricte en mode MIP. Le calcul est moins bien visible mais sa localisation est bien appréciée (flèche).





Figure 24. TDM hélicoïdale sans injection. Douleur et hématurie post-LEC.
A. TDM hélicoïdale sans injection. Hématome avec brèche parenchymateuse et persistance d'un minime calcul dans un groupe caliciel moyen non dilaté.
B. TDM hélicoïdale avec injection. Hématome antérieur avec contusion rénale localisée en antérieur. Il existe un petit calcul déplacé dans l'hématome (flèche). Les cavités pyélocalicielles sont denses car à contenu hémorragique.

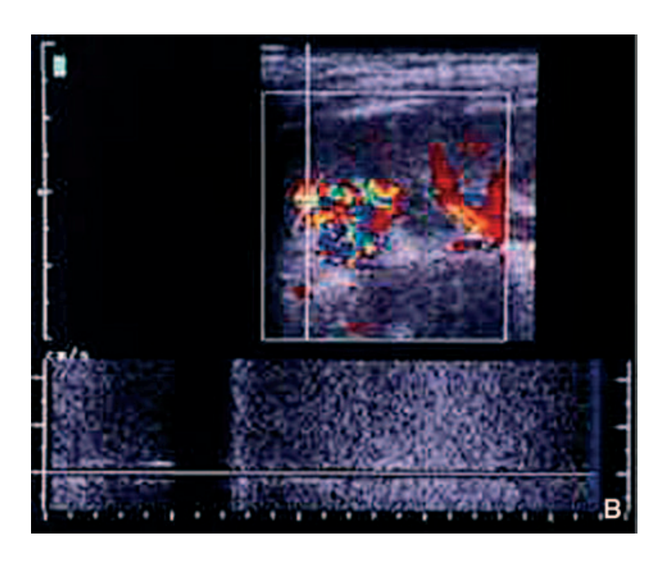
la cause principale. Ils sont souvent associés à une infection urinaire symptomatique ou non. Elle constitue d'une part un facteur déclenchant et d'autre part est auto-entretenue par le calcul une fois formé. Le calcul vésical se développe autour d'un noyau central de nature variable (dépôts fibrinoleucocytaires, corps étranger) par accumulation concentrique de dépôts. Il s'agit le plus souvent de phosphate ammoniacomagnésien et de phosphate de calcium ou encore d'acide urique. 80 % ont un centre contenant de l'urate d'ammonium et 50 % de l'oxalate de calcium. Quel que soit son type initial, des dépôts de sels de natures différentes s'organisent en couches concentriques donnant en radiologie standard un aspect stratifié. Trente pour cent des patients ont un calcul rénal associé.

■ Place de l'imagerie au cours du traitement [69] (Fig. 23–27)

La TDM hélicoïdale est le meilleur examen en post-thérapeutique pour l'ensemble de ces informations nécessaires : affirmer la bonne position d'une éventuelle sonde double J et la disparition de la dilatation des cavités ; diagnostiquer, dénombrer et localiser les fragments résiduels après LEC (lithotritie extracorporelle) même avec une sonde double J en place, contrôler la dissolution d'un calcul urique et enfin surveiller la récidive.



Figure 25. TDM hélicoïdale avec injection – reconstruction 2D frontale. Douleur et hématurie post-LEC. Fragmentation d'un calcul pyélique inférieur avec multiples fragments (flèche inférieure). Il y a une dilatation des cavités comprimées par un kyste connu mais à contenu hémorragique (flèche supérieure). La dilatation de l'uretère est due à la migration urétérale des fragments (tête de flèche).



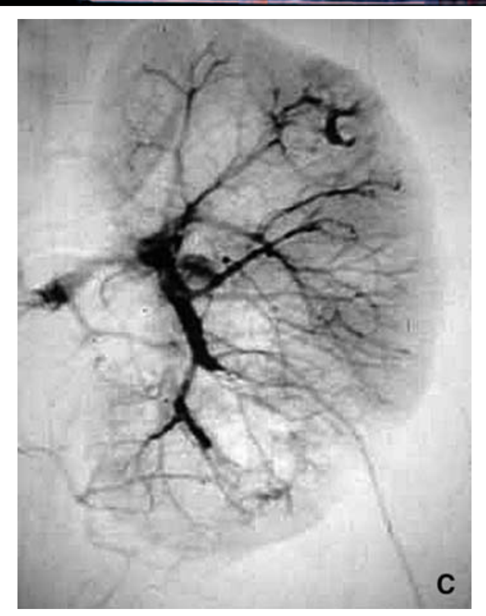


Figure 26. Fistule artérioveineuse post-LEC (lithotritie extracorporelle). Hématurie incoercible apparue quelques heures après le geste.
A. Doppler couleur. La fistule est bien visualisée avec des turbulences internes et dans le tissu environnant.
B. Doppler pulsé. Le spectre enregistré dans la fistule montre une accélération des vitesses avec grosses turbulences et désorganisation complète de la courbe.
C. Artériographie sélective. Elle confirme la fistule traitée pendant la même procédure par embolisation hypersélective.

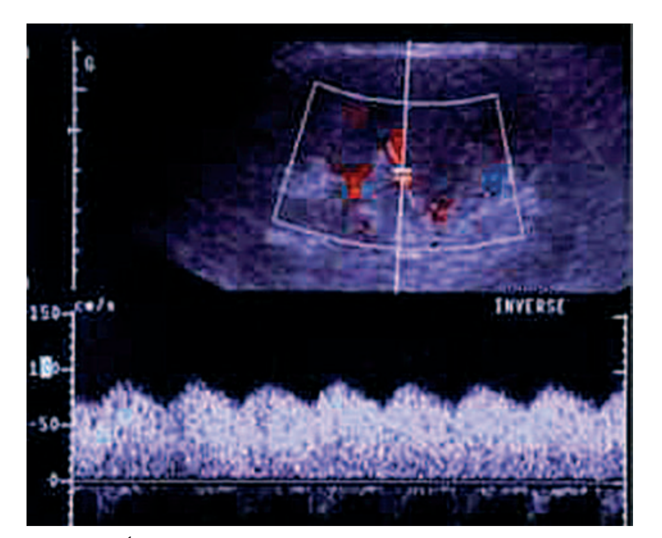


Figure 27. Échographie doppler pulsé. Fistule artérioveineuse post-lithotritie extracorporelle. Autre aspect pathognomonique de spectre avec vitesse élevée et chute de l'index de résistance (0,4).

En présence d'une crise de colique néphrétique post-LEC, l'échographie recherche une dilatation des cavités associée. L'échographie et la TDM interviennent pour le diagnostic des complications : infection, hématome sous-capsulaire ou périrénal. En revanche l'examen échographique doppler est plus sensible avec un opérateur entrainé que la TDM pour détecter une fistule artérioveineuse parenchymateuse. Elle sera réalisée en première intention. Sa négativité n'élimine pas le diagnostic, mais il n'y a pas de faux-positif (Fig. 26,27). L'indication d'un examen artériographique dépend du contexte clinique.

■ Conclusion

Au total, la TDM hélicoïdale occupe une place privilégiée pour l'exploration de la maladie lithiasique aussi bien dans un contexte d'urgence qu'à distance en bilan de la maladie lithiasique. Son efficacité diagnostique est proche de 100 % en urgence avec en plus beaucoup de diagnostics différentiels. En bilan préthérapeutique, elle fournit des informations morphologiques très précises du calcul, des voies excrétrices et du parenchyme rénal ainsi que l'état du rein controlatéral. C'est un examen rapide pour le patient mais qui nécessite pour obtenir tous les renseignements qu'il fournit un temps non négligeable d'analyse et de traitements d'images sur console pour le médecin imageur. En post-thérapeutique, elle conserve son rôle à la fois pour les complications immédiates (sauf les fistules artérioveineuses iatrogènes) et le suivi à distance. C'est véritablement un examen unique qui remplace en première intention l'imagerie conventionnelle radiologique et échographique.

Points forts

La TDM hélicoïdale permet de remplacer à elle seule les trois autres examens usuels proposés dans la maladie lithiasique et ceci dans toutes les circonstances cliniques : en urgence devant une symptomatologie clinique de colique néphrétique, en bilan préthérapeutique et dans le suivi post-thérapeutique. Ses performances sont optimales pour en urgence symptomatologie aiguë faire le diagnostic positif et différentiel (urinaire et extra-urinaire), apprécier la morphologie de la lithiase (taille, nombre, localisation, composition chimique, etc.), faire le bilan préthérapeutique et évaluer le suivi post-thérapeutique.

Abréviations

TDM hélicoïdale : tomodensitométrie hélicoïdale
UH : unité Hounsfield
ASP : abdomen sans préparation
UIV : urographie intraveineuse
MIP : *maximum intensity projection*
uro-IRM : urographie en imagerie par résonance magnétique



Références

[1] Lechevallier E, Dussol B, Bretheau D. Manifestations cliniques de la lithiase urinaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-104-A-30, 1995: 6p.

[2] Katz DS, Lane MJ, Sommer FG. Non-contrast spiral CT for patients with suspected renal colic. *Eur Radiol* 1997;**7**:680-5.

[3] O'Malley ME, Hahn PF, Yoder IC, Gazelle GS, McGovern FJ, Mueller PR. Comparison of excretory phase, helical computed tomography with intravenous urography in patients with painless haematuria. *Clin Radiol* 2003;**58**:294-300.

[4] Schreyer HH. Uggowitzer MM, Ruppert-Kohlmayr A. Helical CT of the urinary organs. *Eur Radiol* 2002;**12**:575-91.

[5] Fielding JR, Steele G, Fox LA, Heller H, Loughlin KR. Spiral computerized tomography in the evaluation of acute flank pain: a replacement for excretory urography. *J Urol* 1997;**157**:2071-3.

[6] Bell TV, Fenlon HM, Davison BD, Ahari HK, Hussains S. Unenhanced helical CT criteria to differenciate distal ureteral calculi from pelvic phleboliths. *Radiology* 1998;**207**:363-75.

[7] Chen MY, Zagoria RJ, Saunders HS, Dyer RB. Trends in the use of unenhanced helical CT for acute urinary colic. *AJR Am J Roentgenol* 1999;**173**:1447-50.

[8] Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002;**178**:379-87.

[9] Dalla Palma L, Pozzi-Mucelli R, Stacul F. Present-day imaging of patients with renal colic. *Eur Radiol* 2001;**11**:4-15.

[10] Denton ER, Mackenzie A, Greenwell T, Popert R, Rankin SC. Unenhanced helical CT for renal colic: is the radiation dose justifiable? *Clin Radiol* 1999;**54**:444-7.

[11] Levine JA, Neitlich J, Verga M, Dalrymple N, Smith RC. Ureteral calculi in patients with flank pain: correlation of plain radiography with unenhanced helical CT. *Radiology* 1997;**204**:27-31.

[12] Sourtzis S, Thibeau JF, Damry N, Raslan A, Vandendris M, Bellemans M. Radiologic investigation of renal colic: unenhanced helical CT compared with excretory urography. *AJR Am J Roentgenol* 1999;**172**:1491-4.

[13] Wang LJ, Ng CJ, Chen JC, Chiu TF, Wong YC. Diagnosis of acute flank pain caused by ureteral stones: value of combined direct and indirect signs on IVU and unenhanced helical CT. *Eur Radiol* 2004;**14**:1634-40.

[14] Zelenko N, Coll D, Rosenfeld AT, Smith RC. Normal ureter size on unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2004;**182**:1039-41.

[15] Smith RC, Verga M, Dalrymple N, McCarthy S, Rosenfield AT. Acute ureteral obstruction: value of secondary signs on helical unenhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**167**:1109-13.

[16] Smith RC, Verga M, McCarthy S, Rosenfield AT. Diagnosis of acute flank pain value of unenhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**166**:97-101.

[17] Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, Essenmacher KR, Verga M, Glickman MG, et al. Acute flank pain: comparison of non-contrast enhanced CT and intravenous urography. *Radiology* 1995;**194**:789-94.

[18] Heneghan JP, McGuire KA, Leder RA, De Long DM, Yoshizumi T, Nelson RC. Helical CT for nephrolithiasis and ureterolithiasis: comparison of conventional and reduced radiation-dose techniques. *Radiology* 2003;**229**:575-80.

[19] Boridy IC, Nicolaidis P, Kawashima A, Goldman SM, Sandler CM. Ureterolithiasis: value of the tail sign in differentiating phleboliths from ureteral calculi at nonenhanced helical CT. *Radiology* 1999;**211**:619-21.

[20] Ozer C, Yencilek E, Apaydin FD, Duce MN, Yildiz A, Erdem E, et al. Diagnostic value of renal parenchymal density difference on unenhanced helical computed topography scan in acutely obstructing ureteral stone disease. *Urology* 2004;**64**:223-6.

[21] Heneghan JP, Dalrymple NC, Verga M, Rosenfield AT, Smith RC. Soft tissue "rim sign" in the diagnosis of ureteral calculi with use of unenhanced helical CT. *Radiology* 1997;**202**:709-11.

[22] Liu W, Esler SJ, Kenny BJ, Goh RH, Rainbow AJ, Stevenson GW. Low-dose non enhanced helical CT of renal colic: assessment of ureteric stone detection and measurement of effective dose equivalent. *Radiology* 2000;**215**:51-4.

[23] Tack D, Sourtzis S, Delpierre I, De Maertelaer V, Genevois PA. Low-dose unenhanced multidetector CT of patients with suspected renal colic. *AJR Am J Roengenol* 2003;**180**:305-11.

[24] Yilmaz S, Sindel T, Arslan G, Ozkaynak C, Karaali K, Kabaalioglu A, et al. Renal colic: comparison of spiral CT, US and IVU in the detection of ureteral calculi. *Eur Radiol* 1998;**8**:212-7.

[25] Ripolles T, Agramunt M, Errando J, Martinez MJ, Coronel B, Morales M. Suspected ureteral colic: plain film and sonography vs unenhanced helical CT. A prospective study in 66 patients. *Eur Radiol* 2004;**14**:129-36.

[26] Levine JA, Neitlich J, Verga M, Dalrymple N, Smith RC. Ureteral calculi in patients with flank pain: correlation of plain radiography with unenhanced helical CT. *Radiology* 1997;**204**:27-31.

[27] Rahmouni A, Bargoin R, Herment A, Bargoin N, Vasile N. Color doppler twinkling artifact in hyperechoic regions. *Radiology* 1996;**199**:269-71.

[28] Laing FC, Benson CB, DiSalvo DN, Brown DL, Frates MC, Loughlin KR. Distal ureteral calculi: detection with vaginal US. *Radiology* 1994;**192**:545-8.

[29] Roy C, Tuchmann C, Pfleger D, Guth S, Saussine C, Jacqmin D. Potential role of duplex Doppler sonography in acute renal colic. *J Clin Ultrasound* 1998;**26**:427-32.

[30] Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography. Where do we stand? *AJR Am J Roentgenol* 2003;**180**:885-92.

[31] Tublin ME, Dodd GD, Verdile VP. Acute renal colic: diagnosis with Duplex Doppler US. *Radiology* 1994;**193**:697-701.

[32] Roy C, Saussine C, Jahn C, Vinee P, Beaujeux R, Campos M, et al. Evaluation of RARE-MR- Urography in the assessment of ureterohydronephrosis. *J Comput Assist Tomogr* 1994;**18**:601-8.

[33] Roy C, Saussine C, Guth S, Horviller S, Tuchmann C, Vasilescu C, et al. MR Urography in the evaluation of urinary tract obstruction. *Abdom Imaging* 1998;**23**:27-34.

[34] Regan F, Bohlman ME, Khazan R, Rodriguez R, Schultze-Haakh H. MR Urography using HASTE imaging in the assessment of ureteric obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**167**:1115-20.

[35] Catalano O, Nunziata A, Altei F, Siani A. Suspected ureteral colic: primary helical CT versus selective helical CT after unenhanced radiography and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2002;**178**:379-87.

[36] Ege G, Akman H, Kuzucu K, Yildiz S. Can computed tomography scout radiography replace plain film in the evaluation of patients with acute urinary tract colic? *Acta Radiol* 2004;**45**:469-73.

[37] Touze MD, Bertini N, Ducasse JL, Ellrodt A, Gattegno B, Guille F, et al. Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences. *Réanim Urg* 1999;**8**:532-46.
[38] Van Gansbeke D, Poncelet P, Sourtzis S, Nicaise N. Apport du CT-scanner hélicoïdal dans les coliques néphrétiques. *Réanim Urg* 1999;**8**:566-70.
[39] Schwartz BF, Schenkman N, Armenakas NA, Stoller ML. Imaging characteristics of indinavir calculi. *J Urol* 1999;**161**:1085-9.
[40] Grenier N, Pariente JL, Trillaud H, Soussotte C, Douws C. Dilatation of the collecting system during pregnancy: physiologic versus obstructive dilatation. *Eur Radiol* 2000;**10**:271-9.
[41] Loufhlin KR, Ker LA. The current management of urolithiasis during pregnancy. *Urol Clin North Amer* 2002;**29**:701-4.
[42] MacNeily AE, Goldenberg SL, Allen GJ, Ajzen SA, Cooperberg PL. Sonographic visualization of the ureter in pregnancy. *J Urol* 1991;**146**: 298-301.
[43] Parulkar BG, Hopkins TB, Wollin MR, Howard Jr. PJ, Lal A. Renal colic during pregnancy: a case for conservative treatment. *J Urol* 1998; **159**:365-8.
[44] Roy C, Saussine C, Jahn C, Le Bras Y, Steichen G, Delepaul B, et al. Fast imaging MR assessment of ureterohydronephrosis during pregnancy. *Magn Reson Imaging* 1995;**13**:767-72.
[45] Stothers L, Lee LM. Stones in pregnancy and children. *J Urol* 1992; **148**:1076-8.
[46] Wachsberg RH. Unilateral absence of ureteral jets in the third trimester of pregnancy: pitfall in color Doppler US diagnosis of urinary obstruction. *Radiology* 1998;**209**:279-81.
[47] Drach GW. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis and medical management. In: *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 2085-156.
[48] Boulay I, Holtz P, Foley WD, White B, Begun FP. Ureteral calculi: diagnostic efficacy of helical CT and implications for treatment of patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;**172**:1485-90.
[49] Gaucher O, Hubert J, Blum A, Regent D, Mangin P. Evaluation of spiral computed tomography in the demonstration of kidney stone. Ex vivo study. *Prog Urol* 1998;**8**:347-51.
[50] Memarsadeghi M, Heinz-Peer G, Helbich TH, Schaefer-Prokop C, Kramer G, Scharitzer M, et al. Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section with on diagnosis. *Radiology* 2005;**235**:530-6.
[51] Kalra MK, Maher MM, D'Souza RV. Rizzo S, Halpern EF, Blake MA, Saini S. Detection of urinary tract stones at low-radiation-dose CT with z-axis automatic tube current modulation: phantom and clinical studies. *Radiology* 2005;**235**:523-9.
[52] Hubert J, Blum A, Cormier L, Claudon M, Regent D, Mangin P. Three-dimensional CT-scan reconstruction of renal calculi. A new tool for mapping-out staghorn calculi and follow-up of radiolucent stones. *Eur Urol* 1997;**31**:297-301.
[53] Narepalem N, Sundaram CP, Boridy IC, Yan Y, Heiken JM, Clayman RV. Comparison of helical computerized tomography and plain radiography for estimating urinary stone size. *J Urol* 2002;**167**: 1235-8.
[54] Delomez J, Claudon M. Darmaillarcq, Hubert J, Lemaître L. Imagerie des tumeurs de la voie excrétrice supérieure. *J Radiol* 2002;**83**:825-8.
[55] Zarse CA, McAteer JA, Tann M, Sommer AJ, Kim SC, Paterson RF, et al. Helical computed tomography accurately reports urinary stone composition using attenuation values: in vitro verification using high-resolution micro-computed tomography calibrated to fourier transform infrared microspectroscopy. *Urology* 2004;**63**:828-33.
[56] Motley G, Dalrymple N, Keesling C, Fischer J, Harmon W. Hounsfield unit density in the determination of urinary tone composition. *Urology* 2001;**58**:170-3.
[57] Mostafavi MR, Ernst RD, Saltzman B. Accurate determination of chemical composition of urinary calculi by spiral computerized tomography. *J Urol* 1998;**159**:673-5.
[58] Bellin MF, Renard-Penna R, Conort P, Bissery A, Meric JB, Daudon M, et al. Helical CT evaluation of the chemical composition of urinary tract calculi with a discriminant analysis of CT-attenuation values and density. *Eur Radiol* 2004;**14**:2134-40.
[59] Deveci S, Coskun M, Tekin MI, Peskircioglu L, Tarhan NC, Ozkardes H. Spiral computed tomography: role in determination of chemical compositions of pure and mixed urinary stones: an in vitro study. *Urology* 2004;**64**:237-40.
[60] Nakada SY, Hoff DG, Attai S, Heisey D, Blankenbaker D, Pozniak M. Determination of stone composition by noncontrast spiral computed tomography in the clinical setting. *Urology* 2000;**55**:816-9.
[61] Mitcheson H, Zamenhof R, Bankoff M, Prien E. Determination of the chemical composition of urinary calculi by computerized tomography. *J Urol* 1983;**130**:814-9.
[62] Tublin ME, Murphy ME, Delong DM, Tessler FN, Kliever MA. Conspicuity of renal calculi at unenhanced CT: effects of calculus composition on size and CT technique. *Radiology* 2002;**225**:91-6.
[63] Ackermann D, Griffith D, Dunthorn M, Neuman R, Finlayson B. Calculation of stone volume and urinary stone staging with computer assistance. *J Endourol* 1989;**3**:355-60.
[64] Olcott EW, Sommer FG, Napel S. Accuracy of detection and measurement of renal calculi: in vitro comparison of the three-dimensional spiral CT, radiography and nephrotomography. *Radiology* 1997;**204**:19-25.
[65] Dussol B, Lechevallier E, Berland Y. Lithiase infectieuse. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-104-C-10, 1993: 9p.
[66] Rince M, Reveillaud RJ, Benevent D. Structure et composition des calculs urinaires. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-104-A-15, 1981: 10p.
[67] Roy C, Grenier N, Tuchmann C. Radiologie de la lithiase urinaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic - Urologie-Gynécologie, 34-173-C-10. 1997: 22p.
[68] Lam HS, Lingeman JE, Russo R, Chua GT. Stone surface area determination techniques. A unifying concept of staghorn stone burden assessment. *J Urol* 1992;**148**:1026-9.
[69] Bellin MF, Levy PH, Lebleu L, Hadjhadj H, Roy C, Conort P. Place de l'imagerie dans la surveillance des traitements modernes de la lithiase. *Prog Urol* 1999;**9**:74-81.

C. Roy, Professeur des Universités, praticien hospitalier (catherine.roy@chru-strasbourg.fr).
Service de Radiologie B-Chirurgie A, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Roy C. Imagerie de la lithiase urinaire : « Trois en un ». EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-104-A-42, 2006.



Particularités des lithiases en dehors des lithiases calciques. Lithiase cystinique

C. Melander, J.-N. Cornu, M.-O. Timsit, D. Joly

Les lithiases cystiniques sont dues à la cystinurie, maladie génétique autosomique caractérisée par un défaut de réabsorption tubulaire proximale de cystine entraînant un excès de cystine urinaire. La cystine étant très peu soluble à pH urinaire normal, elle précipite et forme des lithiases. Le défaut de réabsorption tubulaire de cystine est dû à un dysfonctionnement de son transporteur apical ($b^{0,+}$), par mutation du gène SLC3A1 *ou du gène* SLC7A9*, codant respectivement pour les sous-unités rBAT et $b^{0,+}$ AT du transporteur et définissant respectivement les cystinuries de type A et B. Le mode de transmission est essentiellement récessif, mais certains hétérozygotes peuvent avoir une cystine urinaire augmentée et un risque lithiasique. La maladie lithiasique débute en général chez l'enfant ou l'adulte jeune. Les lithiases sont souvent volumineuses et bilatérales et toujours récidivantes en l'absence de traitement. Le diagnostic se fait par dosage de cystine libre urinaire, cristallurie ou analyse d'un calcul. Le traitement préventif se base sur une diurèse abondante (> 3 l chez l'adulte), associée à une alcalinisation des urines. Si ces mesures sont insuffisantes, on y ajoutera un traitement chélateur par tiopronine ou D-pénicillamine. Les patients cystinuriques ont fréquemment besoin d'interventions urologiques, en cas de lithiases symptomatiques, obstructives ou augmentant de taille sur des imageries successives. Bien que plus résistantes que les lithiases calciques, les lithiases cystiniques de petite taille (< 1,5 cm) répondent assez bien à la lithotripsie extracorporelle par ondes de choc. En cas de lithiase de plus grande taille ou d'échec, on pourra recourir à une néphrolithotomie percutanée, une urétéroscopie ou une chirurgie ouverte. Une surveillance régulière est essentielle chez les patients cystinuriques pour obtenir une bonne observance du traitement et rechercher des récidives.*

Mots clés : Cystinurie ; Lithiases cystiniques ; Lithiases récidivantes ; Tiopronine ; D-pénicillamine

Plan

Physiopathologie

La cystine est un acide aminé non essentiel composé de deux molécules de cystéine jointes par un pont disulfure. Dans les conditions physiologiques, la cystine est absorbée au niveau intestinal et circule librement dans le plasma. Elle est entièrement filtrée par le glomérule puis réabsorbée à 97-99 % par le tube proximal. Les urines normales sont donc presque dépourvues de cystine.

Lithiase cystinique : un excès de cystine urinaire

Les patients cystinuriques présentent une concentration urinaire en cystine et acides aminés dibasiques (arginine, lysine et ornithine) très augmentée, ainsi qu'un défaut d'absorption intestinale de ces quatre acides aminés. Le défaut d'absorption intestinale et l'excrétion urinaire accrue d'arginine, lysine et ornithine n'ont pas de conséquence clinique [1]. En revanche, l'augmentation de concentration urinaire de cystine entraîne la cristallisation de la cystine et la formation de calculs cystiniques.

Facteur de lithogenèse : faible solubilité de la cystine

La solubilité de la cystine est dépendante du pH urinaire ; elle est faible lorsque le pH urinaire est bas (5 à 6), et augmente nettement lorsqu'il est supérieur à 7. Lorsque le pH urinaire est compris entre 7 et 7,5, on considère que le seuil de saturation de la cystine est de 250 mg/l (1 mmol/l) [2]. Or, chez les patients cystinuriques, l'excrétion urinaire de cystine est souvent comprise entre 600 mg/jour et 1 400 mg/jour (2,5 mmol/jour à 5,8 mmol/jour) [3], d'où un risque élevé de dépasser le seuil de saturation et de former des calculs cystiniques.

Tableau 1.
Classification des cystinuries.

	Transmission	Phénotype chez les hétérozygotes	Phénotype chez les homozygotes	Gène/Locus	Protéine	Sous-unité du transporteur
Type A	Autosomique récessive	Cystine urinaire normale (type I)	Cystinurie	*SLC3A1* 2p16.3-21	rBAT	Chaîne lourde
Type B	Autosomique incomplètement récessive	Cystine urinaire augmentée le plus souvent (type non I)	Cystinurie	*SLC7A9* 19q12-13.1	$b^{0,+}$ AT	Chaîne légère

Autres facteurs de lithogenèse

Aucun inhibiteur de la cristallisation de la cystine n'a été identifié. La cystinurie peut être accompagnée d'hypercalciurie, d'hyperuricurie ou d'hypocitraturie, ce qui favorise la formation de calculs mixtes [4].

Cystinurie : un transport tubulaire de cystine défectueux

L'excrétion urinaire accrue de cystine, arginine, lysine et ornithine dans la cystinurie est due à un défaut de leur réabsorption tubulaire proximale [5], secondaire à des anomalies de leur transporteur commun : le complexe $b^{0,+}$, composé d'une chaîne lourde rBAT et d'une chaîne légère $b^{0,+}$ AT [6]. La mutation d'un gène codant pour une de ces deux sous-unités est responsable de la cystinurie.

Cystinurie : une maladie héréditaire autosomique

Deux gènes ont été identifiés dans la pathogénie de la cystinurie : le gène *SLC3A1* codant pour rBAT et le gène *SLC7A9* codant pour $b^{0,+}$ A, définissant respectivement les cystinuries de type A et B [7]. Cette classification basée sur le génotype (type A et B) tend à remplacer l'ancienne classification phénotypique (Tableau 1) :

- phénotype I : les porteurs hétérozygotes de la mutation sont asymptomatiques ;
- phénotype non I : les porteurs hétérozygotes de la mutation sont parfois symptomatiques (cystine urinaire modérément augmentée).

Mutation de *SLC3A1* : cystinurie de type A

Le gène *SLC3A1* [8] est situé sur le chromosome 2 et code pour la sous-unité lourde rBAT. Plus de 100 mutations de ce gène ont été identifiées à ce jour. La mutation de *SLC3A1* est responsable du phénotype de type I : les porteurs hétérozygotes de la mutation sont asymptomatiques, leur excrétion urinaire de cystine est normale. Néanmoins, il a été décrit une mutation de *SLC3A1* (dup E5-E9), pour laquelle les patients hétérozygotes peuvent être symptomatiques (excrétion accrue de cystine et risque lithiasique ; phénotype non I) [9].

Mutation de *SLC7A9* : cystinurie de type B

Le gène *SLC7A9* [10] est situé sur le chromosome 19 et code pour la sous-unité légère $b^{0,+}$ AT. Plus de 65 mutations de ce gène ont été identifiées à ce jour. Classiquement, la mutation du gène *SLC7A9* est responsable du phénotype de type non I (transmission partiellement dominante : augmentation de l'excrétion de cystine chez les hétérozygotes, risque lithiasique modéré). Cependant, il existe au moins dix mutations de ce gène pour lesquelles le phénotype peut être de type I [9].

Cystinurie de type AB ?

La transmission digénique de la cystinurie est rare. Seules deux familles de doubles hétérozygotes ont été identifiées parmi les 164 étudiées par *l'International Cystinuria Consortium* (ICC) ; leur phénotype clinique était incomplet [9].

Cystinuries non classées

Dans l'étude de l'ICC, 13,2 % des allèles mutés n'ont pas été identifiés. La possibilité d'un troisième gène responsable n'est pas exclue, mais peu probable.

■ Diagnostic

Épidémiologie

La prévalence de la cystinurie est d'environ 1 sur 20 000 en France. Elle est responsable de 1 % à 2 % des lithiases chez l'adulte et de 6 % à 8 % chez l'enfant [11]. Le sex-ratio est de 1.

Particularités de la lithiase cystinique

La symptomatologie de la cystinurie est entièrement liée à la formation de calculs. On retrouvera donc la symptomatologie classique de toute maladie lithiasique, associant hématurie macroscopique, coliques néphrétiques, infections, obstacle urinaire chronique pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale chronique. Certaines particularités cliniques, paracliniques et évolutives pourront faire évoquer le diagnostic.

Particularités cliniques

Chez les homozygotes, l'âge de survenue du premier caclcul est généralement précoce, dans l'enfance ou chez l'adulte jeune, avec un pic de fréquence autour de 20 ans. Néanmoins, la maladie peut être diagnostiquée à tout âge. Il n'y a pas de différence clinique ou paraclinique entre les différents types de cystinurie à l'état homozygote. Chez les hétérozygotes de type non I, le risque lithiasique existe, même s'il est faible.

Particularités radiologiques

Les calculs sont généralement visibles sur un abdomen sans préparation, plus faiblement radio-opaques que les calculs calciques, avec une densité inférieure à celle de l'os (Fig. 1). Ils sont souvent volumineux, multiples, bilatéraux ; leurs contours sont lisses et émoussés. Un petit calcul unique peut ne pas être visible à l'abdomen sans préparation. Ils restent identifiables par échographie et scanner sans injection, avec une densité au scanner d'environ 700 unités Hounsfield.

Particularités évolutives

La récidive est la règle en l'absence de traitement. L'évolution spontanée est donc plus sévère que celle observée pour les autres types de maladies lithiasiques [12].

Examens complémentaires

La chromatographie des acides aminés urinaires sur urines des 24 heures montre une augmentation élective de la concentration de la cystine et des acides aminés dibasiques et permet le



Figure 1. Abdomen sans préparation d'un patient cystinurique : calcul faiblement radio-opaque de 10 mm se projetant en regard du groupe caliciel moyen du rein gauche.



Figure 2. Calcul de cystine (type Va de la classification de Daudon). Cliché Michel Daudon.

dosage de la cystine libre urinaire. La normale est inférieure à 0,13 mmol/jour. Chez les patients homozygotes, elle se situe en général entre 2,5 mmol/jour et 5,8 mmol/jour. Chez les hétérozygotes de type non I, elle peut être supérieure à 3,3 mmol/jour.

La mesure directe de la cystine urinaire libre sur urines des 24 heures est possible et a la même valeur diagnostique.

La cristallurie montre la présence de cristaux hexagonaux de morphologie caractéristique : jaunes clairs, sphériques ou ovoïdes, surface finement cristalline (type Va de la classification de Daudon, Figure 2) [13]. Ces cristaux ne doivent pas être confondus avec des cristaux d'acide urique anhydre.

La spectrométrie infrarouge des calculs permet le diagnostic de certitude.

Démarche diagnostique

Dans la fratrie d'un sujet cystinurique, une chromatographie des acides aminés urinaires, une mesure de cystinurie ou une cristallurie sont indiquées afin de faire un diagnostic présymptomatique. Les hétérozygotes pouvant avoir une excrétion accrue de cystine, les hétérozygotes obligatoires (parent d'un patient cystinurique) doivent également bénéficier de ce dépistage. Le diagnostic génétique de la cystinurie n'a pas actuellement d'intérêt pratique.

En cas de suspicion de cystinurie chez un patient lithiasique, l'analyse spectrométrique du calcul permet le diagnostic. En l'absence de calcul analysable, une cristallurie, une chromatographie des acides aminés urinaires ou une mesure de cystinurie doit être réalisée.

> *Point important*
>
> **Quand suspecter une lithiase cystinique ?**
> Premier épisode lithiasique avant l'âge de 40 ans
> Calculs récidivants ou bilatéraux
> Calculs peu radio-opaques
> Lithiase avec antécédents familiaux lithiasiques

■ Traitement

Prise en charge urologique

Généralités

Le traitement des calculs de cystine représente un défi pour l'urologue du fait de la fréquence des récidives et de la dureté des calculs. Les récidives quasi sytématiques (27 % à 1 an, et 73 % à 5 ans) [14] impliquent la répétition des interventions chez le malade cystinurique (de 0,14 à 0,32 interventions par an selon les séries [14, 15]), ce qui est associé à un pronostic fonctionnel rénal plus sévère que dans la maladie lithiasique oxalocalcique [12]. Plus que pour toute autre maladie, l'enjeu du traitement urologique des calculs de cystine est donc double : il doit être le plus efficace possible (pour limiter les retraitements) et le moins invasif et délétère possible. Pour cela, différents traitements sont possibles, avec des indications variables.

Modalités de traitement

Lithotritie extracorporelle (LEC)

Les calculs de cystine sont classés parmi les plus « durs ». De ce fait, la puissance et le nombre de coups nécessaires sont plus élevés que pour les autres calculs. Par ailleurs, quand une fragmentation du calcul est réalisée par LEC, les fragments qui en résultent sont souvent de grande taille, et donc d'évacuation spontanée difficile, favorisant ainsi la récidive. Ceci explique que la LEC n'est utilisée qu'en cas de calculs de moins de 15 mm de diamètre. Enfin, en raison du caractère faiblement radio-opaque, les calculs sont moins visibles, ou repérés à l'échographie, critères associés avec une plus faible réussite de la LEC. Pour toutes ces raisons, un taux de succès d'environ 50 % peut être retenu, toutes situations confondues [16].

Urétéroscopie

L'approche mini-invasive endo-urologique connait un succès grandissant du fait de ses effets délétères limités sur la fonction rénale et de ses performances en amélioration constante. L'exploration complète des cavités excrétrices est possible grâce à l'utilisation de l'urétéroscopie (URS) souple et la fragmentation des calculs au laser permet de traiter des calculs de taille importante. Cependant, la charge en calculs reste limitative, et plusieurs temps de traitement peuvent alors être nécessaires. L'URS souple a néanmoins apporté un changement majeur dans la prise en charge des récidives : il est enfin possible de proposer un traitement dès le stade précoce de récidive avec peu d'effets secondaires ; l'URS souple trouve là sa meilleure indication.

Tableau 2.
Indications des procédures d'extraction des calculs cystiniques de moins de 20 mm de diamètre (*European Association of Urology* [EAU] 2008).

Préférence du comité	Procédure	Niveau de recommandation
1	LEC	B
1	NLPC	B
2	URS	C
3	Laparoscopie	C
4	Chirurgie ouverte	C

LEC : lithotritie extracorporelle ; NLPC : néphrolithotomie percutanée ; URS : urétéroscopie.

Tableau 3.
Indications des procédures d'extraction des calculs cystiniques de plus de 20 mm de diamètre (*European Association of Urology* [EAU] 2008).

Préférence du comité	Procédure	Niveau de recommandation
1	NLPC	B
1	NLPC + LEC	B
1	NLPC + chimiolyse	C
2	LEC + chimiolyse	C
3	Chirurgie laparoscopique	C
3	Chirurgie ouverte	C

LEC : lithotritie extracorporelle ; NLPC : néphrolithotomie percutanée.

Néphrolithotomie percutanée

La néphrolithotomie percutanée (NLPC) garde une bonne place dans la prise en charge des calculs de cystine de taille supérieure à 15 mm, en particulier en cas de charge importante en calculs et en cas d'échec de l'URS. Chez des patients sélectionnés, le taux de succès est d'environ 90 % en association avec la LEC. Cependant, cette technique comporte des risques immédiats (notamment hémorragiques) et des risques de séquelles parenchymateuses en cas d'interventions répétées. La répétition des NLPC peut finir par altérer la qualité du parenchyme rénal et créer une fibrose périrénale. Néanmoins, la NPLC reste le traitement de choix lorsque la taille des calculs est importante.

Chirurgie ouverte et cœlioscopie

La chirurgie ouverte ou la cœliochirurgie peuvent être envisagées pour l'extraction de pièces complexes de taille importante, mais sont utilisées en dernier recours thérapeutique. Les indications les plus fréquentes sont une malformation urologique associée complexe, un échec de l'URS et de la NLPC, un rein détruit partiellement ou totalement nécessitant une exérèse, ou un empierrement urétéral avec échec de l'urétéroscopie.

> “ *Point fort*
>
> **Objectif du traitement chirurgical**
> Allier le statut « sans fragment » à la préservation néphronique.

Chimiolyse par irrigation des voies excrétrices

L'irrigation des voies excrétrices par une solution alcaline (N-acétylcystéine ou trishydroxymethylaminométhane) visant à dissoudre les calculs de cystine est une thérapeutique adjuvante à la LEC et à la NLPC. L'utilisation de ce procédé est marginale.

Synthèse des indications

En cas de colique néphrétique par calculs de cystine, la prise en charge médicochirurgicale n'est pas différente des situations aiguës générées par des calculs d'un autre type. Les antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et antispasmodiques peuvent être utilisés en l'absence de contre-indications et les indications de drainage des urines en urgence sont identiques au cas général.

Les recommandations européennes de l'*European Association of Urology* (EAU) retiennent l'indication d'une extraction de calculs des voies urinaires lorsque le calcul a une taille supérieure à 7 mm ou qu'il est obstructif. Les indications des techniques exposées plus haut retenues par le comité scientifique de l'EAU sont résumées dans les Tableaux 2 et 3. L'EAU n'a pris en compte que les techniques d'URS rigide, et pas l'urétéroscopie souple. Ceci explique pourquoi l'URS est mal classée dans les recommandations. L'URS souple doit en fait être considérée comme un choix de premier ordre, sinon le choix idéal pour les calculs de moins de 20 mm, surtout en cas de récidive précoce avec une faible charge de calculs.

Traitement médical

L'objectif du traitement médical est d'obtenir la solubilisation de la cystine urinaire et de prévenir l'apparition de nouveaux calculs cystiniques ou de limiter leur progression. Parfois, le traitement médical permet de solubiliser des calculs cystiniques déjà formés. Il est utile de mesurer l'excrétion urinaire de calcium, acide urique, oxalate et citrate car d'autres types de calculs sont possibles chez les patients cystinuriques.

> “ *Point fort*
>
> **Objectif du traitement médical**
> Concentration de cystine libre urinaire < 250 mg/l ou 1 mmol/l à pH urinaire > 7
> Prévention ± régression des calculs cystiniques

Mesures diététiques

Régime pauvre en méthionine et modéré en sel

La méthionine, acide aminé essentiel, est un précurseur de la cystine. En diminuant les apports alimentaires en méthionine, on peut réduire la production de cystine, mais il ne faut pas aller en deçà des besoins physiologiques, c'est-à-dire 1 200 mg/jour à 1 400 mg/jour. Il faut éviter les aliments très riches en méthionine (morue, parmesan, gruyère), et limiter la consommation de viande, de poissons, d'œufs et de fromage, assez riches en méthionine. Dans une série adulte, ce régime a été perçu comme acceptable à long terme et a permis de diminuer la production de cystine de 0,5 mmol/j (120 mg/j) [17]. Ces conseils ne sont pas indiqués chez l'enfant du fait du risque de carence alimentaire [4].

À court terme et par un mécanisme inconnu, une diminution drastique de la consommation quotidienne de sodium (50 mmol/j) ne diminue l'excrétion de cystine que modérément [18]. L'adhésion à ce régime étant irréaliste à long terme, il est empiriquement recommandé d'éviter des apports de sodium excessifs et de viser si possible des apports sodés voisins de 100 mmol/j.

Dilution des urines

Un apport en eau élevé est indispensable chez les patients cystinuriques. Cela peut suffire, par un effet de dilution, à

maintenir la concentration urinaire de cystine inférieure au seuil de solubilité (250 mg/l). Il est donc recommandé à tout patient ayant une excrétion urinaire de cystine supérieure à 750 mg/j (3 mmol/j) d'obtenir une diurèse supérieure à 3 l par jour (1,5 l/m^2 à 2 l/m^2 chez les enfants). L'apport en eau doit être réparti de manière régulière sur tout le nycthémère, avec un fort apport en eau au moment du coucher ainsi que lors des réveils nocturnes.

Alcalinisation des urines

Il faut souvent ajouter à la dilution des urines une alcalinisation, afin d'augmenter la solubilité de la cystine. L'objectif est d'obtenir un pH urinaire voisin de 7,5 mais inférieur à 8, afin de ne pas favoriser la précipitation de phosphate de calcium, qui formerait une coquille insoluble autour des calculs. Le bicarbonate de sodium (poudre ou gélules officinales) est très utilisé, mais il apporte une quantité importante de sodium. De ce fait, il est préférable d'utiliser du citrate ou du bicarbonate de potassium s'il n'y a pas d'insuffisance rénale (risque d'hyperkaliémie). La posologie de l'agent alcalinisant est à adapter en fonction du pH urinaire ; on débute par 0,5 mEq/kg à 1 mEq/kg, répartis en trois ou quatre prises par jour. Les patients peuvent également consommer des eaux riches en bicarbonate et peu riches en sodium telles que l'eau de Vichy Célestins® et l'eau d'Arvie®.

Ces différentes mesures diététiques peuvent prévenir efficacement la formation de calculs cystiniques chez une majorité de patients, à condition d'obtenir une bonne observance à long terme [15].

Traitement médicamenteux

Si ces mesures diététiques sont insuffisantes (nouveaux calculs ou échec de dissolution des calculs en place), il est possible d'y adjoindre un traitement chélateur porteur de groupes sulfhydryles. Ceux-ci clivent la cystine en deux molécules de cystéine et forment des hétérodimères chélateur-cystéine 50 fois plus solubles que les homodimères cystéine-cystéine. Les deux traitements chélateurs les plus couramment utilisés sont la D-pénicillamine (DP), commercialisée sous le nom de Mercaptyl® et l'alpha-mercaptopropionoglycine ou tiopronine (TP), commercialisée sous le nom d'Acadione®. Pour les deux molécules, la posologie habituelle est de 0,5 g/j à 2 g/j chez l'adulte et 20 mg/kg/j à 40 mg/kg/j chez l'enfant. Le traitement est prescrit en deux à trois prises par jour, avec 50 % de la dose au coucher [19], puisque la concentration urinaire de cystine est maximale pendant la nuit [20]. Ces deux sulfhydryles, et particulièrement la DP, ont des effets secondaires immunoallergiques fréquents : rash, pemphigus, thrombocytopénie, agranulocytose, polymyosite, protéinurie, voire syndrome néphrotique par glomérulonéphrite extramembraneuse [21]. La DP entraîne une carence en pyridoxine rendant nécessaire une supplémentation. Les effets secondaires étant moins fréquents sous TP que sous DP, le TP est l'agent chélateur de choix [3]. Toutefois, la fréquence des effets secondaires incite à réserver ces traitements aux situations d'échec des mesures diététiques (qui doivent toujours être poursuivies) et d'informer les patients du risque d'effets secondaires potentiellement graves.

Le captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) contient également des groupes sulfhydryles et a été proposé comme agent chélateur. Certaines équipes ont trouvé une diminution de la formation de calculs sous captopril [22, 23], mais ces résultats n'ont pas été retrouvés par tous [14, 24], n'incitant pas à sa prescription.

Stratégie thérapeutique et surveillance

La stratégie thérapeutique conseillée chez les patients cystinuriques est présentée dans le Tableau 2. L'efficacité et l'observance du traitement doivent être surveillées par la diurèse des 24 heures, la détermination de la densité et du pH urinaire et par la recherche de cristallurie. La disparition de cristaux de cystine dans les premières urines du matin est un très bon signe d'efficacité thérapeutique. Des consultations fréquentes sont nécessaires (tous les 3 mois pour les formes sévères), associées à des contrôles échographiques. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement, en particulier chez les patients ayant déjà perdu un rein ou ayant une fonction rénale altérée. Une surveillance de la numération-formule sanguine est également nécessaire chez les patients prenant un dérivé sulfhydrylé.

Le suivi d'un patient cystinurique nécessite une collaboration étroite entre l'urologue et le néphrologue. Un suivi régulier du traitement médical doit absolument être obtenu. Ce traitement pouvant être pénible, le patient doit être bien informé, soutenu et vu régulièrement. Un soutien psychologique peut parfois être nécessaire, en particulier chez les enfants et les adolescents. Les associations de patients peuvent également apporter un soutien utile.

> **“ Point fort**
>
> **Stratégie thérapeutique et surveillance**
>
> - Traitement de base :
>   - Apport en eau élevé réparti sur le nycthémère
>   - Apport modéré en sel
>   - Apport modéré en aliments riches en méthionine (chez les adultes uniquement)
>   - Alcalinisation (citrate de potassium de préférence)
> - En cas de lithogenèse persistante ou en période périopératoire :
>   - Renforcement des mesures précédentes
>   - Ajout d'un agent chélateur sulfurhydrylé (Tiopronine ou D-pénicillamine)
> - Calculs symptomatiques, responsables d'obstacle, ou de taille > 7 mm : prise en charge urologique
> - Surveillance :
>   - Consultations fréquentes
>   - Recueil des urines des 24 heures
>   - Volume (objectif > 3 l chez l'adulte ou > 1,5 l-2 l/m^2 chez l'enfant)
>   - Excrétion de cystine libre (objectif < 250 mg/l à pH > 7)
>   - Surveillance du pH urinaire (objectif 7,5 à 8)
>   - Cristallurie sur les premières urines du matin (objectif : absence de cristaux de cystine)
>   - Évolution des lithiases rénales (tomodensitométrie ou échographie)

■ Références

[1] Brand E, Cahill GF, Harris MM. Cystinuria. *J Biol Chem* 1935;**109**:69.

[2] Nakagawa Y, Asplin JR, Goldfarb DS, Parks JH, Coe FL. Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol* 2000;**164**:1481-5.

[3] Joly D, Rieu P, Mejean A, Gagnadoux MF, Daudon M, Jungers P. Treatment of cystinuria. *Pediatr Nephrol* 1999;**13**:945-50.

[4] Sakhaee K. Cystinuria. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CY, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney stones: medical and surgical management*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.

[5] Dent CE, Rose GA. Aminoacid metabolism in cystinuria. *Q J Med* 1951;**20**:205-19.

[6] Palacín M, Nunes V, Font-Llitjós M, Jiménez-Vidal M, Fort J, Gasol E, et al. The genetics of heteromeric amino acid transporters. *Physiology (Bethesda)* 2005;**20**:112-24.

[7] Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, Beccia E, Ricci-Barbini V, de Sanctis L, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;**13**:2547-53.

[8] Pras E, Arber N, Aksentijevich I, Katz G, Schapiro JM, Prosen L, et al. Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p. *Nat Genet* 1994;**6**:415-9.
[9] Font-Llitjós M, Jiménez-Vidal M, Bisceglia L, Di Perna M, de Sanctis L, Rousaud F, et al. New insights into cystinuria: 40 new mutations, genotype-phenotype correlation, and digenic inheritance causing partial phenotype. *J Med Genet* 2005;**42**:58-68.
[10] Feliubadaló L, Font M, Purroy J, Rousaud F, Estivill X, Nunes V, et al. Non-type I cystinuria caused by mutations in SLC7A9, encoding a subunit (bo,+AT) of rBAT. *Nat Genet* 1999;**23**:52-7.
[11] Palacin M. Cystinuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 4957-69.
[12] Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Parks JH. Reduced renal function and benefits of treatment in cystinuria vs other forms of nephrolithiasis. *BJU Int* 2006;**97**:1285-90.
[13] Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase cystinique. In: *Lithiase urinaire*. Paris: Flammarion; 1999. p. 150-61.
[14] Chow GK, Streem SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol* 1996;**156**:1576-8.
[15] Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000;**163**:1419-23.
[16] Robert M, Rakotomalala E, Guiter J, Navratil H. Urologic management of cystine lithiasis in the upper urinary tract. Modalities and indications. *Prog Urol* 1998;**8**:32-40.
[17] Rodman JS, Blackburn P, Williams JJ, Brown A, Pospischil MA, Peterson CM. The effect of dietary protein on cystine excretion in patients with cystinuria. *Clin Nephrol* 1984;**22**:273-8.
[18] Jaeger P, Portmann L, Saunders A, Rosenberg LE, Thier SO. Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. *N Engl J Med* 1986;**315**:1120-3.
[19] Denneberg T, Jeppsson JO, Stenberg P. Alternative treatment of cystinuria with alpha-merkaptopropionylglycine, Thiola. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983;**20**:427-33.
[20] Lindell A, Denneberg T, Jeppsson JO, Tiselius HG. Measurement of diurnal variations in urinary cystine saturation. *Urol Res* 1995;**23**: 215-20.
[21] Sakhaee K. Pathogenesis and medical management of cystinuria. *Semin Nephrol* 1996;**16**:435-47.
[22] Cohen TD, Streem SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 1995;**154**:164-6.
[23] Perazella MA, Buller GK. Successful treatment of cystinuria with captopril. *Am J Kidney Dis* 1993;**21**:504-7.
[24] Michelakakis H, Delis D, Anastasiadou V, Bartsocas C. Ineffectiveness of captopril in reducing cystine excretion in cystinuric children. *J Inherit Metab Dis* 1993;**16**:1042-3.

Pour en savoir plus

Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase cystinique. In: *Lithiase urinaire*. Paris: Flammarion; 1999. p. 150-61.
Tiselius HGAD, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Guidelines on urolithiasis. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/Urolithiasis.pdf.
Information aux patients: www.cystinurie.com.

C. Melander.
Service de néphrologie adultes, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

J.-N. Cornu.
M.-O. Timsit.
Service d'urologie, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

D. Joly (dominique.joly@nck.aphp.fr).
Service de néphrologie adultes, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Melander C., Cornu J.-N., Timsit M.-O., Joly D. Particularités des lithiases en dehors des lithiases calciques. Lithiase cystinique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-104-B-10, 2009.



Lithiase urinaire d'infection

N. Noël, P. Rieu

Le terme « lithiase d'infection » est utilisé pour décrire les calculs secondaires à une infection chronique des voies urinaires. Les calculs composés de phosphate ammoniacomagnésien (struvite) et de carbapatite, appelés calculs « triple phosphate », sont les calculs d'infection les plus fréquents. Ces calculs sont parfois dit « coralliformes », car ils peuvent croître rapidement et remplir les cavités pyélocalicielles. Ils se forment lors d'une infection urinaire avec un germe porteur d'une uréase. Ils peuvent survenir de novo ou compliquer une lithiase métabolique secondairement infectée par un germe uréasique. Ils représentent environ 1,3 % des calculs analysés dans les pays occidentaux. Cet article résume l'épidémiologie, la physiopathologie, la clinique et les traitements de la lithiase de struvite. Une forme clinique particulière, la pyélite ou cystite incrustante, causée par une infection urinaire à Corynebacterium urealyticum*, est incluse dans cette revue. Enfin, les calculs d'infection liés à des micro-organismes non uréasiques et le rôle controversé des nanobactéries sont également discutés.*

Mots-clés : Struvite ; Lithiase rénale ; Uréase ; Pyélite incrustée

Plan

■ Introduction

Le terme lithiase urinaire désigne la maladie caractérisée par la formation d'un calcul dans les reins ou dans les voies urinaires. « Lithiase » vient du grec *lithos* (pierre). « Calcul » vient du latin calculus (cailloux). La lithiase d'infection est un calcul secondaire à une infection chronique des voies urinaires. La lithiase d'infection est le plus souvent liée à des bactéries uréasiques qui sont à l'origine de la formation de calculs composés de phosphate ammoniacomagnésien ou struvite. Plus rarement, d'autres germes dépourvus d'uréase peuvent favoriser la formation de calculs phosphocalciques et de calculs d'acide urique. Enfin, l'hypothèse de nanobactéries à l'origine de certains calculs calciques reste très controversée.

■ Lithiase secondaire aux germes uréasiques

Historique

La lithiase d'infection est une maladie très ancienne. Le plus vieux calcul de struvite connu date de l'âge de bronze [1]. L'association lithiase et infection urinaire remonte à la description d'Hippocrate en 387 avant Jésus-Christ [2]. Le minéral phosphoammoniacomagnésien a été identifié au début du XIXe siècle par le naturaliste Urlex. Il l'appela struvite, inspiré par le nom de son mentor, le Baron H.C.G. von Struve. Brown fut le premier en 1901 à émettre l'hypothèse que l'hydrolyse de l'urée par les bactéries était le principal mécanisme impliqué dans la formation des calculs d'infection [3]. La première uréase identifiée fut isolée à partir de *Canavalia ensiformis* par Sumner en 1926, qui fut récompensé par le prix Nobel [4].

Mécanisme de la lithogenèse



Le mécanisme de la lithogenèse infectieuse est résumé sur la Figure 1.

La proportion de struvite et de carbapatite dans le calcul varie selon le pH urinaire et la concentration des différents composants lithogènes (calcium, phosphate, magnésium). Entre 10 et 15 % des calculs d'infection secondaires à un germe uréasique contiennent

http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)60343-X

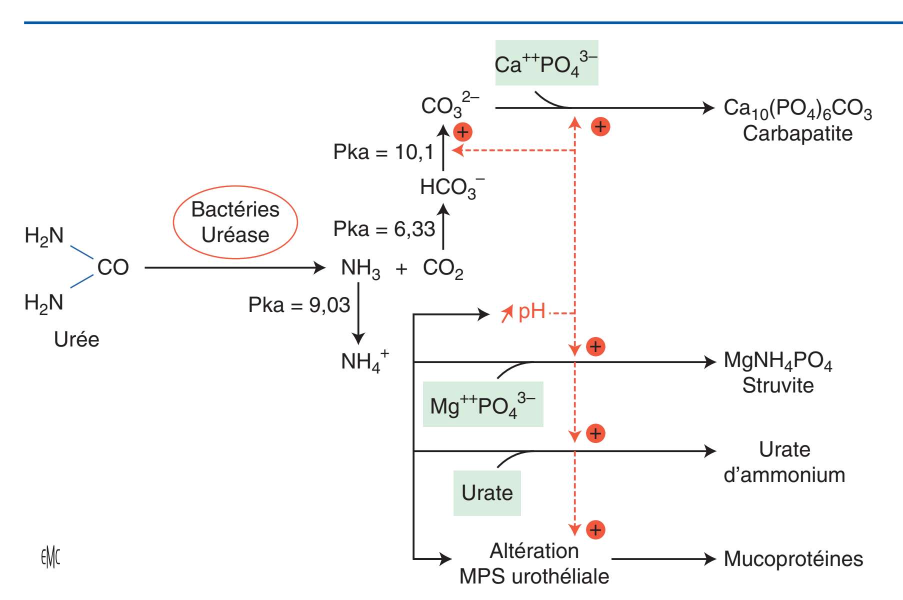


Figure 1. Mécanisme de la lithogenèse au cours des infections à germes uréasiques. Mg : magnésium ; MPS : muccopolysaccharides.

Tableau 1.
Principaux micro-organismes uréolytiques.

Souches	Fréquences dans les calculs d'infection (%)	Souches avec une activité uréasique (%)
Proteus	76	90–100
Pseudomonas aeruginosa	8	32
Providencia *– alcalifaciens* *– stuartic*	6	90–100
Klebsellia pneumoniae	5	63
Autres	5	
Serratia		
– marcescens *– liquefaciens*		29 5
Staphylococcus		
– aureus *– epidermidis*		80 88
Corynebacterium urealyticum		100
Ureaplasma urealyticum		100

de la carbapatite, mais pas de struvite [5], mais sa présence est pathognomonique d'une infection à germe uréasique.

Germes uréasiques

Plus de 200 espèces de bactéries ont une activité uréasique [6], elles utilisent l'urée comme source d'azote. Le groupe des *Proteus* est le principal responsable des calculs d'infection (Tableau 1) [7]. Ce sont des hôtes peu abondants du tube digestif, des téguments et des orifices naturels et des bactéries saprophytes répandues dans le sol et les eaux. *P. mirabillis* est retrouvé dans les selles de 25 % des femmes testées et il est responsable de 3 à 4 % des premiers épisodes d'infections urinaires en ville. *Pseudomonas, Klebsiella, Providenci*a et *Serratia* sont surtout des germes nosocomiaux. L'activité uréasique est inconstante et doit donc être recherchée au laboratoire de bactériologie après isolement des souches. Les staphylocoques ont une activité uréasique faible et sont très rarement responsables de calcul de struvite [8]. Les *Corynebacterium urealyticum* possèdent une forte activité uréasique. Ils sont plutôt responsables de cystites et de pyélites incrustantes chez les patients immunodéprimés. *Ureaplasma urealyticum* appartient à la famille des mycoplasmes et peut exister à l'état commensal sur les muqueuses. Il est responsable de 10 à 20 % des urétrites non gonococciques [9] et est parfois impliqué dans la formation de calcul de struvite [10, 11]. La culture (longue et sur milieux spéciaux) avec numération de germes est obligatoire pour différencier une colonisation d'une infection (seuil au-dessus de 10^3 unités formant colonie [UFC]/ml).

Épidémiologie

Dans les pays industrialisés, la fréquence des calculs d'origine infectieuse a considérablement diminué, témoignant d'un meilleur dépistage et d'un traitement plus précoce des infections urinaires [12]. La proportion de calculs contenant de la struvite est passé de 25 à 30 %, dans les années 1980, à 5 % actuellement. La struvite est actuellement le composant majoritaire de 1,3 % des calculs. La fréquence de la lithiase infectieuse augmente encore si l'on ajoute la présence de carbapatite avec un taux de carbonatation supérieur à 15 %. Toutefois, la fréquence de la lithiase d'infection tend à augmenter au cours des dernières années. Cela s'explique par le vieillissement de la population, par l'augmentation de la fréquence des infections génito-urinaires, mais aussi par une meilleure détection de ces composés avec la généralisation de méthodes physiques fiables [12].

La fréquence de la lithiase infectieuse reste élevée dans les pays en voie de développement (présence de struvite dans 33 % des calculs chez l'homme et 40 % chez la femme en Afrique noire) [12].

Les femmes sont quatre fois plus touchées que les hommes avec 12 % de calculs contenant de la struvite [12]. La proportion des calculs d'origine infectieuse est maximale chez le jeune enfant (< 5 ans) avec une nette prédominance masculine dans cette classe d'âge : 50 % de calcul d'infection chez le garçon et 30 % chez la fille [12]. Dans plus de 50 % des cas, on ne retrouve pas d'anomalies des voies urinaires.

La fréquence de la lithiase d'infection est minimale chez l'adulte entre 30 et 60 ans (5 % chez l'homme et 15 % chez la femme) puis augmente de nouveau vers la fin de la vie (10 % chez l'homme et 30 % chez la femme de plus de 70 ans) [12]. Cette augmentation est liée à l'augmentation de la fréquence des infections urinaires (favorisées chez la femme par la ménopause et chez l'homme par l'hypertrophie prostatique).

Facteurs favorisants

La lithiase infectieuse est favorisée par les infections urinaires récidivantes. Elle est donc plus fréquente en cas d'anomalies anatomiques des voies urinaires. Ces dernières sont retrouvées dans 30 % des cas de lithiase infectieuse, les plus fréquemment rencontrées sont décrites dans le Tableau 2 [13]. Elles exposent à un risque élevé de récidive après ablation du calcul (73 % de récidives à 48 mois contre 20 % en l'absence d'anomalies urologiques) [14] et d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Tableau 2.
Fréquence de la struvite dans les calculs associés aux anomalies urologiques.

Anomalies urologiques	Présence de struvite dans les calculs (%)
Bricker	100
Vessie neurologique	70
Méga-uretère	30
Diverticule caliciel	13
Bifidité/duplicité urétérale	10
Hypertrophie bénigne de la prostate	10
Syndrome de jonction pyélo-urétrale	8
Kyste rénaux	9
Polykystose rénale	2
Cacchi-Ricci	2
Rein en fer à cheval	5

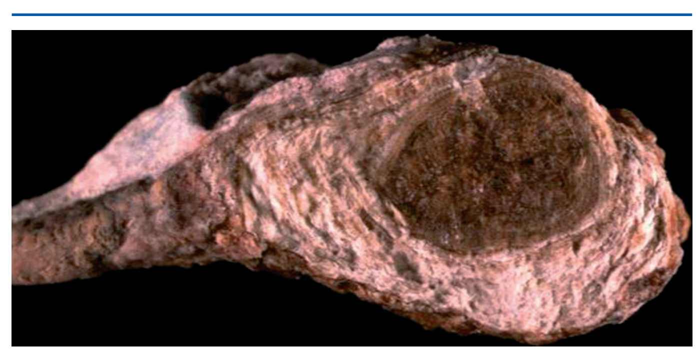


Figure 2. Section d'un calcul métabolique surinfecté : noyau de whewellite (brun) et couche périphérique de struvite (blanc-beige).

La présence d'une lithiase métabolique secondairement surinfectée par un germe uréasique est à l'origine de 10 à 20 % des calculs d'infection. L'analyse morphoconstitutionnelle permet d'identifier la nature métabolique du noyau et la nature infectieuse des couches périphériques et d'affirmer ainsi le diagnostic de lithiase métabolique secondairement infectée (Fig. 2). Ce diagnostic est important dans la prise en charge thérapeutique, car il conduit à rechercher une anomalie métabolique après ablation du calcul.

Diagnostic clinique et radiologique

La lithiase d'infection peut se révéler par une colique néphrétique, une hématurie macroscopique ou par un épisode infectieux aigu (pyélonéphrite obstructive ou non, bactériémie). Elle peut aussi se développer rapidement et à bas bruit, donnant un calcul ramifié volumineux (coralliforme), sans autre traduction clinique que des lombalgies. Lorsqu'elle est asymptomatique, le diagnostic peut être fait sur une leucocyturie ou une bactériurie persistante, voire sur une insuffisance rénale développée à bas bruit en cas de calcul bilatéral ou sur rein unique fonctionnel.

Les calculs d'infection sont radio-opaques. La densité de la carbapatite est supérieure à celle de la struvite. Sur l'abdomen sans préparation, un aspect coralliforme est très typique (Fig. 3), 75 % des calculs coralliformes étant d'origine infectieuse. Le scanner spiralé sans injection permet d'apprécier la topographie et le volume du calcul qui déterminent la stratégie thérapeutique. À l'heure actuelle, les calculs sont souvent découverts à un stade moins évolué et sont décelés par une échographie rénale ou un abdomen sans préparation (ASP) demandé pour explorer des douleurs mal localisées, une infection urinaire à germe uréolytique, une leucocyturie ou une hématurie (Fig. 4). Le diagnostic de lithiase infectieuse est alors difficile à poser, il doit être évoqué



Figure 3. Calcul coralliforme sur un cliché sans préparation.

en raison du terrain (enfants de moins de 5 ans, femmes jeunes, sujets âgés, anomalies des voies urinaires) ou des antécédents de pyélonéphrite.

Rarement, le calcul est faiblement radio-opaque, car riche en protéines (calcul mou).

Il peut alors être confondu avec une tumeur urothéliale, des caillots sanguins, une nécrose papillaire. Le scanner spiralé, en montrant des calcifications, oriente le diagnostic.

Diagnostic biologique

L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) montre le plus souvent une leucocyturie et la culture permet l'identification d'un germe uréasique dans environ 75 % des cas. Une bactériurie inférieure à 10^5/ml est ici significative. Il peut être stérile dans 25 % des cas [15].

Le pH urinaire réalisé sur un prélèvement d'urine fraîche se situe entre 7,5 et 10. Un pH urinaire supérieur à 8 en l'absence d'alcalose métabolique permet d'affirmer le diagnostic d'infection urinaire à germe uréasique.

La cristallurie peut montrer des cristaux rhomboédriques de struvite (en forme de couvercle de cercueil) seuls ou associés à des granulations non polarisantes de phosphate amorphe de calcium carboné (PACC), de carbapatite, ou d'urate d'ammonium.

La présence de cristaux de struvite dans des urines fraîches permet d'affirmer le caractère infectieux d'une lithiase.

Analyse du calcul

L'analyse du calcul ou d'un fragment permet d'affirmer le diagnostic de lithiase d'infection. L'analyse doit comprendre une étude morphologique et une analyse par méthode physique (diffraction aux rayons X ou spectrophotométrie infrarouge). Les calculs d'infection sont typiquement de morphologie IVb ou IVc selon la classification du laboratoire Cristal, élaborée par le docteur Michel Daudon [16].

En endoscopie, on retrouve un aspect typique en « sucre mouillé » lors de la mobilisation ou de la préhension du calcul. L'analyse morphoconstitutionnelle permet de connaître la nature du noyau et des couches périphériques, indiquant ainsi s'il s'agit d'un calcul métabolique secondairement surinfecté par un germe uréasique.





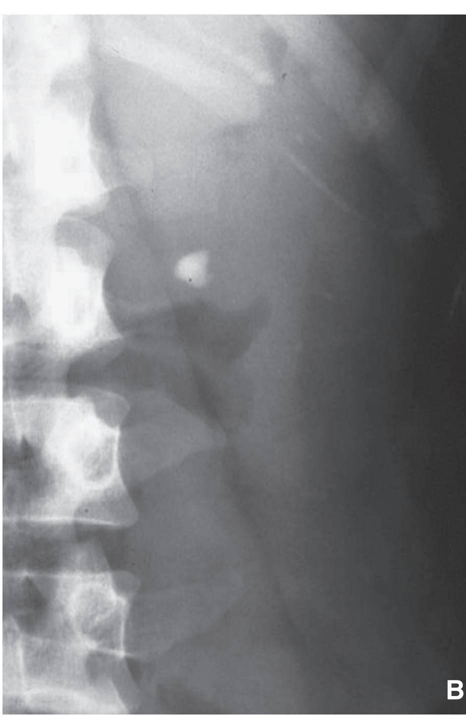


Figure 4. Exemples de lithiase de struvite sur des clichés sans préparation (A, B).

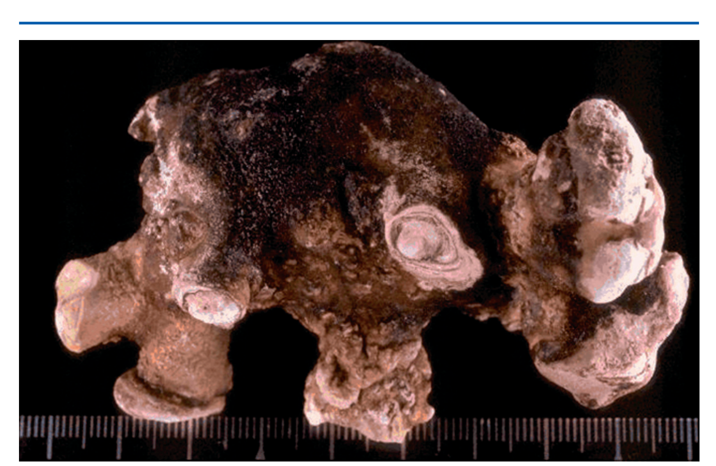


Figure 5. Calcul coralliforme.

L'analyse chimique est aujourd'hui obsolète et devrait être abandonnée, car elle ne permet pas d'identifier les formes cristallines des composants chimiques. Par exemple, elle ne permet pas de savoir si un calcul phosphocalcique est cristallisé sous forme de carbapatite, de brushite ou de whitlockite. La spectrophotométrie infrarouge est plus sensible que la diffraction au rayon X pour détecter les espèces mal cristallisées telles que l'urate d'ammonium, les protéines ou les phosphates amorphes de calcium carbonaté. C'est la seule méthode qui peut déterminer le taux de carbonatation de la carbapatite.



Évolution

La croissance des calculs d'infection est souvent rapide. En quelques mois, ils peuvent se ramifier dans l'ensemble des cavités pyélocalicielles et donner un aspect de calcul coralliforme (Fig. 5). En l'absence de traitement, l'augmentation de volume des calculs et l'infection chronique du parenchyme rénal peuvent détruire les reins. La lithiase d'infection est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale d'origine lithiasique [17], elle représentait environ 0,7 % des causes d'insuffisance rénale des 8560 malades adultes ayant débuté la dialyse en 2009 en France (source : registre REIN 2009).

Formes cliniques : la pyélite et la cystite incrustante

La première description des cystites incrustantes remonte à 1914. La pyélite incrustante est une entité individualisée, d'abord dans les greffons rénaux de sujets transplantés puis dans des reins propres [18–21]. Elle a aussi été décrite chez l'enfant [20].

Ces affections sont dues à une infection chronique des urines par un *C. urealyticum*. Il s'agit d'un germe commensal, habituellement non pathogène qui est retrouvé sur la peau d'environ 30 % des sujets hospitalisés et 12 % des sujets en ville [22]. Son rôle pathogène est favorisé par :

- une antibiothérapie large spectre prolongée qui sélectionne ce germe multirésistant ;
- un terrain immunodéprimé (sujet transplanté, cancer, etc.) qui lui permet de proliférer ;
- une manœuvre urologique ou un cathétérisme qui facilite sa migration de la peau vers les urines ;
- une lésion de la paroi de l'appareil urinaire qui laisse le germe accéder au chorion sous-muqueux. Il prolifère dans les parois de l'appareil urinaire et son uréase induit la formation de struvite in situ.

La pyélite et la cystite incrustantes peuvent s'accompagner de douleurs lombaires ou de signes de cystite. Elles peuvent aussi être totalement asymptomatiques. La pyélite incrustante bilatérale ou sur rein unique peut se révéler par une insuffisance rénale sévère et rapidement progressive [21]. Le scanner sans injection est l'examen le plus performant pour faire le diagnostic.

Il montre des calcifications des parois de l'appareil urinaire qui peuvent incruster la paroi des calices, du bassinet, de l'uretère ou de la vessie. Elles sont rarement associées à un calcul coralliforme de struvite. L'ASP peut parfois montrer une calcification linéaire dessinant la paroi pyélique (Fig. 6). Elles sont mal visualisées en échographie.

Les urines sont toujours hématuriques. La leucocyturie est souvent abondante. On retrouve parfois des débris mucopurulents partiellement calcifiés dans les urines. Le pH urinaire est alcalin. La cristallurie révèle la présence de cristaux de struvite.

Le *C. urealyticum* est rarement isolé des urines, car sa croissance est lente et la culture nécessite plus de 48 heures, or, les urocultures ne sont habituellement conservées que 24 heures. De plus, les urines sont souvent co-infectées avec d'autres germes, ne permettant pas d'isoler le *C. urealyticum*. Enfin, la présence de *C. urealyticum* est souvent interprétée par les bactériologistes



Figure 6. Fines calcifications linéaires dessinant le bassinet sur un cliché sans préparation au cours d'une pyélite incrustante sur rein natif.

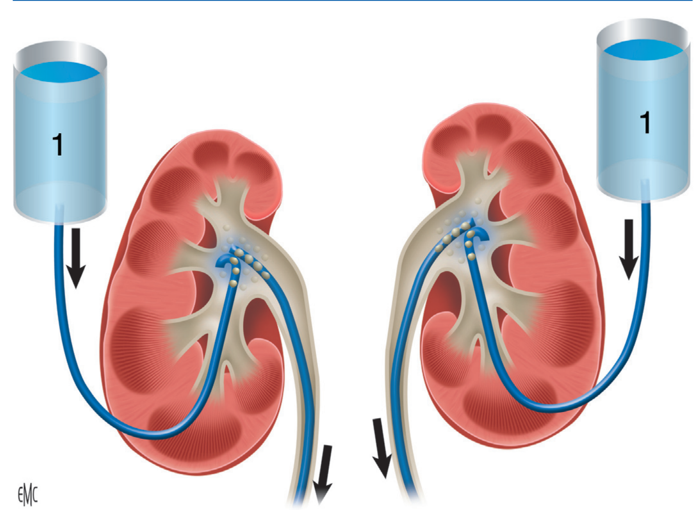
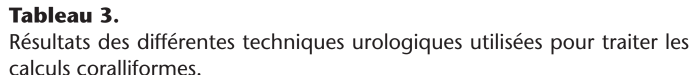


Figure 7. Montage de l'irrigation nécessaire à la dissolution in situ d'une pyélite incrustante. 1. Liquide de Thomas.

comme une contamination et les résultats ne sont pas donnés. En cas de pyélite ou de cystite incrustante, il est donc essentiel de prévenir le laboratoire de bactériologie de la recherche de *C. urealyticum* et de demander des cultures prolongées, éventuellement sur milieu sélectif. Il peut parfois être isolé à partir d'un fragment de calcul ou d'une biopsie de plaque calcifiée.

Le traitement comporte :
- une antibiothérapie intraveineuse. *C. urealyticum* est un germe multirésistant. La sensibilité aux différents antibiotiques est pour l'instant constante pour les glycopeptides, le linézolide et l'association quinupristine–dalfopristine [23, 24] ;
- la dissolution in situ des plaques par irrigation locale avec un liquide acide (liquide de Thomas [gluconate de sodium 120 mM, acide citrique 92 mM, acide malique 200 mM, pH_4] en France, la solution G de Suby et la solution de 10 % d'hémiacridine aux États-Unis) [20, 21]. En cas de cystite incrustante, la dissolution nécessite la mise en place d'une irrigation vésicale continue. En cas de pyélite, il faut mettre en place des sondes de néphrostomie, des sondes double J et une sonde urétrale (Fig. 7) [19].





Tableau 3.
Résultats des différentes techniques urologiques utilisées pour traiter les calculs coralliformes.

Technique	Suppression totale (%)
LEC	45–64
NLPC	64–83
NLPC + LEC	60–72
Chirurgie ouverte	56–84

LEC : lithotritie extracorporelle ; NLPC : néphrolithotomie percutanée.

Le principe de ce traitement est d'acidifier les urines pour diminuer la formation de NH4 + et de solubiliser les cristaux de $Ca2^+$ grâce à l'acide citrique. Certaines solutions contiennent du $Mg2^+$ (solution G de Suby et la solution de 10 % d'hémiacidrine) qui protège l'urothélium du pH acide et augmente la solubilité des cristaux de $Ca2^+$. L'acidification doit être réalisée sur un circuit d'irrigation sans obstruction à un débit de 20 à 100 ml/min adapté à la tolérance du patient (douleur lombaire, fuite, fièvre) et avec une pression inférieure à 25 cmH_2O. Les urines doivent être stériles pour éviter une translocation bactérienne et une septicémie. L'acidification doit être poursuivie de manière continue jusqu'à disparition totale des calcifications (quelques semaines à plusieurs mois). L'efficacité est surveillée avec des scanners itératifs (tous les 15 jours au début puis espacés en fonction de l'évolution). Les complications de ce traitement sont une candidurie (50 %), un œdème urétéral (50 %), une hématurie macroscopique (25 %), et, pour les solutions contenant du magnésium, des troubles du rythme cardiaque liés à une hypermagnésémie. Une sténose de la voie excrétrice peut survenir à distance.



L'association antibiothérapie intraveineuse et l'irrigation des voies urinaires par un liquide acide est le seul traitement pouvant conduire à la guérison des pyélites incrustées.

Traitements

Le traitement de la lithiase d'infection est médicochirurgical, il repose sur :
- une suppression totale du calcul sans lésion du parenchyme rénal ;
- une éradication stable de l'infection urinaire ;
- une correction des facteurs de risque métabolique ;
- une correction des anomalies anatomiques favorisant la stase et l'infection.

Traitement curatif

Suppression totale du calcul sans lésion du parenchyme rénal

La suppression du calcul doit impérativement être totale sans aucun fragment résiduel pour éviter les récidives. En effet, le taux de récidives lithiasiques passe de 9 à 20 % à deux ans en l'absence de fragment résiduel à 62 à 77 % en présence de fragment [25, 26]. La combinaison judicieuse des techniques urologiques (lithotritie extracorporelle [LEC] par ondes de choc, urétéroscopie, chirurgie percutanée, chirurgie classique) en fonction du patient, de la taille et de l'architecture du calcul permet le plus souvent d'obtenir la suppression totale des calculs [27] (Tableau 3).

Le traitement urologique doit être précédé d'une antibiothérapie pendant au moins cinq jours afin de stériliser les urines et de limiter le risque de complications infectieuses (notamment choc septique) [28, 29].

En cas de calcul coralliforme, la néphrolithotomie percutanée (NLPC) est le traitement de première intention. Elle peut être associée à une urétéroscopie souple et au laser Holmium Yag afin de favoriser l'accès à l'ensemble du calcul sans multiplier les ponctions [30–32]. Elle peut également être complétée par une ou plusieurs séances de LEC [27] qui devra avoir lieu trois mois plus tard, lorsque l'urothélium sera complètement régénéré.

Les indications de la chirurgie ouverte sont de plus en plus restreintes. Celle-ci garde sa place quand le calcul n'est pas extractible par un nombre « raisonnable » de ponctions [27].

Pour les calculs pyélocaliciels de petite taille (< 20 mm), la LEC peut être employée seule [33] éventuellement précédée de la mise en place d'une sonde double J pyélovésicale pour éviter l'obstruction de l'uretère par les fragments calculeux [34]. Les enfants sont de bons candidats à la LEC, y compris pour des calculs coralliformes, en raison d'une masse calculeuse limitée et d'une meilleure transmission des ondes de choc [35]. Dans tous les cas, il est recommandé de ne pas dépasser 2000 chocs par session pour un lithotriteur type Dornier HM3 et de ne pas faire plus de deux séances pour un même calcul [36]. Les complications sont l'obstruction urétérale et le sepsis (4 % malgré une antibiothérapie adaptée).

L'urétéroscopie souple est utilisée seule par certaines équipes chez des patients aux comorbidités importantes et aux antécédents de multiples interventions [37].

L'acidification des urines à partir d'une sonde de néphrostomie peut être proposée dans les rares cas où l'ablation des calculs n'est pas possible (précarité de l'état général). Elle permet de dissoudre les calculs dans 68 à 85 % des cas [38, 39]. Elle est également proposée par certains auteurs en complément du traitement urologique [40]. Elle est souvent mal tolérée, ses indications sont donc de plus en plus limitées.

Éradication stable de l'infection urinaire

L'éradication stable de l'infection urinaire par l'antibiothérapie n'est possible qu'après l'ablation totale des calculs. L'antibiotique doit être adapté à l'antibiogramme du germe responsable de la lithiase.

Tous les moyens doivent donc être mis en œuvre pour identifier le germe : ECBU répétés, culture des urines urétérales ou pyélocalicielles et du calcul. La culture du calcul et des urines rénales est plus sensible que l'uroculture préopératoire pour l'identification du germe impliqué dans la lithiase infectieuse. De plus, il n'existe pas toujours de corrélation entre les urines vésicales et les urines rénales ou le calcul [41]. Le germe reste inconnu chez 25 % des patients. L'infection est polymicrobienne dans 25 % des cas [15].

Le geste urologique doit donc être encadré par une biantibiothérapie parentérale à large spectre (céphalosporine de troisième génération et aminoside ou quinolone), débutée 2 à 4 jours avant le geste et poursuivie jusqu'à disparition de la bactériurie et de la leucocyturie (15 jours minimum). Les antibiotiques prescrits en relais doivent être à bonne diffusion tissulaire (fluoroquinolone, triméthoprime–sulfaméthoxazole) et adaptés à l'antibiogramme. L'intérêt d'une antibiothérapie prolongée si les urines sont stériles reste controversé [25, 42, 43]. Dans tous les cas, après arrêt de l'antibiothérapie, un ECBU à la recherche de germes uréasiques doit être réalisé tous les 15 jours pendant un mois, tous les mois pendant trois mois et tous les trois mois pendant un an [14, 42].

Traitement palliatif

Lorsque l'ablation des calculs n'est pas possible ou insuffisante, ou en attendant un traitement urologique curatif, la progression de la lithiase infectieuse peut être limitée par un traitement médical associant une antibiothérapie et un inhibiteur de l'uréase.

Une antibiothérapie seule et prolongée limite la progression de la lithiase si elle permet d'éradiquer le germe des urines [44], mais elle est souvent insuffisante pour éliminer les germes uréasiques situés dans l'interstice des calculs. La lithiase continue de progresser chez 85 % des patients [44].

L'inhibiteur de l'uréase (acide acétohydroxamique : Uronefrex®, Lithostat®) a une structure similaire à l'urée. Il permet une inhibition compétitive de l'uréase, permettant de diminuer la production de NH_3 par les bactéries uréasiques et le pH urinaire en dessous de 6,4 [42]. Il n'est commercialisé qu'en Espagne et aux États-Unis et n'est pratiquement plus utilisé en raison de la fréquence des effets secondaires (20 à 50 % des cas : tremblements, thrombophlébites, anémies hémolytiques, troubles digestifs, asthénies, céphalées, hallucinations, éruptions cutanées, chutes des cheveux). Il est inefficace si la fonction du rein atteint par la lithiase est altérée. En cas d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire inférieur à 40 ml/min), il est inefficace et les risques de toxicité sont augmentés. Il est formellement contre-indiqué au cours de la grossesse, car il est tératogène. La posologie initiale est de 250 mg× 2/j, qui peut être augmentée à 250 mg× 3/j après quatre semaines si la tolérance est bonne.

Plusieurs études prospectives randomisées contre placebo ont montré que l'association antibiotique et acide acétohydroxamique ralentit la progression de la lithiase infectieuse, mais la fait rarement régresser et elle ne permet pas d'éradiquer l'infection urinaire [45, 46]. Ce traitement ne doit être utilisé que lorsque la précarité du malade ne permet pas l'ablation des calculs.

Traitement préventif

Prévention secondaire

Après traitement curatif d'une lithiase infectieuse, pour éviter sa récidive, il faut :

- surveiller régulièrement la stérilité des urines et traiter toute bactériurie (> 10^3 germes /ml) à germes uréasiques ;
- rechercher et corriger les anomalies métaboliques. Elles sont rencontrées chez 40 à 60 % des patients atteints de lithiase d'infection lorsque les explorations métaboliques sont systématiquement effectuées [47]. Elles participent à la nucléation et à la croissance des calculs d'infection ;
- corriger les anomalies anatomiques favorisant la stase et l'infection. Elles sont rencontrées dans 30 % des lithiases d'infection. Les plus fréquentes sont les dérivations urinaires externes ou internes et les vessies neurologiques qui ne peuvent malheureusement pas être corrigées.

Prévention primaire

Plusieurs mesures de prévention permettent de diminuer l'incidence de la lithiase d'infection :

- identifier et traiter les infections urinaires à germes uréasiques. Une infection urinaire basse ou une bactériurie isolée (> 10^3 germes/ml) à germe uréasique doit être traitée pendant 5 à 7 jours qu'il existe ou non une anomalie anatomique des voies urinaires. Une pyélonéphrite à germe uréasique doit être traitée pendant 3 à 4 semaines. La stérilité des urines doit être contrôlée par un ECBU après arrêt de l'antibiotique. Le traitement antibiotique doit être associé à des conseils hygiénodiététiques pour éviter la récidive. Enfin, un calcul doit systématiquement être recherché par un ASP en cas de cystite récidivante ou de pyélonéphrite à germe uréasique. Les infections à corynébactéries doivent être traitées si le pH urinaire est supérieur à 7 ;
- rechercher de façon répétée une infection urinaire devant toute lithiase ;
- limiter au maximum les indications de sondage vésicale et d'endoprothèse urétérales.

■ Lithiase secondaire aux germes non uréasiques

Lithiase phosphocalcique

La présence de plus de 15 % de phosphate amorphe de calcium carbonaté avec un faible taux de carbonatation ou de plus de 20 % de whitlockite doit faire suspecter la participation d'une infection urinaire à germe non uréasique dans la croissance du calcul [48, 49]. La whitlockite est un phosphate mixte de calcium et de magnésium hydraté.

Les mécanismes de la lithogenèse au cours de ces infections font intervenir plusieurs hypothèses :

- consommation du citrate urinaire (qui est un inhibiteur de la cristallisation) par les bactéries ;
- production de peptidoglycanes chargés électronégativement qui peuvent capter les ions calciums et magnésium en solution ;
- inhibition de l'urokinase, facilitant ainsi la formation de matrices mucoprotéiques nécessaire à la nucléation du calcul ;
- production d'une uréase peu active codée par un plasmide présent chez de nombreuses entérobactéries dont *Escherichia coli*, conduisant à une élévation modérée du pH urinaire (entre 6 et 7), et favorisant ainsi la précipitation phosphocalcique.

L'analyse du calcul par spectrophotométrie infrarouge est l'examen clé pour faire le diagnostic de lithiase infectieuse. Le principe du traitement est le même que pour la lithiase à germe uréasique.

Lithiase urique

La principale cause de lithiase urique est l'acidité des urines. Celle-ci peut être favorisée par une infection urinaire chronique à *Candida albicans*. Dans ce cas, les calculs d'acide urique contiennent des filaments mycéliens facilement identifiés lors de l'analyse du calcul qui permet donc d'orienter le diagnostic.

Lithiase secondaires aux nanobactéries

L'existence de « nanobactéries » impliquées dans le processus de nucléation de l'hydroxyapatite retrouvé dans le noyau de la plupart des calculs oxalocalciques a été suggérée par plusieurs études [50, 51], mais leur existence et leur origine bactérienne ont été remises en question par plusieurs équipes [52–54].

■ Conclusion

La lithiase d'infection est le plus souvent due à un germe porteur d'une uréase.

La présence de struvite est pathognomonique d'une infection à germe uréasique.

Les prélèvements bactériologiques (ECBU, culture des urines pyélique et du calcul) doivent être répétés jusqu'à l'identification du germe en cause.

Le traitement comporte l'éradication de l'infection par une antibiothérapie large spectre et la suppression totale du calcul. La prévention des récidives repose sur le traitement des infections à germes uréasiques, la correction des anomalies métaboliques et des anomalies anatomiques lorsque cela est possible.

La pyélite ou la cystite incrustante sont liées à une infection à *C. urealyticum*. Le traitement repose sur une antibiothérapie et une acidification des urines par irrigation in situ.

Remerciements : l'auteur remercie très vivement monsieur Michel Daudon (hôpital Necker) pour les images de calculs, les images de cristaux et pour les nombreuses et fructueuses discussions.

■ Références

[1] Schneider H. Epidemiology of urolithiasis. In: Schneider HJ, editor. *Urolithiasis: etiology diagnosis*. New York: Springer-Verlag; 1985. p. 137–84.

[2] Griffith DP, Osborne CA. Infection (urease) stones. *Miner Electrolyte Metab* 1987;**13**:278–85.

[3] Brown T. On the relation between the variety of microorganisms and the composition of stone in calculous pyelonephritis. *JAMA* 1901;**36**:1395–7.

[4] Sumner J. The isolation and crystallization of the enzyme urease. *J Biol Chem* 1926;**69**:435–41.

[5] Carpentier X, Daudon M, Traxer O, Jungers P, Mazouyes A, Matzen G, et al. Relationships between carbonation rate of carbapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. *Urology* 2009;**73**:968–75.

[6] Lean RM, Nickel J, Cheng K, Costerton J. The ecology and pathogenicity of urease-producing bacteria in the urinary tract. *Crit Rev Microbiol* 1988;**16**:37–75.

[7] Griffith D. Struvite stones. *Kidney Int* 1978;**13**:372–82.

[8] Fowler J. *Staphylococcus saprophyticus* as the cause of infected urinary calculus. *Ann Intern Med* 1985;**102**:342–3.

[9] Deguchi T, Yoshida T, Miyazawa T, Yasuda M, Tamaki M, Ishiko H, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* (biovar 2) with non gonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 2004;**31**:192–5.

[10] Becopoulos T, Tsagatakis E, Constantinides C, Paniara O, Mouka N, Psaras L. *Ureaplasma urealyticum* and infected renal calculi. *J Chemother* 1991;**3**:39–41.

[11] Kaya S, Poyraz O, Gokce G, Kilicarslan H, Kaya K, Ayan S. Role of genital mycoplasmata and other bacteria in urolithiasis. *Scand J Infect Dis* 2003;**35**:315–7.

[12] Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Epidemiology of urolithiasis. *Prog Urol* 2008;**18**:802–14.

[13] Daudon M, Cohen-Solal F, Lacour B, Jungers P. Urinary stones and urinary tract abnormalities. Is the stone composition independent of the anatomical abnormality? *Prog Urol* 2003;**13**:1320–9.

[14] Streem SB. Long-term incidence and risk factors for recurrent stones following percutaneous nephrolithotomy or percutaneous nephrolithotomy/extracorporeal shock wave lithotripsy for infection related calculi. *J Urol* 1995;**153**(3Pt1):584–7.

[15] Fowler J. Bacteriology of branched renal calculi and accompanying urinary tract infection. *J Urol* 1984;**131**:213–5.

[16] Daudon M, Bader C, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc* 1993;**7**:1081–104.

[17] Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001;**37**:233–43.

[18] Aguado J, Morales J, Salto E, Lumbreras C, Lizasoain M, Diaz-Gonzalez R, et al. Encrusted pyelitis and cystitis by *Corynebacterium urealyticum* (CDC GOUP D2): A new and threatening complication following renal transplant. *Transplantation* 1993;**56**:617–22.

[19] Meria P, Desgrippes A, Arfi C, Duc AL. Encrusted cystitis and pyelitis. *J Urol* 1998;**160**:3–9.

[20] Meria P, Desgrippes A, Fournier R, Arfi C, Antoine C, Martinat L, et al. The conservative management of Corynebacterium group D2 encrusted pyelitis. *BJU Int* 1999;**84**:270–5.

[21] Hertig A, Duvic C, Chretien Y, Jungers P, Grünfeld J, Rieu P. Encrusted pyelitis of native kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2000;**11**:1138–40.

[22] Soriano F, Aguado J, Ponte C, Fernandez-Roblas R, Rodriguez-Tudela J. Urinary tract infection caused by Corynebacterium group D2: Report of 8 cases and review. *Rev Infect Dis* 1990;**12**:1019–34.

[23] Soriano F, Tauch A. Microbiological and clinical features of *Corynebacterium urealyticum:* urinary tract stones and genomics as the Rosetta Stone. *Clin Microbiol Infect* 2008;**14**:632–43.

[24] Fernandez-Roblas R, Adames H, Martin-de-Hijas NZ, Almeida DG, Gadea I, Esteban J. In vitro activity of tigecycline and 10 other antimicrobials against clinical isolates of the genus *Corynebacterium*. *Int J Antimicrob Agents* 2009;**33**:453–5.

[25] Michaels E, Fowler J. Extracorporeal shock wave lithotripsy for struvite renal calculi: prospective study with extended follow-up. *J Urol* 1991;**146**:728–32.

[26] Lam HS, Lingeman J, Barron M, Newman D, Mosbaugh P, Steele R, et al. Staghorn calculi: analysis of treatment results between initial percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with reference to surface area. *J Urol* 1992;**147**:1219–25.

[27] Preminger GM, Assimos DG, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Wolf Jr JS. AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2005;**173**:1991–2000.

[28] Bag S, Kumar S, Taneja N, Sharma V, Mandal AK, Singh SK. One week of nitrofurantoin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. *Urology* 2011;**77**:45–9.

[29] Mariappan P, Smith G, Moussa SA, Tolley DA. One week of ciprofloxacin before percutaneous nephrolithotomy significantly reduces upper tract infection and urosepsis: a prospective controlled study. *BJU Int* 2006;**98**:1075–9.

[30] Landman J, Venkatesh R, Lee DI, Rehman J, Ragab M, Darcy M, et al. Combined percutaneous and retrograde approach to staghorn calculi with application of the ureteral access sheath to facilitate percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2003;**169**:64–7.

[31] Marguet CG, Springhart WP, Tan YH, Patel A, Undre S, Albala DM, et al. Simultaneous combined use of flexible ureteroscopy and percutaneous nephrolithotomy to reduce the number of access tracts in the management of complex renal calculi. *BJU Int* 2005;**96**:1097–100.

[32] Wong C, Leveillee RJ. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy with cystoscopic en bloc excision of the distal ureter and bladder cuff. *J Endourol* 2002;**16**:329–32 [discussion 32–3].

[33] El-Assmy A, El-Nahas AR, Madbouly K, Abdel-Khalek M, Abo-Elghar ME, Sheir KZ. Extracorporeal shock-wave lithotripsy monotherapy of partial staghorn calculi. Prognostic factors and long-term results. *Scand J Urol Nephrol* 2006;**40**:320–5.

[34] El-Assmy A, El-Nahas AR, Sheir KZ. Is pre-shock wave lithotripsy stenting necessary for ureteral stones with moderate or severe hydronephrosis? *J Urol* 2006;**176**:2059–62 [discussion 62].

[35] Orsola A, Diaz I, Caffaratti J, Izquierdo F, Alberola J, Garat JM. Staghorn calculi in children: treatment with monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1999;**162**(3Pt2): 1229–33.
[36] Conort P, Dore B, Saussine C. Guidelines for the urological management of renal and ureteric stones in adults. *Prog Urol* 2004;**14**:1095–102.
[37] Healy KA, Ogan K. Pathophysiology and management of infectious staghorn calculi. *Urol Clin North Am* 2007;**34**:363–74.
[38] Palmer J, Bishai M, Mallon D. Outpatient irrigation of the renal collecting system with 1per cent hemiacidrin: cumulative experience of 365 days in 13 patients. *J Urol* 1987;**138**:262–5.
[39] Dretler S, Pfister R. Primary dissolution therapy of struvite calculi. *J Urol* 1984;**131**:861–3.
[40] Spirnak J, Debaz B, Green H, Resnick M. Complex struvite calculi treated by primary extracorporeal shock wave lithotripsy and chemolysis with hemiacidrin irrigation. *J Urol* 1988;**140**: 1356–9.
[41] Mariappan P, Loong CW. Midstream urine culture and sensitivity test is a poor predictor of infected urine proximal to the obstructing ureteral stone or infected stones: a prospective clinical study. *J Urol* 2004;**171**(6Pt1):2142–5.
[42] Wong H, Riedl C, Griffith D. Medical management and prevention of struvite stones. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CY, Parks JH, Preminger GM, editors. *Kidney stones: medical and surgical management*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996. p. 941–50.
[43] Beck EM, Riehle RA. The fate of residual fragments after extracorporeal showk wave lithotripsy monotherapy of infection stones. *J Urol* 1991;**145**:6–10.
[44] Griffith D. Adjunctive chemotherapy of infection-induced staghron calculi. *J Urol* 1979;**121**:711–5.
[45] Griffith D, Gleeson M, Lee H, Longuet R, Deman E, Earle N. Randomized, double-blind trial of lithostatt (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. *Eur Urol* 1991;**20**:243–7.
[46] Williams J, Rodman J, Peterson C. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med* 1984;**311**:760–4.
[47] Smith J. Renal lithiasis and infection. In: Thomas Jr WC, editor. *Renal calculi*. Springfield: CC Thomas; 1976.
[48] Daudon M. Component analysis of urinary calculi in the etiologic diagnosis of urolithiasis in the child. *Arch Pediatr* 2000;**7**:855–65.
[49] Lagier R, Baud C. Magnesium whitlockite, a calcium phosphate crystal of special interest in pathology. *Pathol Res Pract* 2003;**199**:329–35.
[50] Kajander E, Ciftçioglu N. Nanobacteria: An alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;**95**:8274–9.
[51] Ciftçioglu N, Björklund M, Kuorikoski K, Bergström K, Kajander E. Nanobacteria: An infectious cause for kidney stone formation. *Kidney Int* 1999;**56**:1893–8.
[52] Drancourt M, Jacomo V, Lépidi H, Lechevallier E, Grisoni V, Coulange C, et al. Attempted isolation of nanobacterium sp. microorganisms from upper urinary tract stones. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:368–72.
[53] Cisar J, Xu D, Thompson J, Swaim W, Hu L, Kopecko D. An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;**97**:11511–5.
[54] Martel J, Young JD. Purported nanobacteria in human blood as calcium carbonate nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;**105**:5549–54.

N. Noël.
P. Rieu, Professeur (prieu@chu-reims.fr).
Service de néphrologie, Hôpital de la Maison-Blanche, Centre hospitalier et universitaire, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Noël N, Rieu P. Lithiase urinaire d'infection. EMC - Urologie 2013;6(2):1-8 [Article 18-104-C-10].



Lithiase urique

A. Pruna, M. Daudon

Les études épidémiologiques et physiopathologiques menées depuis 2001 ont modifié la conception de la lithiase urique idiopathique. Elle ne se résume plus à la cristallisation accidentelle de l'acide urique en milieu acide mais s'intègre dans un ensemble de phénomènes tubulaires complexes aboutissant à un abaissement excessif du pH urinaire. Le rôle de ce dernier est bien plus important que celui de l'hyperuricurie. Ainsi, les principales entités cliniques associant lithiase urique et pH urinaire trop acide sont les syndromes de résistance à l'insuline (dont les cytopathies mitochondriales), le surpoids, le syndrome métabolique, le diabète de type 2. Le métabolisme et les étapes du transport tubulaire proximal de l'acide urique ont été précisés. Ils expliquent que la cristallisation urique s'accompagne parfois d'hyperuricémie ou d'hyperuricurie. Si, en aigu, la lithiase urique doit toujours bénéficier des traitements classiques chirurgicaux, endoscopiques et de l'alcalinisation des urines, le traitement de fond doit se calquer sur ce qui est proposé dans les syndromes cités plus haut : régime, perte de poids, exercice physique et médicaments visant à améliorer la sensibilité à l'insuline.

Mots clés : Ammoniogenèse ; Cytopathie mitochondriale ; Diabète de type 2 ; Goutte ; Insulinorésistance ; Lithiase urique ; pH urinaire ; Surcharge pondérale ; Syndrome métabolique

Plan

■ Introduction

La prévalence de la lithiase urique varie suivant l'origine ethnique et géographique des patients. La lithiase urique représente 10 % des lithiases en France [1], entre 5 et 10 % aux États-Unis, 25 % en Allemagne et près de 40 % en Israël [2]. La lithogenèse urique répond à des anomalies métaboliques dont l'expression est révélée par des facteurs d'environnement comme les erreurs de régime [3-5].

Les facteurs favorisant la cristallisation urique sont un pH urinaire (upH) trop acide, une hyperuricurie, une diurèse insuffisante (Fig. 1). L'hyperuricurie est rarement le facteur princeps. La cristallisation se produit en général en upH trop acide, conséquence de troubles de l'acidification des urines tubulaires. Les études épidémiologiques et physiopathologiques [1, 6-8] ont montré que la lithiase urique ne se limite pas à la formation de calculs dont le traitement symptomatique en aigu est relativement aisé. Les données de la littérature des cinq

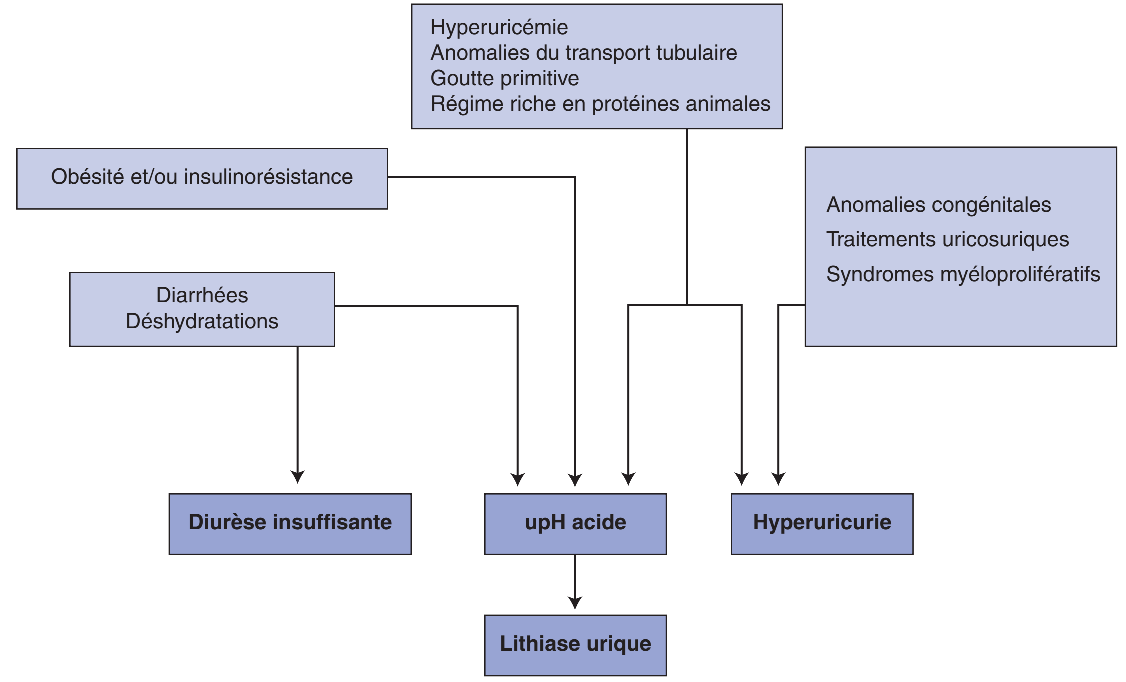


Figure 1. Principales causes de lithogenèse urique (d'après [2]). upH : pH urinaire.

Tableau 1.
Lithiase urique, trois classes.

Catégories	Circonstances
Symptomatique d'une pathologie générale	Syndrome métabolique
	Surcharge pondérale et obésité
	Insulinorésistance, diabète de type II
	Goutte primitive et maladies goutteuses
Congénitale	Production d'acide urique en excès :
	- déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transférase
	- hyperactivité de la phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase
	- déficit en glucose-6-phosphatase
	Perturbation des transporteurs tubulaires d'acide urique
	Syndrome d'hyperuricurie avec hypo-uricémie
Acquise	Déplétion volémique
	- déshydratation sévère, sudation
	- diarrhée chronique
	Excès de production ou de libération de purines
	- syndromes myélo- et lymphoprolifératifs
	- cancers avant et surtout après chimiothérapie
	- hémolyses
	Consommation excessive (protéines animales)
	Produits uricosuriants

dernières années indiquent qu'elle s'intègre dans l'ensemble que constituent résistance à l'insuline, syndrome métabolique, surcharge pondérale, diabète de type 2, altération des fonctions mitochondriales et vieillissement (Tableau 1).

Dans ce chapitre, plusieurs thèmes développés dans la mise au point EMC de Dussol et Berland en 1994, ne sont pas repris car toujours d'actualité [9]. Il s'agit de la définition des normes, des sources d'acide urique de l'organisme, des lithiases uriques en rapport avec des anomalies enzymatiques, des manifestations cliniques et du diagnostic radioéchographique de la lithiase urique.

Par ailleurs, cet article représente une mise au point sur les nouveaux concepts et les traitements médicaux de la lithiase urique. L'imagerie et les techniques de traitement endoscopique et chirurgical n'y sont qu'effleurées.

■ Transporteurs tubulaires de l'acide urique (Fig. 2)

L'acide urique est filtré par le glomérule puis tous les échanges s'effectuent dans le tubule proximal. On s'accorde sur un modèle à quatre composantes : filtration glomérulaire libre, première réabsorption tubulaire, puis sécrétion luminale et deuxième réabsorption, dite post-sécrétoire. Ainsi 99 % de l'acide urique filtré est réabsorbé le long du tubule proximal.

> *Point important*
>
> Après filtration glomérulaire libre, tous les transferts d'acide urique se font le long du tubule proximal.
> De nombreux médicaments, dont certains ont permis d'en préciser le fonctionnement, agissent sur les transporteurs de l'acide urique. Les connaissances sur la machinerie apicale et basolatérale sont plus avancées que celle du transport transcellulaire. Les dysfonctionnements de ces transporteurs sont associés à certaines formes de goutte.

Échanges apicaux

Ce modèle a été développé à partir de l'interprétation des effets uricosuriques et antiuricosuriques des substances connues pour affecter les concentrations plasmatiques et urinaires d'acide urique. L'un des plus étudiés est un antiuricosurique, le pyrazinamide. Cependant on n'a pas démontré in vivo que son métabolite actif, le pyrazinoate, inhibait directement la sécrétion d'acide urique. En revanche, par les techniques de patch-clamp sur des vésicules de membrane apicale de tubule proximal, on a pu démontrer que le pyrazinoate activait la réabsorption de l'acide urique. Il stimule de façon indirecte un échangeur urate-anion apical. Le même mécanisme sous-tend l'effet hyperuricémiant du lactate, des kétoacides, du nicotinate.

La cible de ces molécules est le contre-transport URAT1 (*urate transporter 1*), inséré dans la membrane apicale du tubule proximal et fonctionnant comme échangeur urique-anions, sur le mode urate entrant/anion sortant [11]. Il a été démontré que

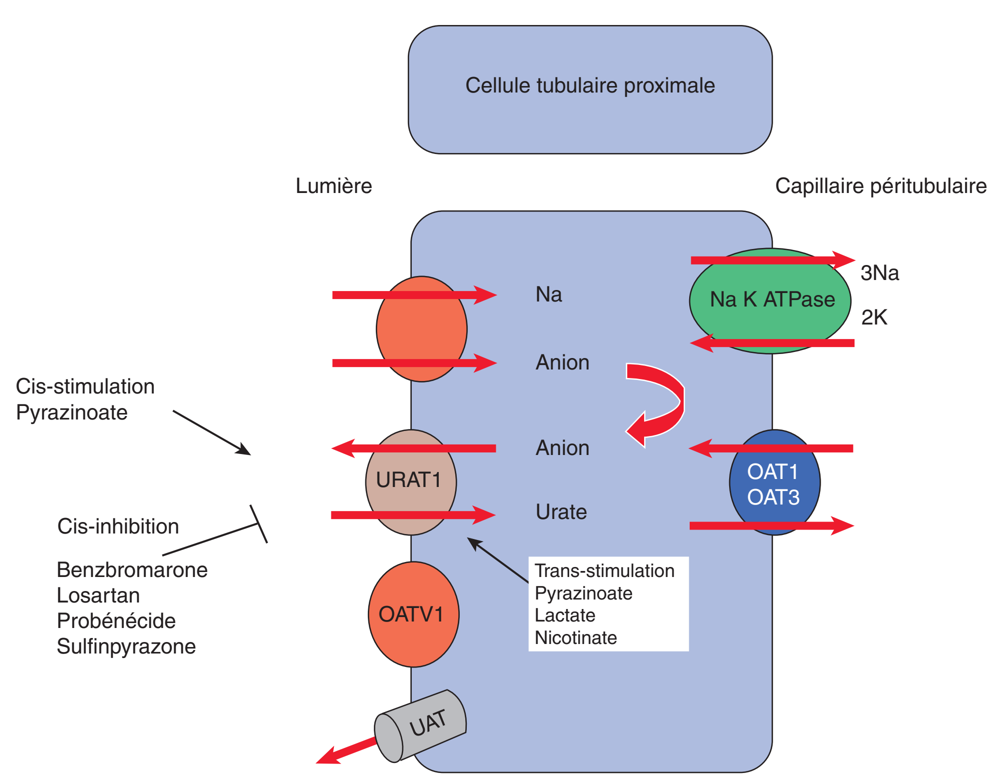


Figure 2. Transporteurs tubulaires proximaux de l'acide urique (d'après [10]).

les uricosuriques cis-inhibent (par le versant luminal de la membrane) URAT1 et que les antiuricosuriques, à l'inverse, trans-activent (par action indirecte sur la membrane basolatérale) URAT1 et la réabsorption d'acide urique.

Ainsi URAT1 est l'objet d'une cis-stimulation par le pyrazinoate, d'une trans-stimulation (par voie intracellulaire) par le pyrazinoate, le nicotinate, le lactate, toutes substances stimulant donc la réabsorption d'acide urique.

De même, URAT1 est l'objet d'une cis-inhibition par le probenecid, la benzbromarone, la sulfinpyrazone, le losartan (toutes substances uricosuriques). En grande majorité donc, les agents antiuricosuriques stimulent la réabsorption plutôt qu'ils n'inhibent la sécrétion tubulaire proximale de l'acide urique.

La sécrétion luminale d'environ 50 % de l'acide urique absorbé se fait probablement par un canal sélectif pour l'anion urate - UAT -, exprimé dans divers types cellulaires [12].

Dans la même membrane apicale, sont insérés le cotransporteur Na-Anion et OATV1 (*organic anion transporter voltage-driven, type one*). Le cotransporteur Na-Anion (alphacétoglutarate, en particulier) constitue le moteur de l'absorption luminale d'urate via l'échange avec un anion organique par URAT1. L'entrée d'urate au niveau de la membrane basolatérale, où sont insérés les *organic anion transporter* (OAT) connus OAT1 et OAT3 [11, 13, 14], est stimulée par la captation sodium-dépendante de l'anion organique divalent alphacétoglutarate : elle aboutit à l'échange urate/alphacétoglutarate par les contretransporteurs OAT1 ou OAT3. C'est un transport secondairement activé car l'urate lui-même n'est pas un substrat pour le cotransport Na-Anion.

Enfin, dans la membrane apicale du tube proximal, outre URAT1, plusieurs transporteurs sont candidats pour le transport électrogénique d'urate, dont OATV1, MRP4 (*multidrug resistance protein*, opérant l'efflux induit par l'adénosine triphosphate [ATP]).

Transport transcellulaire et extrusion basolatérale

Ces mécanismes ne sont pas tout à fait élucidés. Ils impliquent les transporteurs d'anions organiques OAT1 et 3, véhiculant l'acide urique et d'autres anions vers le pôle basolatéral des cellules tubulaires proximales, en contact avec les capillaires péritubulaires [13]. Du côté basolatéral, l'entrée d'urate dans la cellule tubulaire proximale est assurée par des transporteurs d'anions divalents comme l'alfacétoglutarate, suivant un processus Na-dépendant. Il pourrait s'agir de OAT1 et OAT3. L'échange se fait ensuite avec l'acide urique sur le mode d'un transport secondairement activé.

En pathologie

Des mutations intéressant le contre-transporteur URAT1 sont responsables de fuite urinaire d'acide urique (uricurie > 5 mmol/j) et d'hypo-uricémie ; elles sont parfois responsables de lithogenèse urique et sans doute à l'origine du syndrome d'hypo-uricémie primitive congénitale décrit par Khachadurian [15]. Les manifestations de ce syndrome sont en accord avec le caractère exceptionnel de la lithiase urique en l'absence de upH acide, même en présence d'une hyperuricurie.

Les manifestations variées des maladies goutteuses correspondent à des déficits polygéniques multiples, intéressant les quatre temps du métabolisme tubulaire proximal de l'acide urique. On a observé des clairances de l'acide urique et des uricuries basses, des anomalies du contre-transport urate-anions (URAT1) étudié en patch-clamp en présence des inhibiteurs et des stimulateurs connus [16].

Au total

Dans la membrane apicale tubulaire proximale, URAT1 est le principal responsable de la réabsorption d'acide urique. Il échange l'acide urique contre des acides organiques (nicotinate, pyrazinoate, lactate, bêta-hydroxybutyrate, acétoacétate) ou inorganiques (chlore, nitrate). Cela permet de maintenir l'équilibre des charges électriques. URAT1 est la cible des uricosuriques et des antiuricosuriques.

Ces interactions expliquent l'hyperuricémie « réabsorptive » des acidocétoses diabétiques, des hyperlactacidémies par intoxication alcoolique, des traitements par acide nicotinique et pyrazinamide [10].

Des altérations de ces transporteurs (mutations) sont responsables des troubles observés dans l'un des groupes de maladies goutteuses. Il s'agit d'une baisse de la clairance de l'acide urique, par ralentissement de la sécrétion ou par hyperréabsorption

post-sécrétoire. Plus rarement, on observe une élévation de la clairance en cas d'hyperproduction d'acide urique. Ces anomalies sont rarement responsables de lithogenèse urique.

Les acidoses tubulaires associées aux syndromes de Fanconi, primitifs ou secondaires à des pathologies comme les dysglobulinémies, le syndrome de Sjögren, la cystinose sont encore plus rares.

En revanche, la relation entre la lithogenèse urique et la résistance à l'insuline, l'hyperinsulinisme secondaire, le syndrome métabolique avec ou sans diabète de type II patent est très fréquente et d'identification plus récente [17]. L'implication des transporteurs de l'acide urique n'y est pas démontrée à l'heure actuelle.

Influences « Janus » de certaines drogues

Une particularité de certains anions monovalents est leur effet hyper- ou hypo-uricémiant, dépendant de leur concentration plasmatique. Ces anions agissent sur URAT1 et soit cis-inhibent soit trans-activent l'échange d'urate en apical (exemple : pyrazinoate, salicylate). Les fortes doses de salicylate cis-inhibent URAT1 et sont uricosuriques, les faibles doses trans-activent URAT1 (par voie intracellulaire) et sont hyperuricémiantes. Il existe une corrélation entre la posologie de salicylate et le delta d'uricémie. Cependant, le risque de lithiase urique ou de crise de goutte provoquées par l'aspirine n'est pas déterminé.

Autres voies de recherche

D'autres voies de transports transtubulaires sont en cours d'investigation [10, 18]. L'étude d'une population sarde sujette à haute incidence de lithiase urique a permis d'identifier un locus sur le chromosome 10q21-22, associé à cette susceptibilité particulière [19]. Un gène candidat a été isolé, *ZNF365*, codant pour une protéine membranaire. Un variant caractérisé par la substitution d'un seul acide aminé (Ala62Thr) est associé à la lithogenèse urique. L'implication de cette protéine dans la régulation du upH reste à préciser.

■ Physiopathologie et étiologies de la lithogenèse urique



La physiopathologie de la cristallisation urique se résume à trois facteurs. Le principal inducteur de la lithogenèse urique est l'abaissement prolongé, excessif et inadapté du upH.



Les deux autres sont l'hyperuricurie et une diurèse insuffisante par l'acidification des urines qui l'accompagne (Fig. 1). La sursaturation ne suffit pas à expliquer la cristallisation qui fait intervenir la notion de produit de formation.

La composition normale de l'urine admet de multiplier par 10^2 la concentration des espèces sujettes à cristallisation. Ainsi, interfèrent avec la sursaturation, la force ionique, le pH, les électrolytes, la composition en inhibiteurs spécifiques, la température et les autres facteurs thermodynamiques.

Le pKa de l'acide urique est de 5,37 à 37 °C. La constante du produit de solubilité Ksp est de 96 mg/l (576 µmol/l). En général, une uricurie de 180 mg/l (1 080 µmol/l) permet de maintenir l'acide urique à l'état dissous. Au-delà, la sursaturation devient excessive et des cristaux d'acide urique peuvent se former. Par exemple, pour un pH urinaire moyen de 5,3 sur les 24 heures et une uricurie modérément élevée de 800 mg/24 heures (4 500 µmol/24 heures), des cristaux d'acide urique précipitent même si la diurèse est de 2 litres. En revanche, pour un upH égal à 6,7, 1 200 mg/l (6 750 µmol/l) d'acide urique restent solubles dans l'urine.

Dès 1983, Fellstrom et al. notaient que les lithiasiques calciques ayant un défaut de l'acidification des urines avaient une uricémie plus élevée et des calculs plus volumineux [20].

Physiopathologie de l'abaissement du pH urinaire : cadre général

Une baisse prolongée du pH urinaire est en général liée à un excès d'excrétion d'ions H^+ dans le collecteur terminal ou à un défaut d'excrétion d'acide par les mécanismes visant à limiter l'abaissement du pH urinaire. Les situations cliniques sont les suivantes.

Défaut d'ammoniogenèse rénale

Il est représenté, entre autres, par les résistances à l'insuline (cf. infra).

Insuffisance d'excrétion nette d'acides non volatils

Ce sont les excrétions insuffisantes de sulfates SO_4^{-} (accompagnant celle de NH_4^+) et de phosphates (acidité dite titrable).

Anomalie du métabolisme tubulaire proximal du citrate

Ce métabolite appartient aux anions organiques indosés, son excrétion urinaire diminue dans toutes les circonstances où le pH intracellulaire (pHic) baisse [21].

Troubles du transit intestinal

Ce sont par exemple les diarrhées chroniques, les iléostomies.

Disparition des vagues alcalines

Une hypothèse séduisante, méritant d'être mieux documentée, est la disparition de la vague alcaline matinale et post-prandiale physiologique [22], anomalie reproduite par la vagotomie. Physiologiquement, après un repas, la sécrétion acide vers la lumière gastrique par le pôle apical des cellules principales a comme contrepartie une réabsorption de bicarbonates au pôle basolatéral. Il s'ensuit une alcalinisation plasmatique puis urinaire qui suffit à protéger de la cristallisation urique les sujets normaux, même si eux aussi ont par intermittence un upH trop acide. En revanche 82 % des lithiasiques uriques ont un upH < 6 en permanence sur le nycthémère [2]. Une première cause de diminution des variations nycthémérales de l'upH serait une sécrétion acide gastrique insuffisante (à confirmer par une étude métabolique rigoureuse sur un nombre important de patients). Une autre cause est la prise d'antiulcéreux inhibiteurs de la pompe à proton.

Résistance à l'insuline

Depuis les travaux de Kamel [17], une majorité des lithiases uriques s'accompagnant d'un upH trop acide s'intègrent dans les syndromes de résistance à l'insuline. Les anomalies tubulaires liées à l'hyperinsulinisme associent une stimulation de la réabsorption de l'acide urique, un défaut d'ammoniogenèse (disponibilité médullaire réduite de NH_3, anomalie de la transformation $NH_3 + H^+ = NH_4^+$), une difficulté à acidifier les urines sans abaisser l'upH et une sécrétion distale accrue de H^+.

Abaissement de l'upH : liens avec les syndromes de résistance à l'insuline

En 2001, Pak avait proposé un profil biochimique de la lithiase urique idiopathique [23] au moyen d'un score discriminant (SD) tenant compte de l'upH et de la fraction excrétée d'acide urique (FeAU) :

SD = 13,6 pH + 45,7 FeAU

avec une limite nette à 80 séparant témoins et lithiasiques (Fig. 3).

Pak et al. ont également distingué les anomalies tubulaires des maladies goutteuses « classiques » et celles des lithiases

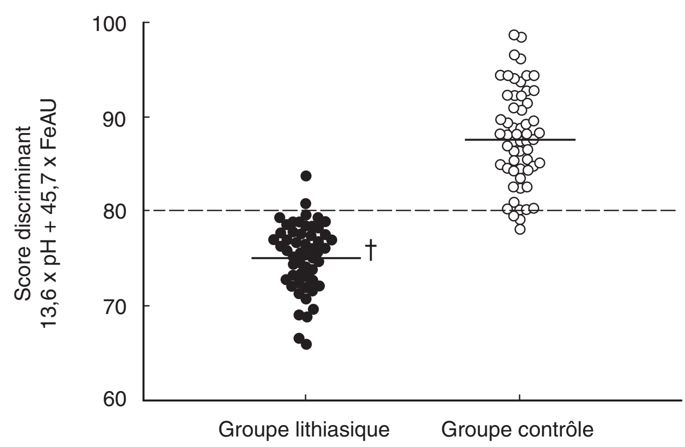


Figure 3. Score discriminant d'après Pak [24]. La ligne pointillée indique le score discriminant de 80 qui sépare les deux groupes ($p < 0{,}001$).

Tableau 2.
Différences entre la lithiase urique des maladies goutteuses et l'entité lithiase mixte urique + oxalocalcique (Ox-Ca) (d'après [25]).

	Maladies goutteuses	Lithiase mixte urique + Ox-Ca
Saturation (Sat) Ox-Ca	Sat Ox-Ca << sat AU	Sat Ox-Ca > sat AU
Sat AU	Normale	Élevée
pH urinaire	Très abaissé	Presque normal
Uricurie (FeAU)	Presque normale	Élevée
Uricémie	Élevée	Normale
Score upH + FeAU	Peu discriminant	Très discriminant
Causes	Pathologie tubulaire	Excès alimentaires (protéines, purines)

AU : acide urique ; FeAU : fraction excrétée d'acide urique ; upH : pH urinaire.

urique + oxalocalcique (Tableau 2) [26]. De même, ils ont observé que les diabètes de type 2 (DT2) qui font une lithiase urique (n = 20) sont ceux dont l'upH est inférieur à 5,5, valeurs voisines de celles des patients goutteux [27]. En revanche, leur métabolisme tubulaire de l'acide urique est différent puisque seule la goutte « classique » exprime une baisse de la FeAU. Dans la même étude, les lithiasiques Ox-Ca hyperuricuriques non diabétiques ont un upH supérieur à 6 et une FeAU normale.

Syndrome métabolique, upH bas et résistance à l'insuline

Un lien entre les maladies goutteuses et les syndromes de résistance à l'insuline s'est rapidement imposé. En 2002, Moe et al. observent que l'insulinorésistance s'associe à un léger déficit de l'excrétion de NH_4^+ [28], sans retentissement sur l'équilibre acidobasique mais suffisant pour abaisser l'upH et faire le lit de la cristallisation urique. Ces relations ont été précisées récemment [17, 24, 25, 29, 30].

Chez les patients étiquetés goutteux, chez ceux qui présentent un risque de lithiase urique idiopathique, comme chez les patients ayant un syndrome métabolique (évoluant ou non vers le DT2), on observe l'association de symptômes semblables : obésité abdominale, hypertension artérielle (HTA), hypertriglycéridémie, *low density lipoproteins* (LDL)-cholestérol élevé et *high density lipoproteins* (HDL) bas, glycémie à jeun normale au prix d'une hyperinsulinémie. S'y associe en général un abaissement de l'ammoniurie, du pH urinaire, de la citraturie [31].

La similitude des situations permet d'envisager la responsabilité de l'insulinorésistance dans l'abaissement de l'upH chez les lithiasiques uriques. Maalouf et al. montrent que l'upH est inversement corrélé au poids, dans les deux sexes, et qu'il est influencé par l'âge et la créatininurie [25]. La résistance à l'insuline, corollaire des surcharges pondérales, se manifeste par une baisse de l'ammoniurie, une altération de la titration des H^+ libres par les phosphates, une altération de l'isoforme NHE_3 de l'échangeur Na^+/H^+ du tube contourné proximal.

Daudon et al. montrent en analyse multivariée que chez les patients de moins de 60 ans, un indice de masse corporelle (IMC) > 25 kg/m² est le principal facteur de lithogenèse urique (et non calcique), alors qu'à partir de 60 ans, l'âge devient le facteur prédominant, concordant avec la perte de poids due au vieillissement [32].

Les mécanismes du trouble de l'ammoniogenèse ne sont pas élucidés. Un déficit en glutaminase ou en glutamate déshydrogénase empêchant une transformation adéquate de la glutamine en alpha-céto-glutarate n'a pas été démontré chez les malades goutteux [33]. Par analogie avec les défauts d'acidification et d'ammoniogenèse observés chez les personnes âgées (même en l'absence de surpoids) et rapportés à une dysfonction mitochondriale [34, 35], on peut envisager que la résistance à l'insuline chez les lithiasiques d'IMC supérieur à 25 kg/m² s'apparente à un trouble de cet ordre [32].

Physiopathologie de l'upH bas dans l'insulinorésistance

Le défaut d'ammoniogenèse, probablement associé à la résistance à l'insuline, explique que la charge acide quotidienne soit éliminée dans les urines avec des tampons autres que NH_3/NH_4^+. Il s'agit essentiellement des phosphates, de la créatinine et des urates qui constituent l'acidité titrable. Ces tampons sont ainsi davantage chargés en H^+, sous forme acide ; cela explique, vu leur pK, les valeurs basses observées pour l'upH. Chez les sujets ayant une ammoniogenèse normale, disposant d'une quantité suffisante de tampon ammoniaque, les ions H^+ sont excrétés de façon majoritaire sous forme NH_4^+, aboutissant à des valeurs supérieures de l'upH.

upH bas : entité hétérogène

Chez les lithiasiques uriques, d'après Kamel et al. les déterminants en sont de deux ordres : d'une part une sécrétion distale d'ions H^+ accrue par augmentation de la production nette d'acides, aboutissant à une stimulation de la sécrétion de NH_4^+, d'autre part une baisse de la disponibilité en NH_3 médullaire [17]. Il montre, sur 21 patients non goutteux souffrant de lithiase urique, que deux tiers d'entre eux ont un upH inférieur ou égal à 5,5 au moins 12 heures sur 24, sans fuite de phosphates, sans hyperuricurie et sans trouble de concentration des urines. La cause en serait, très rarement, une hypersécrétion d'H^+ suite à une surcharge intermittente sur le nycthémère, hypothèse non fondée dans la conception actuelle de la physiologie rénale. Il s'agit de façon largement prédominante d'une sécrétion basse de NH_3 dans le collecteur médullaire interne, avec ou sans hyperkaliémie, baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG), baisse du pHic tubulaire proximal. Dans un tiers des cas, l'upH n'est pas le facteur principal ; les hypothèses impliquent une anomalie du métabolisme tubulaire de l'acide urique.

Anomalies ou perturbations du métabolisme tubulaire de l'acide urique (Fig. 4)

De manière synoptique, quatre entités peuvent être distinguées [36].

On peut d'abord séparer deux groupes.

Le premier se caractérise par une surproduction d'acide urique induisant hyperuricémie avec hyperuricurie secondaire. Il s'agit d'anomalies enzymatiques du métabolisme des purines, congénitales et/ou héréditaires. D'autres surproductions sont acquises, endogènes ou exogènes ; certaines gouttes primitives avec surproduction d'acide urique rentrent dans ce cadre.

Le deuxième groupe comporte plusieurs types d'anomalies des transporteurs tubulaires proximaux de l'acide urique, sans surproduction. On distingue :

- l'hyperréabsorption d'acide urique, pouvant induire des hyperuricémies, avec une uricurie normale ou basse. La goutte tophacée classique rentre dans ce cadre ;
- la baisse de la réabsorption, s'exprimant sous la forme d'hyperuricurie avec normo- ou hypo-uricémie. Ce sont des

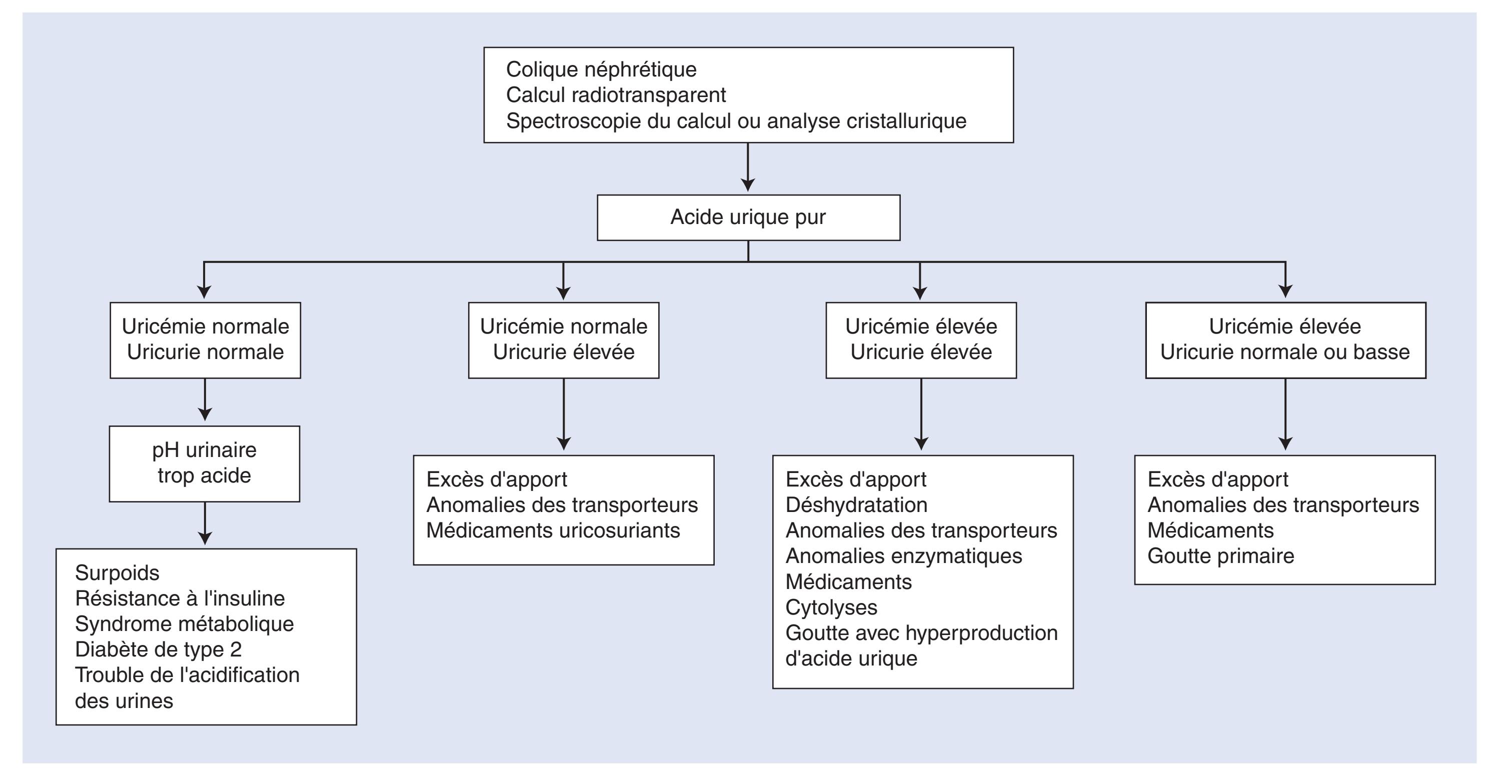


Figure 4. Arbre décisionnel. Logigramme d'une lithiase urique.

affections congénitales et/ou héréditaires, parfois liées à la prise de médicaments agissant sur les transporteurs apicaux. La lithogenèse résulte alors de l'aggravation d'une pathologie tubulaire par les facteurs d'environnement.

À côté de ces deux entités, les lithiases uriques les plus fréquentes ne s'accompagnent pas d'anomalie patente du métabolisme des purines (uricurie et uricémie normales). Elles ont été démembrées ces dernières années [2, 17, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 37, 38] et répondent aux troubles de l'acidification des urines tubulaires détaillés ci-dessus.

Enfin, la lithiase urique peut en théorie compliquer les augmentations de la clairance de l'acide urique.

Hyperuricurie avec hyperuricémie

Il s'agit :

- d'anomalies enzymatiques héréditaires [9] :
  - hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase : déficit (syndrome de Lesch et Nyhan) ;
  - glucose-6-phosphatase : déficit (glycogénose de type I) ;
  - phosphoribosyl pyrophosphate synthétase : hyperactivité ;
- de cytonucléolyses au cours desquelles l'uricémie peut dépasser 1 mmol/l [39, 40] ;
- de consommation excessive de purines : viande, abats, charcuterie, fruits de mer, bière [41] ;
- de goutte primaire dans la forme s'accompagnant d'une hyperproduction d'acide urique.

Hyperuricurie sans hyperuricémie

Il s'agit de fuite urinaire secondaire à une baisse de la réabsorption tubulaire que l'on observe au cours de certaines acidoses tubulaires, de traitements par uricosuriques, d'excès d'apport de protéines carnées, de certaines des maladies goutteuses impliquant un dysfonctionnement des transporteurs tubulaires.

Maladies goutteuses

Le concept de goutte a évolué : il convient de distinguer « des maladies goutteuses ». Si l'arthrite goutteuse touche encore 2 % des hommes de plus de 30 ans et des femmes de plus de 50 ans, l'allopurinol a fait chuter de 80 % le risque d'arthrite récidivante. Cela a confirmé la relation entre l'hyperuricémie et le risque de précipitation d'urate de Na^+ intra-articulaire. Le risque d'arthrite goutteuse dépend, à uricémie égale, de facteurs locaux comme le pH, la température ou l'hydratation intra-articulaires, de la présence de molécules telles que protéoglycanes, collagènes, chondroïtine sulfate [10]. Dans les formes atteignant les enfants ou les adolescents, l'uricurie est en général normale ou basse. On retrouve parfois la notion d'intoxication chronique au plomb ou un déficit partiel en hypoxanthine-phosphoribosyl transférase (HGPRTase), ce dernier induisant hyperuricurie et déposition de cristaux dans les lumières tubulaires et/ou l'interstitium rénal.

En dehors de ses manifestations articulaires dont on ne parle pas ici, la goutte tophacée primitive « classique » (non liée à la prise de diurétiques) peut s'accompagner de lithiase urique. La production totale d'urate et l'uricurie sont en général normales. Depuis l'utilisation de l'allopurinol, la prévalence des lithiases uriques a également diminué, passant de 25 % à moins de 10 %. Une hyperuricurie n'apparaît qu'en cas d'apport excessif de précurseurs puriniques ou d'acide urique lui-même.

On peut proposer de scinder la goutte en trois entités :

- pathologie des transporteurs tubulaires, répondant à des déficits polygéniques. On observe une baisse de la clairance de l'acide urique, secondaire à une sécrétion ralentie ou une réabsorption post-sécrétoire stimulée. La production totale d'acide urique est en général normale et il peut exister une hyperuricurie en cas d'apports excessifs de purines sous forme de protéines et/ou d'alcool (bière) ;
- les cas plus rares d'hyperproduction d'acide urique s'accompagnent d'hyperuricurie par élévation de la clairance de l'acide urique ;
- la maladie goutteuse comme symptôme dans les syndromes d'insulinorésistance. Elle s'accompagne alors d'une hyperinsulinémie qui stimule la réabsorption d'acide urique tubulaire proximale et l'échange Na/H (Na^+ entrant contre H^+ excrété dans la lumière tubulaire).

Ces observations confirment qu'il convient de considérer la lithiase urique non plus comme la simple formation de calculs dont le traitement symptomatique est souvent assez facile en aigu, mais comme la manifestation d'une maladie générale caractérisée par une résistance à l'insuline, une surcharge pondérale, un syndrome métabolique, un diabète de type 2 [6, 7, 30].

> *Point important*
>
> Le rein des lithiasiques uriques présente trois types d'anomalies qu'une charge acide peut révéler :
> - un upH bas et une insuffisance d'excrétion de NH_4^+ témoignant d'une ammoniogenèse anormale en réponse à une charge acide aiguë et surtout chronique, comme un apport protidique excessif, principalement carné ;
> - une adaptation insuffisante en cas de dysfonctions des autres systèmes tampons qui concernent trois voies métaboliques :
>   - l'excrétion urinaire de phosphates et l'acidité titrable, expliquant l'influence des aliments (par exemple une insuffisance d'apport de précurseurs des phosphates) ;
>   - l'excrétion urinaire du citrate dans les circonstances où le pHic proximal s'abaisse ;
>   - la stimulation de la sécrétion d'acide par un excès d'apports d'alcalins ;
> - une insulinorésistance (et probablement d'autres anomalies encore mal connues puisque l'insuline ne corrige pas tout) explique en partie les troubles de l'ammoniogenèse et le dysfonctionnement de l'échangeur Na^+/H^+ proximal.
>
> Ces anomalies sont en général associées à un syndrome métabolique, un surpoids et/ou un DT2. Les anomalies ne sont pas identiques chez les syndromes métaboliques ayant un DT2 et chez les syndromes métaboliques purs.

■ Diabète, insuline et lithiase urique

Diabète et acidification des urines : état basal et réponse à une charge acide

Les liens entre le diabète, les anomalies de l'acidification des urines et la lithiase urique ont été étudiés par Sakhaee à l'état basal et après charge en NH_4Cl [24]. L'équilibre acidobasique sous un régime standardisé a été comparé chez des patients ayant une lithiase urique pure, une lithiase oxalocalcique (Ox-Ca) pure, une lithiase mixte Ox-Ca+ urique et chez des témoins (Tableau 3).

Les patients du groupe lithiase urique pure sont plus âgés et ont un index de masse corporelle plus élevé. Ils ont une intolérance aux hydrates de carbone ou un diabète de type 2, une insulinorésistance, une hypertriglycéridémie et une uricémie plus élevée que les lithiasiques Ox-Ca purs.

À l'état basal, l'excrétion nette d'acide et la citraturie sont inférieures à celles des témoins, l'acidité titrable ($uPO_4^{-\,-}$) est supérieure, l'upH et l'uNH_4^+ sont inférieurs à ceux des trois autres groupes.

Après charge acide de 50 meq de NH_4Cl par voie orale, l'upH final est inférieur à celui des trois autres groupes et leur disponibilité en NH_3 est très abaissée, à 13 % de la normale.

Les lithiasiques uriques purs se caractérisent ainsi par :
- un upH bas et une insuffisance d'excrétion de NH_4^+ en réponse à une charge acide aiguë et surtout chronique, comme un apport protidique excessif, principalement carné ;
- une adaptation insuffisante lors de dysfonctions des autres systèmes tampons : insuffisance d'apport et d'excrétion urinaire de phosphates, hypocitraturie dans les circonstances où le pHic proximal s'abaisse (dysfonctionnement de l'échangeur Na^+/H^+ proximal) ;
- une insulinorésistance.

Ces anomalies peuvent s'associer à un syndrome métabolique, un surpoids et/ou un DT2. Elles ne sont pas identiques dans les syndromes métaboliques selon qu'ils se compliquent ou non d'un DT2 [29].

Insulinorésistance

Même si elle n'explique pas à elle seule un pH urinaire aussi bas, des arguments épidémiologiques, métaboliques et de physiologie rénale permettent de relier la lithiase urique et l'insulinorésistance.

Plus de 50 % des lithiasiques uriques ont une intolérance au glucose ou un DT2 ; plus de 33 % des diabétiques lithiasiques ont des calculs d'acide urique. Daudon et al. montrent que le pourcentage de lithiasiques uriques est plus élevé chez les DT2 et que l'existence d'un DT2 est un facteur de risque de lithiase urique : la proportion de lithiases uriques est de 35,7 % chez les DT2 contre 11,3 % chez les non-DT2. De même, la proportion de diabétiques est de 27,8 % chez les lithiasiques uriques contre 6,9 % chez les lithiasiques calciques [30]. Cameron et al. en 2006 confirment que le facteur de risque princeps chez les diabétiques est un upH acide, comparable à celui des lithiasiques uriques non diabétiques, et indépendant du poids corporel et de la sulfaturie [42].

Comme l'ont montré Abate et al., l'insulinorésistance est associée à un upH bas [29]. Elle est plus marquée chez les lithiasiques uriques que chez les témoins et l'upH des lithiasiques uriques est toujours inférieur à celui des témoins appariés non lithiasiques ayant un syndrome métabolique.

L'upH est inversement corrélé à l'IMC et positivement corrélé à la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Une hyperinsulinémie aiguë élève l'upH [7].

Outre ses effets de néoglucogenèse et d'antinatriurèse (stimulation du transport du Na par l'échangeur Na/H apical du tube proximal), l'insuline stimule l'ammoniogenèse à partir de la glutamine, la sécrétion de NH_4^+ et l'échange Na^+/H^+ par le NHE_3 tubulaire proximal [43].

Un autre lien entre l'insulinorésistance et l'ammoniogenèse pourrait être la compétition des substrats. Dans les conditions normales, les cellules tubulaires proximales métabolisent la glutamine en alphacétoglutarate qui rentre dans le cycle de Krebs et produit de l'ATP. En cas de résistance à l'insuline, une concentration plasmatique excessive d'acides gras libres pourrait via l'acétyl coenzyme A (Ac-CoA) servir de substrat énergétique sans désamination, réduisant ainsi l'ammoniogenèse. Cette voie a été prouvée chez l'animal et sa contribution chez l'homme reste à évaluer [44].

Tableau 3.
Réponse à une charge en NH_4Cl. Le groupe Ox-Ca + urique est ambigu car sans doute hétérogène. La comparaison entre les deux groupes de lithiase pure est néanmoins tout à fait pertinente (d'après [29]).

Paramètres	Ox-Ca purs	Témoins	Acide urique pur	Ox-Ca + urique
upH basal	6,12	6,16	5,47	5,76
Delta upH après NH_4Cl	– 0,48	– 0,52	0,21 Baisse moindre	– 0,39
upH à la fin de l'épreuve	5,64	5,64	5,26 Valeur absolue la plus basse	5,37
Delta élévation UNH_4^+/créatinine	+ 12,7	+ 15,8	+ 2,2 Disponibilité en NH3 = 13 % nle	+ 7

nle : normale.

Tableau 4.
Prévalence de la lithiase urique en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) (d'après [38]).

IMC kg/m²	Normal	> 25	> 30
Femmes	6,1 %	12,7 %	17,1 %
Hommes	7 %	11,3 %	21,7 %

Tableau 5.
Paramètres sanguins au cours du clamp hyperinsulinique, normoglycémique (d'après [26]).

Sang	Témoins	Lithiasiques uriques	*p*
Glycémie g/l	0,87 ± 0,09	1 ± 0,1	< 0,0001
Disponibilité en glucose mg/min/kg de masse maigre	9 ± 2,5	6,3 ± 2,4	0,008
Na mmol/l	138	144	0,005
K mmol/l	4	4,3	0,008
Acide urique mg/l	58	76	< 0,0001
pH artériel	7,4	7,42	0,02

Surpoids

Per se, il influence l'excrétion urinaire des espèces susceptibles de précipiter [32, 37, 45]. Daudon et al. démontrent qu'en l'absence de DT2, la proportion des calculs d'acide urique, et seulement eux, augmente avec le degré de surcharge pondérale (surpoids IMC > 25 kg/m^2, obésité > 30 kg/m^2), dans les deux sexes et dans les tranches d'âge inférieur à 40 ans et de 50-59,9 ans, mais de manière plus significative chez l'homme obèse (Tableau 4) [32].

Powell et al. montrent que chez les femmes le surpoids influence les excrétions ioniques (Na, Ca, Mg, citrate, sulfates, oxalate, acide urique, cystine) et le risque de migration calculeuse (toutes espèces confondues). Sur 5 942 lithiasiques étudiés, 404 soit 6,8 % étaient obèses (plus de 120 kg pour les hommes et plus de 100 kg pour les femmes). Le nombre de migrations calculeuses était de 2,93 contre 3,38 chez les femmes obèses (différence significative) et 3,55 contre 3,56 chez les hommes [45].

Taylor et Curhan à partir des études Health Professional Follow-up Study (HPFS), Nurse Health Study 1 et 2 (NHS1 et NHS2) observent une relation inverse entre upH et IMC, ainsi qu'une élévation de la sursaturation urique avec le poids. L'incidence de la lithiase, urique uniquement, est plus élevée chez les obèses [7].

Effet de l'administration d'insuline

Elle ne corrige que partiellement l'upH, l'excrétion insuffisante de NH_4^+ et l'hypocitraturie, en stimulant l'échangeur Na^+/H^+ et l'ammoniogenèse.

Abate et al. montrent que les anomalies existent chez des lithiasiques uriques ayant un syndrome métabolique sans DT2 patent [29]. Cinquante-cinq témoins représentant une palette d'IMC étendue, ont été comparés à 13 lithiasiques uriques ayant tous un syndrome métabolique, mais aucun DT2 connu. Ils ont été soumis en aigu à un clamp hyperinsulinique, normoglycémique. Les paramètres urinaires des lithiasiques uriques se résument ainsi : upH et citraturie très inférieurs, acidité titrable et excrétion nette d'acide (ENA) très supérieures, uNH_4^+ non significativement inférieure mais rapport uNH_4^+/ENA très inférieur (0,55 vs 0,8). Cela traduit une excrétion majoritaire d'ions H^+ sous une forme autre que NH_4^+. Les paramètres biochimiques sanguins permettent aussi de séparer les deux groupes (Tableau 5).

Il y a bien une part d'insulinorésistance dont témoigne la disponibilité en glucose à partir des réserves GDR (disponibilité en glucose à partir des réserves hépatiques et musculaires – *glucose disposal rate*). Elle est corrélée à l'upH chez les témoins (plus l'upH est bas, plus le GDR est faible), mais pas chez les lithiasiques uriques dont les valeurs de l'upH et le GDR s'agglomèrent dans les zones de plus grande résistance à l'insuline, avec une variabilité très étroite. L'hyperinsulinémie n'induit une élévation de l'upH, de la citraturie et de l'ammoniurie que chez les témoins.

État de la question en 2008 : insulinorésistance et upH bas

Malgré les travaux pionniers qui ont transformé la conception de la lithiase urique, Taylor et al. déplorent qu'en l'absence d'étude prospective peu de choses soient établies [38]. Néanmoins, les syndromes d'insulinorésistance et le DT2 s'accompagnent d'une excrétion insuffisante de NH_4^+, d'un upH bas, d'une hypocitraturie et d'une fréquence des lithiases uriques plus grande que dans la population générale.

Les deux premiers facteurs favorisent la cristallisation urique et l'hypocitraturie, la cristallisation oxalocalcique. De plus, l'hyperinsulinisme peut induire une hypercalciurie. Une étude réalisée par le laboratoire de Daudon à Necker chez des lithiasiques marocains [46] a montré que si la cristallurie chez les diabétiques (29,8 %) est, en fréquence, inférieure de moitié à celle que l'on observe chez les lithiasiques oxalocalciques, elle est en revanche très caractéristique : elle est faite pour 61,3 % de purines (acide urique chez l'adulte), elle intéresse deux femmes pour un homme et l'upH moyen tend à diminuer avec l'âge passant de 5,4 à 5,2 entre 40 et 74 ans.

Taylor et al., reprenant les résultats des études NHS1 en 1980, NHS2 en 1991 et HPFS en 1986, rappellent que la prévalence des lithiases est plus élevée chez les diabétiques dans les trois cohortes, que le diabète est un facteur de risque de survenue d'une lithiase chez les femmes, que la lithiase est un élément prédictif de l'apparition d'un diabète patent dans tous les groupes [38].

Un élément nouveau est le rôle potentiel d'une dysfonction mitochondriale [30]. Elle participe à l'insulinorésistance et son existence est évidente au cours du vieillissement. La prévalence de la lithiase urique augmente de façon exponentielle avec l'âge, et continue à augmenter même après 80 ans, alors qu'en général le poids diminue. Un axe de recherche pourrait être la détermination du rôle des cytopathies mitochondriales chez les sujets jeunes associant lithiase urique et insulinorésistance [35]. En effet, il y a sans doute un lien entre DT2, surpoids ou obésité, syndrome métabolique et dysfonctions tubulaires du type de celles qu'on observe au cours des tubulopathies du syndrome de Kearns-Sayre [47].

S'il reste des études à effectuer, un nouvel état de l'art émerge pour la lithiase urique. Elle s'intègre aux syndromes qui associent un upH urinaire trop bas, une surcharge pondérale, le syndrome métabolique, le DT2 et un certain degré de dysfonction mitochondriale. Dans cet ensemble, elle intéresse de façon prédominante le genre féminin et s'accompagne d'hypertension, d'athérothrombose, et des facteurs de risque cardiovasculaire [48-50].

En 1999, Steele [51] soulignait que l'hyperuricémie asymptomatique pouvait servir de marqueur aux maladies vasculorénales. De même, traduisant une hyperréabsorption tubulaire d'acide urique sous l'influence d'une hyperinsulinémie, elle pouvait constituer un marqueur de la résistance à l'insuline. L'hyperuricémie prédirait alors la survenue de complications cardiovasculaires, conséquences de l'insulinorésistance. De même, Lin et al. ont montré que chez les femmes, une hyperuricémie persistante était un signe avant-coureur d'hyperglycémie [52].

Récemment, la responsabilité du fructose dans la genèse de l'hyperuricémie a été rappelée [53]. Il est connu depuis Fox et al. [54] que le fructose est le seul hydrate de carbone qui affecte directement le métabolisme de l'acide urique. Sa phosphorylation hépatique utilise l'ATP et la déplétion relative en phosphate qu'elle induit limite la régénération de l'ATP à partir de l'acide adénosine diphosphorique (ADP). Le catabolisme de l'acide adénosine monophosphorique (AMP) vers l'adénine fournit le substrat pour la formation d'acide urique. On observe une hyperuricémie puis une hyperuricurie dans les minutes qui suivent une perfusion de fructose [10, 11].

L'hyperuricémie jouerait per se un rôle déterminant à la phase de constitution de l'insulinorésistance, mais son influence

serait moindre dans le syndrome métabolique ou le diabète de type 2 installés [53]. Des conseils diététiques suivent la réalisation d'études prospectives contrôlées.

■ Autres causes acquises de lithiase urique

Déshydratation

Comme pour beaucoup de lithiases, elle facilite la cristallisation urique par plusieurs mécanismes.

Phénomènes tubulaires

Dans le tube contourné proximal, il se produit une réabsorption de fluide mais aussi d'acide urique avec Na^+ et HCO_3^-.

On observe une concentration et une sursaturation des urines, une clairance diminuée et surtout une acidification du fluide tubulaire.

La diminution du débit du fluide tubulaire stimule les autres phénomènes d'adhérence du cristal à l'apex des cellules [55]. Ceux-ci sont complexes et multiples, réalisant un équilibre subtil entre inhibiteurs (glycosaminoglycanes polyanioniques, polycations) et enzymes stimulant l'adhérence (héparitinase, chondroïtinase, neuraminidase).

Situations aggravant les effets des facteurs tubulaires

Pertes extrarénales d'eau et de $NaHCO_3$, plus que de NaCl : diarrhée, fièvre, sudation excessive comme l'illustrent les lithiases mixtes observées dans certains pays chauds [56] ou décrites chez les mécaniciens [57]. De même, l'exercice physique modéré et la transpiration excessive qu'il provoque s'associent à une hypovolémie et des urines plus acides et peuvent induire la formation de calculs d'acide urique et d'oxalate de Ca [58]. L'exercice physique très intense, inducteur d'une hyperlactacidémie, provoque plutôt une hyperréabsorption d'acide urique. Néanmoins, l'acidose métabolique risque d'abaisser le pH urinaire et de favoriser la précipitation de cristaux d'acide urique.

Certaines conditions exceptionnelles (astronautes) activent plusieurs facteurs de cristallisation urique et oxalocalcique : baisse de la diurèse, du pH urinaire, de la citraturie [59, 60].

Traitement diurétique au long cours

Il favorise également la cristallisation urique.

Affections digestives

Il s'agit des diarrhées hydroélectrolytiques chroniques liées aux entéropathies inflammatoires, aux iléostomies, ou à l'abus prolongé de laxatifs.

Les pertes digestives de Na, de HCO_3^- et d'eau entraînent une augmentation de l'excrétion urinaire de proton H^+ et un abaissement de l'upH. Ces patients ont une ammoniogenèse rénale normalement accrue, grâce à une activité glutaminase tubulaire normale. Cela leur assure une excrétion de NH_4^+ stimulée en réponse à l'apport de H^+ en excès, mais malgré cela, l'upH s'abaisse. Les apports de phosphate (PO_4) déterminent la nature du cristal urique. S'ils sont bas (anorexies), le calcul est plus volontiers fait d'urate de NH_4^+, en raison de la charge H^+ importante. S'ils sont maintenus, il s'agit de lithiases d'acide urique ou d'urate de Na, si les apports de Na^+ restent élevés.

Parks et al. montrent que les différents types de pathologies digestives influencent variablement la lithogenèse urique [61]. Des lithiasiques (n = 188) ayant une maladie digestive (MD) ont été comparés à des lithiasiques n'ayant pas d'autre pathologie et ne prenant pas de laxatifs (n = 1 688). Les maladies digestives étaient :

- des maladies inflammatoires ayant bénéficié ou non d'une chirurgie ;
- des résections du grêle ou du côlon pour cancer ou traumatisme ;
- des by-pass intestinaux pour hypercholestérolémie ou pour obésité.

Le pourcentage d'acide urique dans les calculs mixtes était plus élevé chez les MD alors que l'uricurie était inférieure. La lithiase urique était plus fréquente chez les MD ayant eu une chirurgie colique que chez tous les autres (32/66 contre 5/67). Les déterminants de la lithiase urique ont été diurèse insuffisante et clairance de la créatinine basse, pH urinaire plus acide et citraturie inférieure à celle des témoins.

Tableau 6.
Composition des aliments : teneur en purines en mg/100 g.

Origine	Nature	Type	Teneur
Animale	Viandes		110-150
	Abats	Rognons	220-270
		Foie	450-550
	Poissons	Anchois	240
		Thon à l'huile	290
		Truite	300
		Sardines	345
		Sardine à l'huile	480
		Sprat (harenguet) fumé	800
Végétale	Pois chiches secs		110
	Lentilles sèches, haricots blancs secs		125-130
	Graines de soja		190
	Haricots mungo secs		220

Modifications du métabolisme des purines

Il s'agit de surcharge en purines, en général d'origine alimentaire, plus rarement d'une surproduction endogène.

Excès d'apport de précurseurs des purines

Ils sont représentés par les protéines d'origine animale, riches en acides et en groupements soufrés [62]. Elles induisent une baisse significative du pH urinaire et de la citraturie, élèvent l'uraturie, la sursaturation et le produit de formation [63]. On retrouve le plus souvent les fruits de mer, la viande (gibier) et la gelée de viande, la charcuterie (pieds de porc, tripes), la tête de veau, les abats. Les champignons et le chocolat font aussi partie de la liste. La teneur en acide urique de certains aliments courants est indiquée Tableau 6.

Renouvellement cellulaire accéléré et lyse cellulaire [40]

Les cytonucléolyses sont plutôt responsables de néphropathie uratique aiguë que de lithogenèse intraluminale. Elles induisent une surproduction d'acide urique, une hyperuricémie (qui peut dépasser 1 mmol/l), une hyperuricurie qui ne s'accompagne pas systématiquement d'un abaissement de l'upH. Cependant, la contraction des volumes extracellulaires souvent observée dans ces circonstances, l'hyperréabsorption tubulaire proximale de Na, de HCO_3^- et d'eau qui en résulte, provoquent un abaissement de l'upH distal, un ralentissement du flux luminal et la précipitation de cristaux. La tentative de phagocytose par les cellules épithéliales tubulaires aboutit à la mort et la desquamation cellulaires, aggravant le risque d'obstruction des lumières.

Les pathologies à l'origine de ces troubles sont :

- hémopathies à renouvellement cellulaire rapide (hémolyse, leucémie myéloïde chronique, leucémie aiguë, leucémie lymphoïde chronique, Vaquez). En général, la toxicité des lyses spontanées avant chimiothérapie est limitée par la réutilisation des métabolites pour le renouvellement des cellules en multiplication accélérée. En revanche, après chimiothérapie, la lyse devient l'événement quasi exclusif et les produits de dégradation cellulaire exercent une toxicité

Tableau 7.
Influences endogènes et exogènes sur le métabolisme rénal de l'acide urique.

Baisse de l'uricurie		Élévation de l'uricurie	
Endogène	Exogène	Endogène	Exogène
Lactate [a]	Salicylate [a] faible dose	Grossesse	Salicylate forte dose (> 3 g)
β OH-butyrate	Pyrazinamide [a]		Perfusion de NaCl
Acétoacétate	Nicotinate [a]		Sulfinpyrazone
Insuline	Éthambutol		Benzbromarone (Desuric®)
	Plomb		Phénylbutazone [a]
	Béryllium		Probénécide [a] (Benemide®)
	Diurétiques		Losartan
	Cyclosporine A [b]		Fénofibrate
	Angiotensine II		Radiocontrastes iodés
	Adré- Noradrénaline		Vitamine C fortes doses
			Warfarine
			Corticostéroïdes
			Ampicilline
			Glycine

[a] Par interférence avec l'échangeur ionique apical.
[b] Par vasoconstriction rénale.

rénale maximale. Il est indiqué de limiter la toxicité de l'acide urique par l'utilisation précoce d'uricolytiques (urate oxydase, Uricozyme®, Fasturtec®) [64] ;
- cancers viscéraux à forte masse tumorale ;
- rhabdomyolyses graves, compliquant les exercices physiques extrêmes, épilepsies, électrocutions, syndromes d'écrasement de membre, certaines intoxications (phencyclidine - *angel dust* -, cocaïne, crack, héroïne), infections virales, toxoplasmose chez les patients positifs au virus de l'immunodéficience humaine, etc. [65]

Dégradation de l'ATP vers l'adénosine

La consommation de phosphate nécessaire pour phosphoryler du fructose apporté en excès limite la régénération d'ATP, et aboutit à la dégradation de l'AMP en adénosine puis en acide urique.

Une surproduction d'acide urique s'observe dans d'autres situations de dégradation excessive d'ATP : infarctus du myocarde, épilepsie, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte [10].

Hypo-uricémies

Elles sont rarement associées à une lithogenèse urique.

Hypervolémie et augmentation de la clairance de l'acide urique

Avec hyperuricurie plutôt que lithiase, on retient la grossesse, les sécrétions inappropriées d'hormone antidiurétique (SIADH), les hyperaldostéronismes primaires, les perfusions précédant une chimiothérapie, le diabète de type 1 mal équilibré [66].

Autres causes d'hypo-uricémie

On peut citer :
- les métabolites inhabituels de l'acide urique par oxydation non enzymatique, la dégradation en allantoïne de l'acide urique par oxydation chimique, induite par les dérivés actifs de l'oxygène dans la plaque d'athérome [67], au décours de phénomènes ischémiques [68, 69], dans les maladies inflammatoires [70] ;
- l'infection par virus de l'immunodéficience humaine (VIH), tubulopathie microkystique et traitement antirétroviral [71] ;
- l'intoxication par l'amanite, connue pour interférer avec les transporteurs tubulaires et induisant hyperuricurie avec hypo-uricémie [72].

■ Substances et situations interférant avec le métabolisme tubulaire de l'acide urique (Tableau 7)

L'induction d'une hyperuricurie est l'une des actions du losartan [73], sans lien avec son effet antihypertenseur qui est un effet de classe (inhibiteurs du récepteur de type 1 de l'angiotensine II). Il est le seul à avoir une forte affinité pour l'échangeur anion-urate. Il augmente la fraction excrétée d'acide urique de 17 % et abaisse l'uricémie de 8 %. Mais sa responsabilité dans une éventuelle lithogenèse urique n'est pas démontrée. Cette propriété est intéressante au regard des publications récentes sur la responsabilité de l'acide urique comme marqueur et facteur de risque cardiovasculaire lui-même [48-50, 74]. Perlstein et al. démontrent que la réponse du flux plasmatique rénal à la perfusion d'angiotensine II dépend de l'uricémie de base chez des sujets hypertendus ou non, mais non diabétiques : plus l'uricémie de départ est élevée, moins le flux plasmatique rénal s'élève [75].

■ Traitement de la lithiase urique : aspects nutritionnels [10, 11, 63]

Le régime reste fondamental quelle que soit la nature du trouble [10]. Il faut insister sur la nécessité de respecter une alimentation équilibrée, « manger de tout modérément ». Le suivi et le soutien diététique sont identiques à ceux des diabétiques de type 2.

En effet, ces dernières années, l'incidence de l'arthrite goutteuse a tendance à ré-augmenter, parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité, du syndrome métabolique, directement en rapport avec les comportements alimentaires et les habitudes de vie (sédentarité).

Une restriction sévère en purines peut réduire d'un tiers l'uricémie. On conseille de restreindre les aliments très riches en purines (Tableau 6). Il en est de même pour alcools et bière [41] contenant des purines végétales dont l'oxydation hépatique en acétaldéhyde (CHO) aboutit à la formation d'acide lactique, connu pour interférer avec le transporteur tubulaire de lactate - pyruvate - urate. En revanche, les autres purines d'origine végétale ne sont pas associées à un risque plus élevé. Quant aux protéines lactées, elles seraient même protectrices vis-à-vis de la crise de goutte.

Par ailleurs, moins les protéines d'origine sont complexes, plus la biodisponibilité des purines augmente : ARN plus que ADN, ribonucléotides plus qu'acides nucléiques et, en outre, adénine plus que guanine.

Le risque de crise de goutte lié à la consommation de fruits de mer est plus grand chez les hommes n'ayant pas de surcharge pondérale. Le métabolisme des purines vers l'acide urique et l'excrétion de ce dernier diffèrent probablement dans ces deux groupes de patients [11]. Ceci est corroboré par l'association du syndrome métabolique avec la lithiase urique et non avec la goutte.

Apports hydriques

Il est recommandé de diluer les urines, comme dans toute maladie lithiasique, de façon à obtenir une densité urinaire inférieure ou égale à 1,012, valeur associée à un moindre risque de cristallisation. La diurèse moyenne pour y parvenir est de 2 litres par jour en prenant bien soin de boire au coucher, d'uriner dans la nuit et de reboire environ 250 ml à cette occasion pour limiter le risque de pics d'acidité nocturne.

La diurèse alcaline est la pierre angulaire du traitement et de la prévention de la lithiase urique. Elle se base sur la consommation d'eau de Vichy, Saint-Yorre ou Célestins contenant respectivement 4 et 3 grammes de HCO_3^- par litre. La surveillance de l'upH par bandelettes est nécessaire et suffisante. On vise un upH entre 6,5 et 7, pas plus afin de ne pas favoriser la précipitation de phosphates de calcium. Si le Vichy ne suffit pas et que l'état cardiovasculaire le permet, on adjoint du bicarbonate de Na sous forme de gélules ou de sachets dissous dans de l'eau plate.

Apports carnés, urates d'ammonium

Les protéines animales sont plus riches en sulfures [63] éliminés par le rein sous forme de sulfates, de pK inférieur à 4. La charge acide H^+ qu'elles induisent doit être excrétée sous forme de NH_4^+. Elles risquent ainsi d'abaisser upH et citraturie. Elles constituent par ailleurs un apport non négligeable d'oxalates [62].

La consommation totale de protéines d'origine mixte « tout-venant » n'influence pas la fréquence de survenue des crises [10, 11]. Celle de fruits et légumes, même riches en purines (noix) serait conseillée. Il faut toutefois tenir compte de la teneur en fructose (cf. infra) et rester particulièrement vigilant sur la teneur en oxalates de certains d'entre eux. Le métabolisme de ces nutriments aboutit à la production d'alcalins et en particulier de citrates. Une proportion équilibrée des deux catégories de protéines est recommandée.

Quant à la survenue de crises de goutte, très liée à l'élévation de l'uricémie (qui représente également un risque de précipitation tubulaire), elle est favorisée par un excès de consommation de viande (bœuf, porc, agneau) et de fruits de mer, par une carence d'apports en produits laitiers (allégés). Ces derniers ont un effet uricosuriant et contribueraient donc à la sursaturation des urines. Entre le risque de précipitation d'urate de Na^+ articulaire et celui de lithiase urique, il est parfois délicat de choisir...

Alcools

Sont en cause les liqueurs, et surtout la bière [41] qui contient de la guanosine, très facilement absorbée et ajoutant son effet propre sur l'uricémie à l'effet de l'alcool sur le métabolisme tubulaire de l'acide urique. Le verre de vin rouge par repas, au titre de ses propriétés antiathérothrombotiques ne semble pas interdit chez les lithiasiques uriques.

Fructose

Il existe une relation linéaire entre l'uricurie et les apports carnés, la consommation d'alcool, mais aussi l'apport de fructose. Surtout par voie orale (fruits, miel, biscuits et friandises industrielles, sodas et jus de fruits), mais aussi parentérale, le fructose n'induirait pas la satiété comme le font les autres sucres en postprandial, en raison d'une moindre stimulation de la leptine ou de la freination de la ghréline [53, 76]. Sa phosphorylation dans le foie consomme de l'ATP et induit une relative carence en phosphate, ce qui limite la régénération d'ATP et aboutit à la formation d'acide urique en excès à partir de l'adénosine.

Hygiène de vie

Les recommandations sont celles qui s'appliquent au traitement du syndrome métabolique, du diabète, de l'hypertension, désordres auxquels la lithiase urique est en général associée.

Il faut jouer sur tous les facteurs de risque cardiovasculaire classiques : régime, sport, marche, etc.

Le contrôle du poids et l'exercice physique améliorent le syndrome métabolique et inversent la tendance à la cristallisation. La réduction de poids abaisse l'uricémie et diminue aussi le risque de crise de goutte [1]. La pierre angulaire du traitement est le respect d'un régime équilibré. Les apports carnés acides et les apports alcalins (fibres, légumes, fruits) sont également nécessaires. Une quantité suffisante et non excessive de chaque catégorie de nutriments s'oppose aux effets délétères de l'autre.

> *Point important*
>
> La base du traitement de la lithiase urique est l'alcalinisation est urines puis, après la phase aiguë, la prise en charge du lithiasique urique doit se calquer sur celle du DT2, très souvent associé.

■ Traitement de la lithiase urique : médicaments

Quelle qu'en soit la cause, le traitement médicamenteux vise à prévenir l'élévation de l'uricémie et de l'uricurie, à limiter l'abaissement de l'upH et à assurer une diurèse suffisante.

Lyse cellulaire

Hydratation, alcalinisation, urate-oxydase [64], inhibiteurs de la xanthine-oxydase, febuxostat [77], allopurinol ; les protocoles de traitements préventifs sont bien codifiés [39].

Élever le pH urinaire

But : augmenter la solubilité de l'acide urique

Alcaliniser les urines pour obtenir un upH compris entre 6,5 et 7 permet d'augmenter la proportion d'urates de Na et de K, plus solubles que l'acide urique. La concentration d'acide urique urinaire soluble passe ainsi de 100 mg/l à 2 000 mg/l.

Il faut compenser d'éventuelles pertes digestives de bicarbonates.

Moyens

Le bicarbonate de Na 6 à 8 g/j si l'état cardiaque autorise une surcharge sodée. On utilise des gélules de HCO_3Na préparées en officine ou les eaux de Vichy, apportant 3 à 4 g de HCO_3^-/l mais contenant aussi fluor et sulfates.

Le citrate de Na^+ et de K^+ (kalicitrine, Foncitril®) ou le THAM® (trométamol), au minimum 20 mmol 3 fois par jour ; ces deux produits sont onéreux et non remboursés, leur tolérance digestive est parfois médiocre.

On a recours également au citrate de K, en préparation magistrale. Il est remboursé depuis décembre 2006.

La surveillance doit comporter un contrôle de l'upH par bandelettes réactives pour éviter de dépasser le but fixé (upH entre 6,5 et 7), de façon à limiter le risque de précipitation phosphocalcique. L'alcalinisation modérée définie ci-dessus associée à la cure de diurèse (≥ 2 l/j de façon à assurer une

densité urinaire ≤ 1,012) permet de dissoudre en quelques semaines la majorité des calculs radiotransparents constitués d'acide urique pur.

Médicaments altérant le métabolisme des purines

Allopurinol

Il est utilisé dans les cas d'hyperuricémie permanente ou de goutte avec hyperproduction d'acide urique. L'allopurinol est métabolisé en oxypurinol qui suit les mêmes voies de dégradation que l'acide urique et subit les interférences avec les mêmes produits, en particulier l'éthanol qui en limite l'efficacité. En cas d'insuffisance rénale, il convient de réduire la posologie à 100 mg 3 fois par semaine en raison d'un allongement du t1/2. Les effets secondaires sont hématologiques, hépatiques et cutanés (toxidermie, épidermolyse) et leur risque de survenue est accru par l'insuffisance rénale.

Febuxostat

Nouvel arrivant sur le marché, il est insuffisamment évalué dans les maladies lithiasiques [77].

Éviter les produits uricosuriants

Les cas du losartan, seul de la classe des antirécepteurs de l'angiotensine II à posséder cet effet, et du fénofibrate également uricosurique, restent en suspens. Les modalités d'utilisation au long cours d'autres produits ciblant les transporteurs tubulaires proximaux de l'acide urique ne sont pas encore établies.

Traitements urologiques

En cas de calcul radiotransparent mais siège de calcifications périphériques, les indications rejoignent celles des calculs calciques. On privilégie la fragmentation par lithotritie extracorporelle (LEC) dans un premier temps. La néphrolithotomie transcutanée de contact (NLTC) est beaucoup plus traumatisante et plus risquée.

En cas de calcul obstructif, l'introduction endoscopique de sonde JJ et l'alcalinisation de contact représentent le traitement de choix si le calcul est fait d'acide urique pur. L'urétéroscopie et l'ablation de la pierre à la sonde de Dormia est préférable si la lithiase est calcifiée, avec ou sans fragmentation peropératoire.

Surveillance au long cours : échographie, cristallurie, pH urinaire.

Il faut persévérer car l'efficacité de l'alcalinisation, quelle que soit sa forme, est quasi absolue.

Traitement de la lithiase urique : avenir

En se basant sur la physiopathologie de la lithogenèse urique, on peut envisager l'utilisation de certains médicaments :

- metformine, ce qui reviendrait à traiter les lithiases uriques exprimant un trouble de l'ammoniogenèse comme un DT2 [31, 78-80] ;
- augmenter la sensibilité à l'insuline. Il est prématuré de proposer les glitazones comme traitement préventif de la lithiase urique au cours des syndromes métaboliques en raison des réserves quant aux effets secondaires de ces produits utilisés au long cours. Cependant, il a été montré que la troglitazone comme le régime améliorait la sensibilité à l'insuline et diminuait l'uricémie chez les patients hypertendus et ayant une surcharge pondérale [81, 82].

Conclusion

Les travaux fondamentaux et épidémiologiques de ces dernières années ont transformé la conception de la lithiase urique. En dehors des lithiases secondaires aux causes classiques, ont été démembrées celles qui font suite à des anomalies des transporteurs tubulaires proximaux de l'acide urique. Et surtout il a été démontré que la lithiase urique est le marqueur d'une maladie générale intéressant les fonctions d'acidification des urines, en particulier l'ammoniogenèse. Elle se démasque en général dans les situations de charge acide comme le réalise l'apport de protéines animales. La cause la plus fréquente est la résistance à l'insuline, ce qui permet d'inclure la lithiase urique dans les symptômes accompagnant le syndrome métabolique, les surcharges pondérales et le diabète de type 2.

Références

[1] Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Ann Urol (Paris)* 2005;**39**:209-31.
[2] Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;**13**:181-9.
[3] Asplin JR. Uric acid stones. *Semin Nephrol* 1996;**16**:412-24.
[4] Halabe A, Sperling O. Uric acid nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1994;**20**:424-31.
[5] Riese RJ, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. Pathogenesis and treatment. *J Urol* 1992;**148**:765-71.
[6] Lieske JC, Peña de la Vega LS, Gettman MT, Slezak JM, Bergstralh EJ, Melton 3rd LJ, et al. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population case-control study. *Am J Kidney Dis* 2006;**48**:897-904.
[7] Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-h urine composition. *Am J Kidney Dis* 2006;**48**:905-15.
[8] Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;**367**:333-44.
[9] Dussol B, Berland Y. Lithiase urique. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-104-D-10, 1994.
[10] Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;**143**:499-516.
[11] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan GC. Purine-rich food, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;**350**:1093-103.
[12] Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Rappoport JZ. Functional reconstitution, membrane targeting, genomic structure and chromosomal localization of a human urate transporter. *J Clin Invest* 2001;**107**:1103-15.
[13] Ichida K, Hosoyamada M, Kimura H, Takeda M, Utsunomiya U, Hosoya T, et al. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure. *Kidney Int* 2003;**63**:143-55.
[14] Rafey MA, Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Abramson RG. Uric acid transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;**12**:511-6.
[15] Khachadurian AK, Arslanian MJ. Hypo-uricemia due to renal uricosuria. *Ann Intern Med* 1973;**78**:547-50.
[16] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;**417**:447-52.
[17] Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones. *Kidney Int* 2002;**61**:988-94.
[18] Xu G, Bhatnagar V, Wen G, Hamilton BA, Eraly SA, Nigam SK. Analyses of coding region polymorphisms in apical and basolateral human organic anion transporter (OAT) genes [OAT1 (NKT), OAT2, OAT3, OAT4, URAT (RST)]. *Kidney Int* 2005;**68**:1491-9.
[19] Gianfrancesco F, Esposito T, Ombra MN, Forabosco P, Maninchedda G, Fattorini M, et al. Identification of a novel gene and a common variant associated with uric acid nephrolithiasis in a Sardinian genetic isolate. *Am J Hum Genet* 2003;**72**:1479-91.
[20] Fellstrom B, Backman U, Danielson BG, Johansson G, Ljunghall S, Wikstrom B. Uricemia and urinary acidification in renal calcium stone disease. *J Urol* 1983;**129**:256-9.
[21] Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W, Kochakarn W. Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion. *Am J Kidney Dis* 2006;**48**:546-54.

[22] Niv Y, Fraser GM. The alkaline tide phenomenon. *J Clin Gastroenterol* 2002;**35**:5-8.
[23] Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, Poindexter JR, Frawley WH. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;**60**:757-61.
[24] Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;**62**: 971-9.
[25] Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004;**65**:1422-5.
[26] Pak CY, Poindexter JR, Peterson RD, Koska J, Sakhaee K. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis ant gouty diathesis. *Urology* 2002;**60**:789-94.
[27] Pak CY, Sakhaee K, Moe OW, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003;**61**:523-7.
[28] Moe OW, Abate N, Sakhaee K. Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;**31**:895-914.
[29] Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr., Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestations of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;**65**: 386-92.
[30] Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**: 2026-33.
[31] Orchard T, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of Metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the diabetes prevention program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;**142**:611-9.
[32] Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;**34**:193-9.
[33] Gutman A, Yu T. An abnormality of glutamine metabolism in primary gout. *Am J Med* 1963;**35**:820-30.
[34] Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;**300**:1140-2.
[35] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type II diabetes. *N Engl J Med* 2004;**350**:664-71.
[36] Marangella M. Uric acid elimination in the urine. Pathophysiological implications. *Contrib Nephrol* 2005;**147**:132-48.
[37] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998;**9**:1645-52.
[38] Taylor EN, Stamper MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;**68**:1230-5.
[39] Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004;**116**:546-54.
[40] Hsu HH, Chan YL, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004;**17**:50-6.
[41] Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M, et al. Effect of beer on the plasma concentrations of uridine and purine bases. *Metabolism* 2002;**51**:1317-23.
[42] Cameron AM, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:1422-8.
[43] Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, et al. Insulin activates the Na/H exchanger 3 (NHE3): biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol* 2002;**283**:F532-F539.
[44] Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus. The urate redox shuttle. *Nutr Metab* 2004;**1**:10-32.
[45] Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, Kane C, Gentle DL, Bruce JE, et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology* 2000;**55**:825-30.
[46] Mbarki M, Jabrane J, Oussama A, Daudon M. Study of cristalluria in diabetic patients. *Prog Urol* 2005;**15**:420-6.
[47] Di Mauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;**348**:2656-68.
[48] Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:1909-19.
[49] Johnson RJ, Rideout BA. Uric acid and diet - Insights into the epidemic of cardiovascular disease (Perspective). *N Engl J Med* 2004;**350**: 1071-3.
[50] Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid as a predictor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1546-51.
[51] Steele TH. Hyperuricemic nephropathies. *Nephron* 1999;**81**(suppl1): 45-9.
[52] Lin KC, Tsai ST, Lin HY, Chou P. Different progressions of hyperglycemia ans diabetes among hyperuricemic men and women in the Kinmen study. *J Rheumatol* 2004;**31**:1159-65.
[53] Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;**1**:80-6.
[54] Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism* 1972;**21**:713-21.
[55] Koka RM, Huang E, Lieske JC. Adhesion of uric acid crystals to the surface of renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;**278**: F989-F998.
[56] Ibrahim A. Urinary lithogenesis in Sudanese patients: a study of stone formers. *J Urol* 1979;**121**:572-4.
[57] Borghi L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Romanelli A, Cigala F. Hot occupation and nephrolithiasis. *J Urol* 1993;**150**:1757-60.
[58] Sakhaee K, Nigam S, Snell P, Hsu MC, Pak CY. Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renal stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;**65**:974-9.
[59] Whitson PA, Pietrzyk RA, Morukov BV, Sams CF. The risk of renal stone formation during and after long duration space flight. *Nephron* 2001;**89**:264-70.
[60] Zerwekh JE. Nutrition and renal stone disease in space. *Nutrition* 2002; **18**:857-63.
[61] Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int* 2003;**63**:255-65.
[62] Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationships of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;**66**:140-6.
[63] Fellstrom B, Danielson BG, Karlstrom B, Lithell H, Ljunghall S, Vessby B. The influence of a high dietary intake of purine rich animal protein on urinary urate excretion and supersaturation in renal stone disease. *Clin Sci* 1983;**64**:399-405.
[64] Ronco C, Inguaggiato P, Bordoni V, De Cal M, Bonello M, Andrikos E, et al. Rasburicase therapy in acute hyperuricemia and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2005;**147**:115-23.
[65] Gabow P, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982;**61**:141-52.
[66] Golembiewska EG, Ciechanowski K, Safranow K, Kedzierska K, Kabat-Koperska J. Renal handling of uric acid in patients with type 1 diabetes in relation to glycemic control. *Arch Med Res* 2005;**36**: 32-5.
[67] Felici C, Ciari I, Terzuoli L, Porcelli B, Setacci C, Giubbolini M, et al. Purine catabolism in advanced carotid artery plaque. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2006;**25**:1291-4.
[68] Kock R, Delvoux B, Sigmund M, Greiling H. A comparative study of hypoxanthine, xanthine, uric acid and allantoin in the peripheral blood of normals and patients with acute myocardial infarction and other ischaemic diseases. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;**32**: 837-42.
[69] Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Imren E, Torun M, Simsek B. Increased plasma homocystein and allantoin levels in coronary artery disease: possible link between homocystein and uric acid oxidation. *Acta Cardiol* 2006;**61**:432-9.
[70] Yardim-Akaydin S, Sepici A, Ozkan Y, Simsek B, Sepici V. Evaluation of allantoin as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006;**35**:61-4.
[71] Isnard-Bagnis C, Du Montcel ST, Fonfrede M, Jaudon MC, Thibault V, Carcelain G, et al. Changing electrolytes and acido-basic profile in HIV-infected patients in the HAART era. *Nephron Physiol* 2006;**103**: 131-8.
[72] Zawadzki J, Jankowska I, Moszczynska A, Januszewicz P. Hypouricemia due to increased tubular secretion of urate in children with Amanita phalloides poisoning. *Nephron* 1993;**65**:375-80.
[73] Kamper AL, Nielsen AH. Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. *Transplantation* 2001;**72**:671-4.

[74] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;**67**: 1739-42.

[75] Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, et al. Uric acid and the state of the intra-renal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004;**66**:1465-70.

[76] Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates post-prandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:2963-72.

[77] Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with Allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;**353**: 2450-61.

[78] Vitale C, Mercuro G, Cornoldi A, Fini M, Volterrani M, Rosano GM. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;**258**:250-6.

[79] Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3) (CD002966).

[80] Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;**137**:25-33.

[81] Tseng C-H. Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Kidney Int* 2005; **68**:796-801.

[82] Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *Am J Hypertens* 2002;**15**:697-701.

A. Pruna (apruna@ch-chartres.fr).
Service de néphrologie, Hôtel-Dieu, BP 30407, 28018 Chartres cedex, France.

M. Daudon.
Laboratoire de biochimie A, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Pruna A., Daudon M. Lithiase urique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-104-D-10, 2008.



Lithiase urinaire et grossesse

A.-S. Genin, P. Meria, M. Daudon, F. Desgrandchamps

La lithiase urinaire obéit chez la femme enceinte à une physiopathologie différente de celle de la femme non enceinte : modifications anatomiques de l'arbre urinaire, biologiques sanguines et urinaires (augmentation de facteurs lithogènes mais aussi lithoprotecteurs) conduisant à un nouvel équilibre, différent de celui existant en dehors de la grossesse. Ainsi, la lithiase urinaire n'est pas plus fréquente chez la femme enceinte mais la composition des calculs est souvent différente de celle observée hors grossesse. Le mode de révélation est le plus souvent une colique néphrétique. La cause en est plus difficile à affirmer chez ces patientes en raison d'une part de la fréquence de ce type de douleurs en dehors de tout calcul chez la femme enceinte du fait de la dilatation « physiologique » des voies urinaires supérieures, et d'autre part des limites à la réalisation d'examens radiologiques irradiants donc potentiellement dangereux pour le fœtus. Les complications sont également à prendre en compte : urologiques identiques à celles observées hors grossesse (infection, colique néphrétique hyperalgique, insuffisance rénale), mais également obstétricales (accouchement prématuré, toxicité fœtale éventuelle des différents examens ou traitements). La prise en charge de calcul(s) urinaire(s) chez une patiente enceinte présente des spécificités propres et implique une collaboration multidisciplinaire obstétricale, urologique, radiologique et anesthésique. Il s'agit le plus souvent d'un traitement symptomatique permettant soit l'expulsion spontanée du calcul, soit de calmer les douleurs. La prise en charge urologique du calcul est rarement nécessaire pendant la grossesse et est réservée aux situations d'échec du traitement conservateur ou d'impossibilité de celui-ci (cas du sepsis par exemple). Elle est alors la moins invasive possible et se limite au traitement du (des) calcul(s) symptomatique(s). Dans tous les cas, la prise en charge complète du calcul et de la maladie lithiasique devra être faite en post-partum.

Mots clés : Lithiase urinaire ; Grossesse ; Fœtotoxicité ; Irradiation fœtale

Plan

■ Introduction

La lithiase urinaire a une incidence chez la femme enceinte identique à celle observée dans la population générale féminine jeune. Elle est estimée à environ 1/1 500 grossesses, probablement sous-estimée car seuls sont diagnostiqués les calculs symptomatiques [1, 2].

Chez la patiente enceinte, le médecin doit assurer la prise en charge optimale de deux patients simultanément (la mère et son fœtus), ce qui implique une stratégie, tant diagnostique que thérapeutique, adaptée et parfois différente de celle qui serait prônée chez une femme non enceinte. Cette prise en charge est concertée entre obstétricien, urologue, radiologue et anesthésiste.

Nous détaillons ici les modifications physiologiques de l'arbre urinaire et de la biochimie des urines au cours de la grossesse avec les conséquences lithiasiques qui en résultent, ainsi que les particularités diagnostiques et thérapeutiques d'un calcul urinaire chez la femme enceinte.

■ Physiologie rénale de la grossesse

Au cours de la grossesse, il existe des changements physiologiques de l'appareil urinaire, à la fois morphologiques et biochimiques, qui modifient la physiopathologie des calculs urinaires par rapport à la population générale.

Modifications anatomiques

Les cavités pyélocalicielles et les uretères se dilatent de façon physiologique chez la femme enceinte. Cette dilatation concerne 90 % des patientes [3] et s'observe de la 8e/12e semaine d'aménorrhée jusqu'à 6 semaines post-partum [2]. Deux mécanismes sont décrits pour expliquer ce phénomène :

- la théorie hormonale : sous l'effet de la progestérone et des prostaglandines, il existe une relaxation du muscle lisse et une diminution du péristaltisme urétéral contribuant à l'hypotonie des voies excrétrices et aboutissant à une dilatation de celles-ci ;
- la théorie mécanique : compression de l'uretère contre la paroi pelvienne par l'utérus gravide et par les vaisseaux ovariens dilatés. Ce deuxième mécanisme semble être prépondérant. En effet, la dilatation prédomine en général à droite (dilatation droite dans 90 % des cas, gauche dans 67 % des cas [4, 5]). Cette différence entre les deux côtés s'explique par la dextrorotation utérine, donc une compression utérine plus marquée à droite, et par le rôle protecteur à gauche du côlon sigmoïde. De plus, des études menées chez l'animal, où l'utérus est en position ventrale en dessous des voies urinaires qu'il ne comprime pas, ne montrent pas de dilatation. Il en va de même chez les femmes avec rein en position ectopique [5].

Modifications hémodynamiques et biochimiques

Hémodynamique de la grossesse

Pour faire face à l'augmentation de la volémie maternelle, le débit cardiaque maternel croît progressivement dès le début de la grossesse, pour atteindre à partir de la 16e semaine d'aménorrhée 150 % de sa valeur initiale. Il reste alors à peu près identique durant le reste de la grossesse, avec retour à l'état basal dans les 15 jours suivant l'accouchement [6]. Les conséquences rénales sont une majoration du débit sanguin entraînant une augmentation du débit de filtration glomérulaire.

Biochimie des urines

La composition biochimique des urines est également modifiée lors de la grossesse [7, 8] :

- augmentation significative du pH urinaire aux alentours de 6,5 à 7 (contre 5,9 dans notre expérience portant sur 20 000 échantillons d'urine), ce qui favorise la précipitation du phosphate de calcium ;
- augmentation de l'excrétion urinaire de certains composants : calcium et acide urique, facteurs de risque de calcul, mais aussi du citrate, magnésium et des glycosaminoglycanes qui sont protecteurs ;
- diminution de l'excrétion urinaire d'autres composants comme l'oxalate ;
- d'autre part, certaines protéines impliquées dans la réaction inflammatoire au niveau urinaire ont une physiologie modifiée pendant la grossesse. C'est le cas de la protéine de Tamm-Horsfall (ou uromoduline) dont les sites de glycosylation ne sont pas les mêmes pendant la grossesse et en dehors de la grossesse, lui conférant une activité antiproliférative vis-à-vis des lymphocytes T treize fois plus élevée pendant la grossesse [9]. Les conséquences ne sont pas bien connues mais pourraient participer aux modifications de la physiopathologie lithiasique chez la femme enceinte.

Calcium

Les besoins en calcium de la femme enceinte sont majorés afin de permettre la formation du squelette fœtal. Pour assurer au fœtus des apports calciques suffisants, différents mécanismes sont mis en œuvre : synthèse de 1-25-hydroxy-vitamine D par le placenta, conduisant à une augmentation de l'absorption intestinale de calcium et à une mobilisation du calcium osseux maternel. Cet apport de calcium sanguin ionisé est en partie absorbé par le fœtus et pour une autre partie éliminé par voie urinaire, ce qui permet de maintenir la calcémie maternelle normale. La réabsorption tubulaire du calcium est diminuée sous l'effet de la baisse de l'hormone parathyroïdienne (PTH), dont la synthèse est inhibée par la vitamine D. L'hypercalciurie gestationnelle est donc secondaire à l'augmentation des apports calciques arrivant au rein (hyperabsorption intestinale de calcium et augmentation du débit de filtration glomérulaire) et à la diminution de la réabsorption tubulaire du calcium.

Acide urique

L'augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique est secondaire à l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. L'hyperuricosurie favorise les calculs oxalocalciques et contribue à l'incrustation rapide des sondes endo-urétérales chez la femme enceinte [5].

Citrate

Cet ion a une action lithoprotectrice par deux mécanismes : il se lie aux ions calcium pour former du citrate de calcium soluble, ce qui diminue la quantité de calcium ionisé susceptible de se lier à l'oxalate ou au phosphate, et il possède une forte activité antiagrégante vis-à-vis des cristaux d'oxalate de calcium.

Magnésium

Son action est également double : diminution du nombre des ions oxalate libres par formation d'oxalate de magnésium beaucoup plus soluble que l'oxalate de calcium, ce qui diminue la sursaturation des urines en oxalate de calcium, et ralentissement de la nucléation et de la croissance des cristaux d'oxalate et phosphate de calcium.

Glycosaminoglycanes

Elles agissent par adsorption à leur surface des cristaux d'oxalate de calcium et par la formation d'un film protecteur sur l'urothélium empêchant l'adhésion des bactéries et des cristaux.

Bactériurie

Un dernier élément est à noter : la fréquence des bactériuries chez la femme enceinte, parfois asymptomatiques, mais exposant au risque de calcul infectieux, notamment avec les germes uréasiques (*Proteus*). Ces calculs sont de composition différente (struvite) et sont finalement plus rares chez la femme enceinte qu'en dehors de la grossesse.

■ Épidémiologie et composition des calculs

L'incidence de la lithiase urinaire lors de la grossesse est estimée à environ 1 pour 1 500 grossesses [1, 2], bien que son incidence exacte soit difficile à évaluer, la découverte fortuite de calcul étant exceptionnelle en cours de grossesse. La grande majorité des calculs est découverte au 2e ou 3e trimestre de grossesse : plusieurs études rapportent une répartition des calculs d'environ 20 % au 1er, 40 % au 2e et 40 % au 3e trimestre [2, 3].

Alors que la nature des calculs chez la femme enceinte était considérée comme identique à celle des femmes de même âge non enceintes, deux études récentes [8, 10] montrent des différences de composition significatives, explicitées par les modifications biochimiques décrites plus haut.

Dans la population des femmes de moins de 35 ans, les calculs calciques sont majoritaires, représentés pour 42 % à 58 % par de l'oxalate prédominant et pour 22 % à 31 % par du phosphate prédominant [10, 11]. Au contraire, chez la femme enceinte, les calculs de phosphate sont les plus fréquents. Dans une étude rétrospective portant sur 27 patientes enceintes, Ross [8] trouve 74 % de calculs de phosphate de calcium (hydroxyapatite) prédominant (c'est-à-dire représentant plus de 50 % du calcul) et 26 % de calculs d'oxalate de calcium prédominant, avec dans ces cas une proportion plus importante de calculs d'oxalate de calcium monohydraté que dihydraté. Les résultats de Meria sont similaires et rapportés dans le Tableau 1 [10] : sur 244 patientes enceintes, 160 (65,6 %) avaient des calculs de phosphate prédominant et 64 (26,2 %) des calculs d'oxalate prédominant contre 31,4 % et 57,7 % respectivement dans la population témoin (5 712 femmes appariées sur l'âge, non enceintes au moment du diagnostic). Les autres types de calculs (brushite, struvite) étaient beaucoup plus rares.

Cette augmentation du taux des calculs de phosphate de calcium peut s'expliquer par l'augmentation du pH urinaire et

Tableau 1.
Composition des calculs urinaires (d'après [10]).

Composants des calculs	Femmes enceintes (%) (*n* = 244)	Femmes non enceintes (%) (*n* = 5 712)	*p*
Composant majoritaire			
Oxalates de calcium	26,2	57,7	< 0,0001
- monohydraté	17,2	40,9	< 0,0001
- dihydraté	9,0	16,8	< 0,01
Phosphates de calcium	65,6	31,4	< 0,0001
- carbapatite	56,7	29,0	< 0,0001
- POCP	3,3	0,4	< 0,0001
- brushite	4,5	1,4	< 0,001
- autres phosphates de CA	1,6	0,6	NS
Struvite	1,2	3,1	NS
Acide urique	0,4	1,7	NS
Divers	6,5	5,8	NS
Composant secondaire des calculs majoritaires en carbapatite			
Oxalates de calcium			
- monohydraté	14,5	28,1	< 0,01
- dihydraté	36,2	23,2	< 0,01
Phosphates de calcium			
- POCP	23,2	4,4	< 0,0001
Struvite	8,0	27,1	< 0,0001
Divers	18,2	22,0	NS

POCP : phosphate octocalcique pentahydraté ; NS : non significatif.

l'hypercalciurie lors de la grossesse. La formation de ces calculs serait donc directement liée aux modifications biologiques des urines dues à la grossesse, avec une nette augmentation d'incidence de ces calculs aux 2e et 3e trimestres. A contrario, l'incidence des calculs d'oxalate de calcium ne varie pas au cours de la grossesse. Au premier trimestre, on observe une répartition de la composition des calculs calciques semblable à celle de la population des femmes jeunes non enceintes : majoritairement oxalocalcique [10]. Ces résultats laissent penser que les calculs urinaires découverts au premier trimestre seraient en fait constitués avant le début de la grossesse, alors que ceux découverts plus tardivement aux 2e et 3e trimestres se seraient formés en cours de grossesse. Un argument fort en faveur de cette hypothèse est la proportion croissante avec l'avancée de la grossesse des calculs phosphocalciques contenant du phosphate octocalcique pentahydraté [10], qui est une forme instable et transitoire des phosphates de calcium évoluant spontanément avec le temps vers la carbapatite. Sa présence dans plus d'un tiers des calculs phosphocalciques au cours du 3e trimestre de la grossesse suggère une lithogenèse récente.

■ Diagnostic

Présentation clinique

Le principal symptôme révélant un calcul urinaire chez la femme enceinte est la douleur abdominale, présente dans plus de 80 % des cas [12-14]. Dans la très grande majorité des cas, il s'agit d'une colique néphrétique, mais celle-ci n'est pas spécifique de la présence de calcul. Andreoiu [15], dans une étude portant sur 262 patientes enceintes hospitalisées pour colique néphrétique ne trouve de calcul que chez 144 (64,1 %) d'entre elles. La colique néphrétique représente la première cause d'hospitalisation pour douleur non obstétricale et est plus fréquemment associée à un calcul quand elle est à gauche [13]. Un antécédent de calcul urinaire est noté chez une patiente sur quatre ou cinq [3, 14].

Les autres signes les plus fréquemment rencontrés sont l'hématurie macro- ou microscopique et l'infection urinaire [2].

La difficulté diagnostique réside dans :

- la faible spécificité des signes cliniques (nombre de coliques néphrétiques sont alithiasiques, l'hématurie est présente chez 72,2 % des patientes n'ayant pas de calcul [15]) ;
- l'absence, faussement rassurante, de signe clinique de gravité à la palpation abdominale chez la femme enceinte (une péritonite peut ne s'accompagner d'aucune défense) ;
- les conséquences du calcul peuvent être au premier plan et masquer ce dernier, c'est le cas de la menace d'accouchement prématuré : les douleurs lombaires peuvent facilement être attribuées aux contractions, l'hématurie micro- ou macroscopique n'est pas toujours facilement identifiable dans ce contexte (doute avec un saignement d'origine gynécologique : modifications cervicales, métrorragies).

L'examen clinique est primordial :

- mesure de la température, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque ;
- interrogatoire pour la description de la douleur, l'existence de contractions utérines, de mouvements fœtaux ressentis, de métrorragies, de perte de liquide ou de leucorrhées ;
- palpation abdominale à la recherche de contractions, de défense (souvent absente en raison de la distension abdominale, même en cas de péritonite), de douleur à l'ébranlement lombaire ;
- examen au spéculum (liquide, métrorragie) et toucher vaginal (longueur et dilatation cervicale) ;
- bandelette autoréactive urinaire : celle-ci permet de mettre en évidence une hématurie et/ou des signes d'infection urinaire (leucocyturie, nitriturie). Une hématurie macro- ou microscopique est présente chez 95 % des patientes atteintes de calcul urinaire dans la série de Stothers [12]. Malheureusement elle n'est pas spécifique de la présence de calcul : dans la série rapportée par Andreoiu, si elle est présente chez 90,3 % des patientes ayant un calcul urinaire, elle est également retrouvée chez 79,2 % des patientes sans calcul [15].

Au terme de cet examen, une première orientation vers une origine obstétricale ou non est en règle générale faite. On complète l'examen gynécologique par un enregistrement du rythme cardiaque fœtal, une tocométrie externe et une échographie fœtale (bien-être fœtal).

En cas de douleur lombaire fébrile, on évoque en premier lieu une pyélonéphrite aiguë et l'on redoute qu'elle soit obstructive, ce qui est plus difficile à évaluer chez la femme enceinte, une dilatation des cavités pyélocalicielles n'étant pas spécifique chez ces patientes. Selon Srirangam et al., les patientes souffrant de pyélonéphrite sur obstacle seraient plus algiques que celles ayant une pyélonéphrite non obstructive [4], mais cet argument

Tableau 2.
Principales étiologies des douleurs abdominales chez la femme enceinte.

Étiologie	Éléments du diagnostic
Obstétricale	
Grossesse extra-utérine	Contexte clinique
Fausse couche/travail prématuré	Échographie pelvienne (voie sus-pubienne et/ou endovaginale)
Chorioamniotite	
Hématome rétroplacentaire	
Rupture utérine	
Gynécologique	
Kyste ovarien	Échographie pelvienne
Torsion d'annexe	
Digestive	
Appendicite aiguë	Scanner « faible dose » abdominopelvien
Occlusion	
Hépatobiliaire	
Lithiase biliaire et ses complications (colique hépatique, cholécystite, pancréatite)	Échographie abdominale Contexte clinique, biologie
Syndrome HELLP	
Stéatose aiguë gravidique	
Hépatite	
Urinaire	
Lithiase urinaire et ses complications (colique néphrétique, pyélonéphrite)	Échographie rénovésicale, scanner « faible dose » abdominopelvien
Dilatation des voies urinaires « physiologique »	
Vasculaire	
Thrombose veineuse pelvienne	Scanner « faible dose » abdominopelvien

HELLP : *haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*.

est peu exploitable en pratique. En l'absence de signe de gravité, c'est bien souvent l'évolution défavorable (persistance des douleurs et/ou de la fièvre) au bout de 48 heures d'antibiothérapie bien conduite qui amène à évoquer le diagnostic de calcul et à compléter les explorations.

Diagnostics différentiels devant des douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont fréquentes chez la femme enceinte et de gravité très diverse. Leur diagnostic n'est pas toujours aisé chez ces patientes car la symptomatologie est souvent modifiée pendant la grossesse : authentique péritonite sans défense ou contracture en raison de la distension de la paroi abdominale, modification de la position de l'appendice plus haut situé, etc. Les principales étiologies des douleurs abdominales rencontrées en cours de grossesse sont listées dans le Tableau 2.

Examens complémentaires

Certains examens sont systématiques (biologie, échographie rénale), les autres ne sont réalisés qu'en cas d'incertitude diagnostique ou de signes de gravité.

Biologie

On effectue les examens suivants :
- examen cytobactériologique des urines (ECBU) si la bandelette autoréactive urinaire est positive ;
- hémogramme et dosage de la protéine C réactive (CRP) à la recherche d'un syndrome inflammatoire ;
- ionogramme sanguin avec créatininémie ;
- en cas d'incertitude diagnostique, on peut être amené à faire un bilan hépatique et une lipasémie (diagnostics différentiels).

Tableau 3.
Risques fœtaux de l'irradiation en fonction du terme et seuils estimés (d'après [16]).

Âge gestationnel (en semaines d'aménorrhée)	Effets fœtaux	Doses-seuil
2-4 : implantation	Loi du « tout ou rien » : fausse couche ou pas de conséquence	50-100 mGy
4-10 : organogenèse	Anomalies morphologiques	200 mGy
	Retard de croissance	200-250 mGy
10-16	Retard mental sévère (haut risque)	60-310 mGy
	Déficit intellectuel (estimation d'une perte de 25 points de QI [quotient intellectuel] par Gray)	200 mGy
	Microcéphalie	
16-26	Retard mental sévère (risque faible)	250 mGy
> 26	Retard mental modéré	250 mGy
Quel que soit le terme	Cancer radio-induit	Non connue
	Mutations somatiques	

Tableau 4.
Doses d'irradiation fœtale estimées selon les différents examens (d'après [16]).

Examen	Dose estimée d'irradiation fœtale
Échographie	Nulle
Imagerie par résonance magnétique (IRM)	Nulle
Cliché radiologique standard abdominopelvien (abdomen sans préparation : ASP)	< 5 mGy
Scanner abdominopelvien	30 mGy
Urographie intraveineuse (UIV)	< 10 mGy

Imagerie

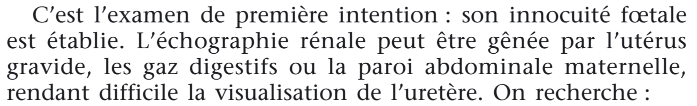
La présence de(s) calcul(s) urinaire(s) est plus difficile à affirmer chez la femme enceinte : existence de coliques néphrétiques alithiasiques (cf. compression urétérale par l'utérus gravide et/ou les vaisseaux ovariens) [15], et limitation de la réalisation des examens radiologiques chez ces patientes en raison des risques fœtaux de l'irradiation. Ces risques, bien documentés, dépendent du terme de gestation et croissent avec l'importance de la dose reçue (Tableau 3).

La réalisation d'examens radiologiques pose deux problèmes chez la femme enceinte :
- l'irradiation du fœtus : elle n'est pas sans conséquence pour le développement fœtal. L'irradiation naturelle au cours de la grossesse est d'environ 1 mGy. Le risque d'anomalie est considéré comme négligeable pour une dose inférieure à 50 mGy et significativement plus élevé pour des doses supérieures à 150 mGy [16]. Le Tableau 4 résume les doses d'irradiation des différents examens radiologiques : tous sont en dessous de ces seuils ;
- la toxicité des produits de contraste [16]. Ces derniers traversent le placenta et sont donc transmis au fœtus :
  - produits de contraste iodés : les études sur l'animal n'ont pas montré de toxicité fœtale, mais aucune étude n'a été réalisée chez la femme. La fonction thyroïdienne fœtale pourrait être altérée et doit être évaluée à la naissance (en France, cette évaluation est systématique pour tout nouveau-né),

○ gadolinium : les études sur l'animal ont révélé des effets fœtotoxiques (anomalies congénitales et retard de croissance) pour des doses deux à sept fois supérieures aux doses utilisées en pratique clinique [17]. Chez des patientes enceintes ayant reçu une injection de gadolinium, aucune anomalie fœtale n'a été à notre connaissance rapportée. Le gadolinium est néanmoins contre-indiqué chez la femme enceinte.

La stratégie de choix des examens radiologiques va donc dépendre de leur toxicité fœtale, comme explicité ci-dessus, et de leur sensibilité et spécificité.

Échographie rénale



C'est l'examen de première intention : son innocuité fœtale est établie. L'échographie rénale peut être gênée par l'utérus gravide, les gaz digestifs ou la paroi abdominale maternelle, rendant difficile la visualisation de l'uretère. On recherche :

- la mise en évidence du (des) calcul(s) : si la visualisation de calcul(s) permet d'affirmer le diagnostic, son absence ne permet pas de l'éliminer. La mise en évidence de calculs est en effet rendue difficile par l'état gravide gênant la visualisation de l'uretère pelvien. L'utilisation de la voie endovaginale permet d'améliorer la sensibilité pour la visualisation de la portion distale de l'uretère [13] ;
- une dilatation des cavités pyélocalicielles et/ou de l'uretère : en raison de l'hypotonie physiologique gravidique, certains auteurs ont proposé des seuils au-delà desquels la dilatation ne pouvait plus être considérée comme « physiologique ». La valeur de 17 mm pour les bassinets a été proposée par Muller [18]. Erickson propose des seuils plus élevés : 27 mm à droite, 18 mm à gauche [19]. Ces mesures restent cependant très peu spécifiques, des patientes symptomatiques pouvant avoir des cavités dilatées en dessous de ces valeurs et inversement. Un signe indirect de calcul, plus que l'importance de la dilatation du haut appareil, semble être la longueur d'uretère dilaté : en cas de dilatation physiologique, l'uretère n'est pas visualisé en aval de son croisement avec l'artère iliaque. Ainsi, un uretère pelvien visible en dessous de ce niveau est pathologique et témoigne d'un obstacle distal [20].

Pour améliorer la sensibilité et la spécificité de l'échographie d'autres marqueurs ont été décrits : l'index de résistance rénal et la visualisation du jet urétéral :

- l'index de résistance rénal (RI : *resistive index*) est étudié à l'aide du mode Doppler pulsé. Le signal Doppler est celui des artères de la jonction corticomédullaire et/ou des artères interlobaires longeant les pyramides médullaires. Le RI est calculé selon la formule suivante : RI = (pic de vélocité systolique – vélocité télédiastolique)/pic de vélocité systolique. Il est considéré comme pathologique quand il est supérieur à 0,70. Shokeir trouve, chez des patientes enceintes ayant un calcul confirmé, des RI significativement plus élevés du côté atteint par rapport au côté opposé et par rapport à des femmes sans calcul. Le RI moyen est de 0,69 ± 0,03 du côté atteint contre 0,63 ± 0,03 en controlatéral ($p < 0{,}0001$) et 0,64 ± 0,05 chez des patientes enceintes dépourvues de calcul. Dans cette étude, la sensibilité du RI n'est que de 45 % pour une spécificité de 91 % et une valeur prédictive positive de 87 %. En fait, plus que la mesure du RI en elle-même, c'est la différence de RI entre les deux reins (ΔRI), considérée comme anormale au-dessus de 0,04, qui semble la notion la plus informative. Dans l'étude de Shokeir, le ΔRI des patientes atteintes de calcul (0,06 ± 0,01) était significativement plus élevé que celui calculé chez des patientes enceintes sans calcul ou des patientes non enceintes appariées (0,006 ± 0,003 et 0,006 ± 0,004 respectivement). La sensibilité du ΔRI supérieur à 0,06 était de 95 %, sa spécificité de 100 % et sa valeur prédictive positive de 99 %. Le RI est indépendant de l'importance de la dilatation des cavités rénales ou de l'âge gestationnel. Dans l'étude de Shokeir, les RI mesurés 12 à 24 heures après la levée de l'obstacle étaient retournés à des valeurs normales alors que la dilatation persistait, confirmant l'intérêt de cet index [21]. Cependant, le RI reste peu utilisé en pratique échographique courante ;
- l'absence de jet urétéral du côté supposé de l'obstruction a été rapportée comme le signe d'une obstruction complète avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 91 % [22]. Sa recherche en décubitus latéral du côté opposé à l'obstacle suspecté (i.e. en décubitus latéral gauche pour un calcul recherché du côté droit), en limitant la compression de l'uretère et de la vessie par l'utérus gravide, permettrait d'améliorer sa spécificité. On peut également le rechercher par échographie endovaginale. Néanmoins, 15 % des patientes asymptomatiques présentent une absence de jet ce qui remet en cause sa pertinence dans l'évaluation d'un obstacle sur les voies urinaires chez les femmes enceintes.

Radiographie de l'abdomen sans préparation

Cet examen irradiant est d'interprétation très difficile chez la femme enceinte en raison de l'interposition du squelette fœtal. De plus, il ne permet pas la visualisation de l'arbre urinaire. Son utilisation est donc très limitée dans ce contexte.



Imagerie par résonance magnétique

Théoriquement, c'est l'examen de référence en raison de son caractère non irradiant et de sa bonne sensibilité pour la détection et la localisation d'une dilatation des voies urinaires en discriminant dilatation physiologique et pathologique [23]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne permet pas la visualisation du calcul mais donne des signes indirects de calcul : augmentation de la taille rénale, épanchement périrénal, changement brusque de calibre de l'uretère. Au contraire, la dilatation physiologique est progressive, en amont de l'utérus. L'IRM met également en évidence les complications telles que la pyélonéphrite et explore l'ensemble de l'abdomen et du pelvis, permettant de diagnostiquer les causes non urologiques de douleurs abdominales telles que l'appendicite. Ses limites sont sa faible sensibilité dans la détection des calculs de petite taille et son manque de précision dans l'évaluation de la taille exacte et de la forme des calculs [16, 24]. Un autre obstacle à son utilisation plus diffuse est son coût et son accessibilité encore limitée dans beaucoup d'endroits.

Scanner abdominopelvien

C'est l'examen de référence pour l'exploration des calculs urinaires dans la population générale. Néanmoins, en raison de son caractère irradiant, ses indications sont limitées chez la femme enceinte aux douleurs abdominales d'étiologie non déterminée après un premier bilan biologique et échographique, résistantes aux antalgiques : suspicion de calcul, mais aussi d'appendicite, etc. Les scanners actuels permettent de limiter les doses d'irradiation (scanner *low-dose* ou « faible dose »), estimées à 10 mGy pour le fœtus, soit bien en dessous du seuil considéré toxique. Ainsi, c'est généralement l'examen de deuxième intention après une échographie non concluante [16].

Urographie intraveineuse

Cet examen qui expose le fœtus à la fois aux radiations et aux produits de contraste iodés est aujourd'hui peu utilisé. L'interposition du squelette fœtal gêne la visualisation du calcul. L'urographie intraveineuse (UIV) apporte néanmoins des renseignements importants sur la fonction rénale (recherche d'un retard d'excrétion du produit de contraste) et sur la morphologie de l'arbre urinaire [14]. Pour diminuer l'irradiation fœtale, des mesures sont prises :

- cache plombé sur le côté non atteint ;
- utilisation de protocoles simplifiés, moins irradiants : réalisation de trois clichés seulement : sans injection (ASP), après injection : temps précoce (à 10 ou 20 minutes) et tardif (à 30 ou 60 minutes).

En pratique

L'échographie est l'examen de choix en première intention mais ses faibles sensibilité et spécificité imposent, en cas d'échographie « normale » et de persistance des signes cliniques, des explorations complémentaires. Le plus souvent il s'agit du scanner « faible dose » car très sensible et spécifique, permettant à la fois une bonne évaluation du (des) calcul(s) (taille, composition) mais également le diagnostic d'autres affections abdominales, notamment chirurgicales [16]. Si l'IRM est disponible, on peut la proposer comme examen de deuxième intention après

l'échographie. L'UIV n'est réalisée que dans des cas très particuliers : non accès au scanner ou à l'IRM et forte suspicion d'obstacle avec échographie non contributive.

■ Évolution spontanée

Favorable

La très grande majorité des patientes a une évolution favorable : 84 % des patientes sont soulagées par les antalgiques dans l'étude de Guichard [3] et 70 % à 80 % expulsent spontanément leur calcul sous traitement antalgique simple [10, 25].

Dans une étude portant sur 244 patientes enceintes et 5 712 non enceintes, Meria montre un taux significativement plus élevé d'expulsion spontanée dans la population enceinte : 80,8 % contre 47,1 % ($p < 0{,}0001$), alors que la taille des calculs était similaire dans les deux groupes (chez les patientes enceintes et non enceintes, les tailles moyennes étaient respectivement : pour l'ensemble des calculs : 5,1 mm ± 4,6 contre 5,8 mm ± 5,4 ; pour ceux expulsés spontanément : 4,3 mm ± 2,1 contre 3,9 mm ± 2,1 ; et pour ceux extraits par manœuvres urologiques : 10,6 mm ± 10,2 contre 8,9 mm ± 7,9, différences non significatives pour les trois item) [10]. Ce taux d'expulsion plus important chez la femme enceinte pourrait s'expliquer par la dilatation et l'hypotonie des voies urinaires induites par la progestérone.

Complications

Urologiques

Il s'agit de :

- la colique néphrétique résistante aux antalgiques : elle impose une prise en charge urologique ;
- la pyélonéphrite aiguë obstructive : elle peut révéler le calcul ou apparaître secondairement sur un calcul déjà connu. En cas de pyélonéphrite aiguë inaugurale, on suspecte son caractère obstructif devant des signes de gravité initiaux ou devant la non-amélioration rapide des symptômes après 24 à 48 heures d'antibiothérapie bien conduite. On réalise alors un bilan diagnostique exhaustif (biologique, bactériologique et d'imagerie : IRM ou scanner). La prise en charge est une urgence vitale : dérivation des urines soit par néphrostomie percutanée, soit par sonde urétérale, associée à une antibiothérapie bactéricide (en règle générale, bithérapie pendant 48 heures par céphalosporine de 3e génération et aminoside, puis relais par monothérapie adaptée aux résultats de l'antibiogramme).

Obstétricales

Il s'agit de :

- l'accouchement prématuré : dans une étude rétrospective portant sur 2 239 patientes enceintes hospitalisées, Swartz met en évidence une augmentation d'incidence d'accouchement prématuré chez les patientes ayant un calcul urinaire avec un odds ratio = 1,8 (IC_{95} = 1,5-2,1). Aucune différence significative n'est montrée en ce qui concerne la rupture prématurée des membranes, prématurément (avant 37 semaines d'aménorrhée) ou à terme, le poids de naissance des nouveau-nés ou le taux de décès néonatal [26]. Ce surrisque de prématurité est également mentionné par Andreoiu qui met en évidence dans une étude rétrospective de 262 patientes enceintes ayant une colique néphrétique, lithiasique ou non, un taux de prématurité de 6,5 %, plus important dans le groupe traité urologiquement (14,3 %) par rapport au groupe traité médicalement (4,7 %) [15]. Ces chiffres sont à comparer au taux de prématurité dans la population des femmes enceintes en général : entre 12 % et 13 % aux États-Unis, 5 % et 9 % en Europe [27], dont 40 % à 45 % de travail spontané, ce qui ramène à moins de 5 % et de 4 % le taux de prématurité spontanée aux États-Unis et en Europe respectivement. Dans l'étude d'Andreoiu la majorité des patientes traitées urologiquement (prématurité = 14,3 %) avait un (des) calcul(s), ce qui confirme les résultats de Swartz quant au risque de prématurité quasi doublé en cas de calcul urinaire symptomatique. Cela s'explique par :
  - la douleur, responsable en elle-même de contractions,
  - le risque septique, l'infection, quelle qu'elle soit, étant un facteur de risque d'accouchement prématuré ;
- l'hypertension éventuellement associée à une prééclampsie : elle serait due à une uropathie obstructive, et est résolutive à la levée de l'obstacle [28].

■ Stratégie thérapeutique

Toute patiente enceinte ayant une colique néphrétique résistante aux antalgiques de palier 1 doit être hospitalisée en raison des complications plus fréquentes sur ce terrain. Dans la majorité des cas, le traitement simple par antalgiques permet de calmer les symptômes et de temporiser la prise en charge spécifique du calcul en post-partum. Cependant, dans environ 15 % à 30 % des cas, soit par persistance des douleurs, soit par apparition de complications, cette prise en charge ne peut être différée. Elle doit alors être réalisée par une équipe d'urologues entraînés, en collaboration avec les obstétriciens, radiologues et anesthésistes, et adaptée à la grossesse.

Prise en charge médicale : traitement conservateur

Son but est de soulager les douleurs en attendant soit l'expulsion spontanée du calcul, soit la résolution de la phase aiguë, afin de permettre de différer le bilan et le traitement spécifique du calcul et de la lithiase après l'accouchement. Elle a ainsi été qualifiée par certains d'attitude expectative.

Outre la mise au repos et l'hydratation orale ou intraveineuse, elle comprend le traitement symptomatique de la douleur, éventuellement associé à des antibiotiques si suspicion d'infection, et la prise en charge obstétricale (tocolytique, corticothérapie anténatale à visée maturative pulmonaire, surveillance fœtale). Traiter une femme enceinte, c'est prendre en charge deux patients : la mère et son fœtus. Bien souvent, les traitements « idéaux » du calcul ne sont pas évalués chez la femme enceinte, conduisant à une prise en charge suboptimale. Il ne faut pas oublier que, dans la majorité des cas, le calcul en lui-même est plus dangereux pour nos deux patients que les traitements, et qu'il convient de le traiter de manière optimale, nombre de médicaments étant non toxiques pour le fœtus.

Antalgiques [29, 30]

Le premier temps de la prise en charge est symptomatique. Dans la majorité des cas, les antalgiques sont suffisants et permettent soit d'attendre l'expulsion spontanée du (des) calcul(s), soit de retarder le traitement spécifique du calcul en post-partum.

On commence par un antalgique de palier I, le paracétamol en première intention, utilisable à posologie usuelle quel que soit le terme. Le néfopam est également utilisable pendant toute la grossesse : il existe peu de données chez la femme enceinte mais aucun risque malformatif n'a été mis en évidence à ce jour et il n'est pas tératogène chez l'animal. Néanmoins on lui préfère le paracétamol, d'innocuité mieux établie. Les autres molécules de palier I, l'aspirine à dose anti-inflammatoire (supérieure à 500 mg/j) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont formellement contre-indiqués à partir de la 24e semaine d'aménorrhée (6e mois) en raison de leur toxicité fœtale [30]. Cette toxicité est due à l'inhibition de la synthèse de prostaglandines fœtales, responsable d'effets vasoconstricteurs sévères au niveau cardiopulmonaire et rénal :

- constriction du canal artériel in utero : elle peut être brutale et complète, entraînant une mort fœtale in utero, risque d'autant plus important que l'on est proche du terme (maintien du canal artériel ouvert par la sécrétion fœtale de prostaglandines vasodilatatrices dont la synthèse augmente au cours de la grossesse) ; ou incomplète entraînant une insuffisance cardiaque droite avec hypertension artérielle pulmonaire, potentiellement létale en néonatal ;
- toxicité rénale : elle se manifeste par une insuffisance rénale fœtale responsable d'un oligo- voire anamnios (la majeure

Tableau 5.
Les différents traitements antalgiques.

Antalgique	Posologie	Remarque
Palier I		
Paracétamol	Usuelle, 500 à 1 000 mg par prise, toutes les 6 heures Voie orale ou i.v.	Utilisable quel que soit le terme de la grossesse
Néfopam	Usuelle, 20 mg par prise, toutes les 6 heures Voie i.v.	Utilisable quel que soit le terme de la grossesse
AINS	-	Déconseillés avant 24 SA Contre-indication absolue après 24 SA
Aspirine	-	Déconseillée avant 24 SA Contre-indication absolue après 24 SA
Palier II		
Codéine	Usuelle, 30 à 60 mg par prise, toutes les 6 heures Voie orale	Utilisable quel que soit le terme de la grossesse Prudence à terme : risque de syndrome de sevrage du nouveau-né
Dextropropoxyphène	Usuelle, 30 mg par prise, toutes les 6 heures (ou 60 mg toutes les 8 heures) Voie orale	Utilisable quel que soit le terme de la grossesse Prudence à terme : risque de syndrome de sevrage du nouveau-né Médicament en cours de retrait du marché
Tramadol	Usuelle, 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 heures (maximum 400 mg/24 h) Voie orale ou i.v.	Utilisable quel que soit le terme de la grossesse Prudence à terme : risque de syndrome de sevrage du nouveau-né
Palier III		
Morphine	Usuelle : débuter par une titration Voie i.v., orale ou SC	Utilisable quel que soit le terme de la grossesse Prudence à terme : risque de syndrome de sevrage du nouveau-né et de détresse respiratoire néonatale en cas d'utilisation prolongée à fortes doses
Autres traitements		
Corticoïdes : prednisone, prednisolone, méthylprednisolone	Usuelle : 0,5 à 1 mg/kg/j en traitement d'attaque Voie orale ou i.v.	Utilisable quel que soit le terme de la grossesse
Phloroglucinol	Usuelle : 160 mg x 3/j Voie orale ou i.v.	Utilisable quel que soit le terme de la grossesse

i.v. : intraveineux ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; SA : semaine d'aménorrhée ; SC : sous-cutané.

partie du liquide amniotique étant produite par la diurèse fœtale), parfois irréversible et aux conséquences potentiellement létales (aplasie pulmonaire). L'insuffisance rénale peut persister en post-natal.

Avant 24 semaines d'aménorrhée, l'utilisation ponctuelle de l'aspirine reste possible. Aucune augmentation du taux de malformation n'a été rapportée lors de l'utilisation d'aspirine ou d'AINS en début de grossesse : la découverte d'une grossesse sous ce type de traitement ne doit donc pas conduire à une interruption de grossesse et on peut rassurer les futurs parents. Par mesure de précaution, l'utilisation de ces médicaments est toutefois déconseillée même avant 24 semaines d'aménorrhée.

Si les antalgiques de palier I s'avèrent insuffisants, on monte au palier II dont tous les antalgiques (codéine et tramadol) sont utilisables pendant la grossesse, quel que soit le terme. Ces molécules étant des opioïdes, si le traitement est prolongé jusqu'à l'accouchement, il convient de prévenir l'équipe pédiatrique pour la surveillance du nouveau-né qui risque un syndrome de sevrage.

Si besoin, on peut utiliser la morphine, quel que soit le terme, en veillant à surveiller un éventuel syndrome de sevrage du nouveau-né ou une détresse respiratoire (observée pour des fortes doses) si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement : l'équipe pédiatrique doit être prévenue du traitement reçu par la mère.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont utilisables pendant toute la grossesse. On privilégie la prednisone, la prednisolone ou la méthylprednisone qui ne traversent pas le placenta.

Les autres traitements utiles lors d'une colique néphrétique sont les antispasmodiques : le phloroglucinol est possible quel que soit le terme de la grossesse.

Le Tableau 5 récapitule ces différents traitements.

Antibiotiques [29, 31, 32]

Les indications d'antibiothérapie sont larges dans ce contexte chez la femme enceinte :

- douleur lombaire, fébrile ou non, avec ECBU positif ou ECBU non contributif mais syndrome inflammatoire biologique franc sans autre point d'appel ;
- calcul urinaire prouvé avec ECBU positif et/ou syndrome inflammatoire biologique.



Les germes principalement rencontrés dans les bactériuries de la femme enceinte sont les mêmes que dans la population générale : entérobactéries (*Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter*) dans 90 % des cas. L'antibiothérapie est donc initialement probabiliste, efficace sur ces germes, puis secondairement adaptée à l'antibiogramme. Comme pour la majorité des médicaments, il n'existe aucune étude clinique des antibiotiques chez la femme enceinte. Leur utilisation est le fruit de l'expérience, pour cette raison on préfère toujours utiliser les molécules les plus anciennes dont les effets sont mieux connus.

En pratique, on utilise en première intention de façon probabiliste, en l'absence d'allergie, une céphalosporine de 3e génération en prise intraveineuse avec relais par voie orale après 48 heures d'apyrexie par un antibiotique adapté à l'antibiogramme, si possible une pénicilline. On n'utilise les aminosides qu'en cas d'infection sévère. En cas d'allergie aux bêtalactamines, on peut utiliser en première intention un macrolide (érythromycine ou azithromycine). Les autres antibiotiques, fluoroquinolones et triméthoprime-sulfaméthoxazole, sont déconseillés et ne sont prescrits qu'en cas de nécessité absolue. Si l'état maternel le justifie, tout antibiotique est utilisable s'il ne peut être remplacé par un autre plus sûr pour le fœtus.

Autres traitements

Il s'agit des médicaments ayant une action potentielle de facilitation de l'expulsion du calcul par relaxation du muscle lisse urétéral, les alphabloquants. En l'absence d'étude chez la femme enceinte, ils restent contre-indiqués chez ces patientes par mesure de précaution.

Prise en charge obstétricale

La douleur en elle-même peut entraîner des contractions. Outre les traitements antalgiques, il peut être nécessaire de faire une tocolyse (inhibiteurs calciques per os ou intraveineux, atosiban) voire, en cas de menace sévère d'accouchement prématuré à un terme entre 25 et 34 semaines d'aménorrhée, une corticothérapie anténatale à visée de maturation pulmonaire fœtale par bêtaméthasone en intraveineux (2 injections de 12 mg à 24 heures d'intervalle) [33]. La patiente doit être prise en charge dans une maternité de niveau adapté à son âge gestationnel, ce qui implique un éventuel transfert in utero. La surveillance est surtout clinique (mouvements fœtaux perçus, contractions ressenties, perte de liquide, etc.). L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal et la tocométrie externe sont réalisés si nécessaire.

Prise en charge urologique

Si la prise en charge précédente est insuffisante ou inadéquate, un traitement urologique spécifique est indiqué. Il s'agit soit de drainer les urines pour court-circuiter l'obstacle immédiatement, soit d'extraire le(s) calcul(s), au besoin après l'(les) avoir détruit(s). De nombreuses techniques existent dans le traitement des calculs, mais certaines sont contre-indiquées ou non recommandées chez la femme enceinte.

Les indications de prise en charge chirurgicale d'un calcul chez une patiente enceinte sont [25] :

- colique néphrétique résistante aux antalgiques ;
- infection ;
- obstruction sur rein unique ;
- obstruction bilatérale ;
- complications obstétricales ;
- contexte sociopsychologique.

Drainage des urines

Deux possibilités existent.

Drainage par voie externe : néphrostomie percutanée

Cette technique présente pour principal avantage sa réalisation sous anesthésie locale et sous contrôle échographique, éventuellement au lit de la patiente si l'état hémodynamique est précaire. C'est donc la méthode de choix en cas de sepsis grave. Elle permet un drainage immédiat des urines, évite les manipulations urétérales (risque de perforation, exacerbation de l'infection) et met en place un abord pour une éventuelle néphrolithotomie percutanée ultérieure. Ses inconvénients sont : inconfort pour la patiente, risque de saignement important lors de la pose, infection (colonisation du matériel étranger), déplacement, perte, obstruction ou incrustation de la sonde (nécessité de changer la sonde toutes les 6 à 8 semaines).

Drainage par voie interne : cathétérisme urétéral

Il permet également le drainage immédiat des urines bloquées en amont de l'obstacle. Souvent réalisé sous anesthésie générale, il peut aussi l'être sous anesthésie locorégionale ou locale, sous contrôle échographique ou fluoroscopie en limitant le nombre de clichés pour restreindre l'irradiation fœtale (1 minute de fluoroscopie entraîne une irradiation de 0,002 Gy, soit 2 mGy). Ses avantages par rapport à la néphrostomie sont surtout le confort pour la patiente de ne pas avoir de matériel extériorisé, dans une moindre mesure le risque de déplacement plus limité. Son principal inconvénient est l'incrustation des endoprothèses (due à l'hypercalciurie gestationnelle) qui oblige à leur changement régulier toutes les 6 semaines, et le risque d'infection.

En raison de la nécessité de changements itératifs rapprochés des sondes endo-urétérales pour éviter leur obstruction par incrustation, certains auteurs suggèrent de réserver leur utilisation après 22 semaines d'aménorrhée et de préférer la néphrostomie avant, ceci afin de limiter le nombre de réinterventions au cours de la grossesse [34]. En pratique, le choix de l'une ou



l'autre de ces méthodes dépend du contexte (état hémodynamique de la patiente, rapidité d'accès au bloc opératoire si voie interne, etc.) et des préférences de l'urologue.

Urétéroscopie

L'urétéroscopie est une technique codifiée qui s'est rapidement développée avec l'arrivée de nouveaux matériels, plus petits. Elle se réalise sous anesthésie générale, ce qui ne pose pas de problème en soi, en dehors des cas rares où l'état de la patiente est trop précaire pour la supporter : il s'agit alors des sepsis graves et l'on pose une néphrostomie sous anesthésie locale dans un premier temps, avant de pouvoir envisager dans un second temps une urétéroscopie quand l'infection est traitée.

L'urétéroscopie chez la femme enceinte peut être réalisée de première intention, sans dilatation préalable de l'uretère par une sonde endo-urétérale, probablement en raison de la relaxation musculaire induite par la progestérone. Le but est d'extraire le(s) calcul(s). Ceci peut se faire soit directement par extraction à la pince si la taille du calcul le permet, soit après fragmentation du calcul. Différentes modalités sont possibles pour cette destruction : laser holmium-yttrium-aluminium-garnet (YAG), laser pulsé, lithotriteur ultrasonique ou balistique. Le laser holmium-YAG est préférable en raison de ses propriétés physiques : faible pénétration (inférieure à 0,5 mm), très faible effet thermique périurétéral, pas de transmission d'énergie au fœtus, faible intensité sonore transmise au fœtus, inférieure à celle produite par les ultrasons et les sondes électrohydrauliques, ce qui réduit le risque d'altération de la fonction auditive du fœtus. Par ailleurs, le laser holmium-YAG peut être utilisé en urétéroscopie rigide comme souple. Il est efficace sur tous les types de calculs, même les plus durs. Il existe un risque théorique de formation d'acide cyanique lors de la destruction des calculs d'urate, mais le flux d'irrigation doit permettre de l'évacuer et aucune incidence clinique n'a été à ce jour déclarée [35]. Les autres méthodes urétéroscopiques de destruction de calcul doivent être évitées pendant la grossesse.

Certaines situations contre-indiquent l'urétéroscopie. Il s'agit, outre l'inexpérience du chirurgien ou l'absence de matériel adéquat, du sepsis ou du greffon rénal [25].

D'autres situations, auparavant considérées comme des contre-indications absolues, sont relatives et à considérer au cas par cas :

- calcul de plus de 1 cm ;
- calculs multiples ;
- rein unique.

Les risques principaux de l'urétéroscopie sont la perforation et l'infection. Dans une méta-analyse récente, Semins ne trouve pas d'augmentation significative de ces complications par rapport à l'urétéroscopie pratiquée en dehors de la grossesse [36].

Néphrolithotomie percutanée

Elle nécessite une anesthésie générale prolongée et est source de radiations. Elle est contre-indiquée pendant la grossesse et doit être réalisée en post-partum.

Lithotritie extracorporelle

Elle expose au risque potentiel de mort fœtale induite par les ondes de choc. Certains auteurs rapportent les cas de patientes traitées par lithotritie extracorporelle (LEC) alors qu'elles étaient en début d'une grossesse méconnue : ces grossesses se sont déroulées sans incident et aucune anomalie fœtale n'a été mise en évidence [37]. Ainsi, la découverte d'une grossesse chez une patiente traitée par LEC ne doit pas conduire à une interruption médicale de grossesse. Cependant, par mesure de précaution, la LEC est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Chirurgie ouverte

Les indications de chirurgie ouverte sont exceptionnelles, elles concernent les patientes septiques nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente, après échec des autres méthodes.

En pratique

La stratégie de prise en charge devant une suspicion de calcul urinaire est résumée dans la Figure 1.

Après traitement adapté pendant la grossesse, souvent à visée d'attente, la prise en charge complète du calcul et de la lithiase urinaire est faite en post-partum.

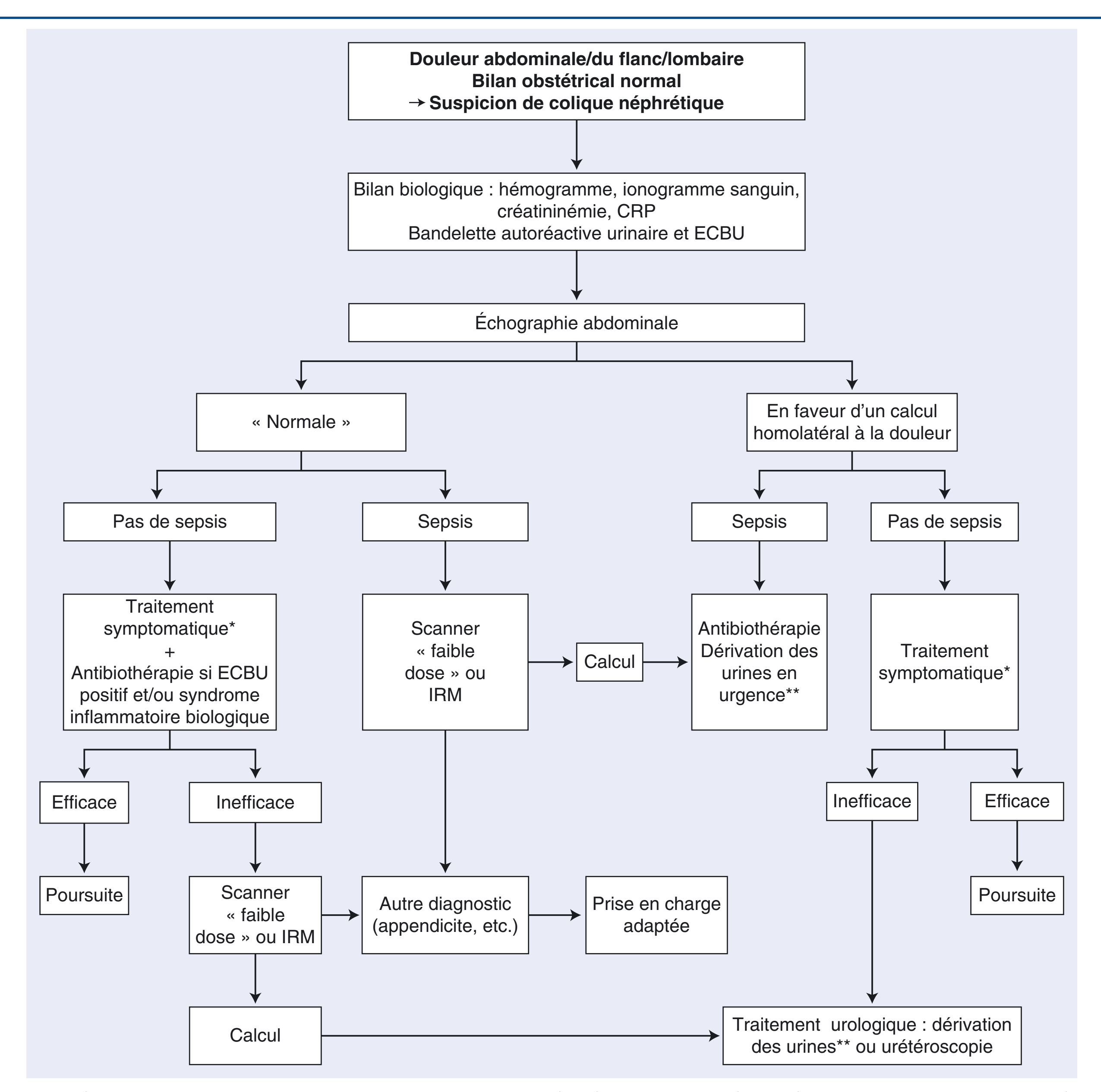


Figure 1. Arbre décisionnel. Conduite à tenir en cas de suspicion de colique néphrétique. CRP : protéine C réactive ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; IRM : imagerie par résonance magnétique. *Traitement symptomatique : repos, hydratation, antalgiques, antispasmodiques (tocolytiques et corticothérapie anténatale si nécessaire). **Dérivation des urines : sonde endo-urétérale ou néphrostomie.

Prévention

Compte tenu des difficultés de traiter un calcul urinaire chez une femme enceinte, la prévention est essentielle. Elle concerne principalement les femmes jeunes ayant un (des) calcul(s) connu(s) ou des antécédents de calcul. Ces patientes doivent impérativement être dépistées et traitées avant d'être enceintes afin de pouvoir commencer leur grossesse sans calcul.

Il est plus difficile de proposer une prévention primaire à toutes les femmes enceintes car il s'agit d'une maladie rare et, dans la très grande majorité des cas, cédant sous traitement antalgique simple et sans incidence sur la grossesse. On doit respecter quelques mesures simples :

- maintien d'une diurèse suffisante (boissons abondantes) ;
- éviter les supplémentations calciques systématiques. Il faut néanmoins maintenir des apports calciques suffisants en raison de la mobilisation du calcium osseux maternel. Une alimentation équilibrée comprenant des produits laitiers est normalement suffisante (ne pas bannir les produits laitiers) ;
- éviter les eaux alcalinisantes qui favorisent les calculs de phosphate de calcium.

■ Conclusion

Colique néphrétique et infection urinaire sont très fréquentes chez la femme enceinte, dans la majorité des cas non lithiasiques et d'évolution favorable sous traitement médical. Le calcul urinaire est plus rare, mais doit impérativement être évoqué devant toute colique néphrétique ou pyélonéphrite aiguë ne répondant pas au traitement médical adapté. Il convient alors de faire un bilan d'imagerie permettant le repérage du calcul et recherchant d'éventuelles complications, ce qui oriente la prise en charge spécifique. Celle-ci consiste le plus souvent en un drainage premier des urines, soit par sonde endo-urétérale, soit par néphrostomie, ce qui permet de soulager rapidement la patiente. Une urétéroscopie peut également être réalisée en première intention. Les autres traitements du calcul sont effectués après l'accouchement. Dans tous les cas, la maladie lithiasique doit bénéficier d'une évaluation urologique complète et être traitée en post-partum [38].

Remerciements : au Professeur Catherine Roy (CHU de Strasbourg).

Références

[1] Drago JR, Rohner TJ. Management of urinary calculi in pregnancy. *Urology* 1982;**20**:578-81.
[2] Biyani CS, Joyce AD. Urolithiasis in pregnancy. I: pathophysiology, fetal considerations and diagnosis. *BJU Int* 2002;**89**:811-8.
[3] Guichard G, Fromajoux C, Cellarier D, Loock PY, Chabannes E, Bernardini S, et al. Prise en charge de la colique néphrétique chez la femme enceinte : à propos de 48 cas. *Prog Urol* 2008;**18**:29-34.
[4] Srirangam SJ, Hickerton B, Van Cleynenbreugel B. Management of urinary calculi in pregnancy: a review. *J Endourol* 2008;**22**:867-74.
[5] Pais VM, Payton AL, Lagrange CA. Urolithiasis in pregnancy. *Urol Clin N Am* 2007;**34**:43-52.
[6] Hunter S, Robson S. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992;**68**:540-3.
[7] Sefa R, Cetin EH, Gurkan K, Metin K. Are changes in urinary parameters during pregnancy clinically significant? *Urol Res* 2006;**34**:244-8.
[8] Ross AE, Handa S, Lingeman JE, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy: an investigation into stone composition. *Urol Res* 2008;**36**:99-102.
[9] Easton RL, Patankar MS, Clark GF, Morris HR, Dell A. Pregnancy-associated changes in the glycosylation of Tamm-Horsfall glycoprotein. Expression of sialyl Lewis(x) sequences on core 2 type O-glycans derived from uromodulin. *J Biol Chem* 2000;**275**:21928-38.
[10] Meria P, Hadadj H, Daudon M, et Membres du Comité lithiase de l'Association française d'urologie. Stone formation and pregnancy: pathophysiological insights gained from morphoconstitutional stone analysis. *J Urol* 2010;**183**:1412-6.
[11] Costa-Bauza A, Ramis M, Montesinos V, Conte A, Piza P, Pieras E, et al. Type of renal calculi: variation with age and sex. *World J Urol* 2007;**25**:415-21.
[12] Stothers L, Lee LM. Renal colic in pregnancy. *J Urol* 1992;**148**:1383-7.
[13] MacAleer SJ, Loughlin KR. Nephrolithiasis and pregnancy. *Curr Opin Urol* 2004;**14**:123-7.
[14] Butler EL, Cox SM, Eberts EG, Cunningham FG. Symptomatic nephrolithiasis complicating pregnancy. *Obstet Gynenol* 2000;**96**:753-6.
[15] Andreoiu M, MacMahon R. Renal colic in pregnancy: lithiasis or physiological hydronephrosis? *J Urol* 2009;**74**:757-61.
[16] Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics* 2007;**27**:1705-22.
[17] Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;**15**:1234-40.
[18] Muller-Suur R, Tyden O. Evaluation of hydronephrosis in pregnancy using ultrasound and renography. *Scand J Urol Nephrol* 1985;**19**:267-73.
[19] Erickson LM, Nicholson SF, Lewall DB, Frischke L. Ultrasound evaluation of hydronephrosis of pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1979;**7**:128-32.
[20] Mac Neily AE, Goldenberg SL, Allen GJ, Ajzen SA, Cooperberg PL. Sonographic visualisation of the ureter in pregnancy. *J Urol* 1991;**146**:298-301.
[21] Shokeir AA, Mahran MR, Abdulmaaboud M. Renal colic in pregnant women: role of renal resistive index. *Urology* 2000;**55**:344-7.
[22] Deyoe LA, Cronan JJ, Breslaw BH, Ridlen MS. New techniques of ultrasound and color doppler in the prospective evaluation of acute renal obstruction: do they replace the intraveinous urogram? *Abdom Imaging* 1995;**20**:58-63.
[23] Spencer JA, Chahal R, Kelly A, Taylor K, Eardley I, Lloyd SN. Evaluation of painful hydronephrosis in pregnancy: magnetic resonance urographic patterns in physiological dilatation versus calculous obstruction. *J Urol* 2004;**171**:256-60.
[24] Woodfield CA, Lazarus E, Chen KC, Mayo-Smith WW. Abdominal pain in pregnancy: diagnoses and imaging unique to pregnancy – review. *AJR Am J Roentgenol* 2010;**194**:WS14-WS30.
[25] Biyani CS, Joyce AD. Urolithiasis in pregnancy. II: management. *BJU Int* 2002;**86**:819-23.
[26] Swartz MA, Lydon-Rochelle MT, Simon D, Wright JL, Porter MP. Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol* 2007;**109**:1099-104.
[27] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;**371**:75-84.
[28] Satin AJ, Seiken GL, Cunningham FG. Reversible hypertension in pregnancy caused by obstructive uropathy. *Obstet Gynecol* 1993;**81**:823-5.
[29] Site internet du Centre de référence des Agents Tératogènes: http://www.lecrat.org/medicament.php3.
[30] AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé, rappel sur la contre-indication des AINS à partir du 6e mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/273c34138199d6551f06ba0530c88aa8.pdf.
[31] AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte, Recommandations de bonne pratique, juin 2008: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/87713fb6508e3ba881f2204e9e92ba26.pdf.
[32] AFSSAPS. Antibiothérapie chez la femme enceinte, fiche infectiologie octobre 2005: http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/%28offset%29/0#med.
[33] Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007;**357**:477-87.
[34] Denstedt JD, Razvi H. Management of urinary calculi during pregnancy. *J Urol* 1992;**148**:1072-5.
[35] Watterson JD, Girvan AR, Beiko DT, Nott L, Wollin TA, Razvi H, et al. Ureteroscopy and holmium: YAG laser lithotripsy: an emerging definitive management strategy for symptomatic ureteral calculi in pregnancy. *Urology* 2002;**60**:383-7.
[36] Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2009;**181**:139-43.
[37] Asgari MA, Safarinejad MR, Hosseini SY, Dadkhah F. Extracorporeal shock wave lithotripsy of renal calculi during early pregnancy. *BJU Int* 1999;**84**:615-7.
[38] Jungers P, Daudon M, Conort P. *Lithiase rénale. Diagnostic différentiel et traitement*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1999.

A.-S. Genin.
P. Meria (paul.meria@sls.aphp.fr).
Service d'urologie, Centre hospitalo-universitaire Saint-Louis, APHP, université Paris VII, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.
M. Daudon.
Service de biochimie A, Centre hospitalo-universitaire Necker, APHP, université Paris VI, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.
F. Desgrandchamps.
Service d'urologie, Centre hospitalo-universitaire Saint-Louis, APHP, université Paris VII, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Genin A.-S., Meria P., Daudon M., Desgrandchamps F. Lithiase urinaire et grossesse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-106-A-20, 2011.



Pathologie de l'artère et de la veine rénale

A. Delgal, L. Cormier, E. Steinmetz, R. Loffroy

Les anomalies de l'artère et de la veine rénales sont nombreuses, d'étiologies multiples et trop souvent méconnues. En dehors des lésions fréquentes telles que les sténoses athéromateuses, l'anévrisme, la dissection de l'artère rénale et la thrombose de la veine rénale, les autres affections des vaisseaux rénaux, qu'elles soient congénitales ou acquises, restent rares et donc mal maîtrisées, entraînant un retard de diagnostic et de prise en charge considérable. Les moyens diagnostiques et thérapeutiques ont beaucoup évolué depuis plusieurs années, avec notamment l'apparition de nouvelles techniques de revascularisation artérielle endovasculaire telles que l'angioplastie transluminale percutanée, plus ou moins complétée par la mise en place d'une endoprothèse. C'est actuellement le traitement de choix de la sténose de l'artère rénale ou d'une occlusion aiguë, voire d'un anévrisme ou d'une fistule artérioveineuse. L'exclusion de ces lésions peut être réalisée ou complétée par le largage in situ de coils, permettant l'embolisation de la lésion artérielle. L'intérêt majeur de ces traitements endovasculaires est une morbidité moindre liée aux gestes percutanés, chez des patients souvent polyvasculaires, donc fragiles, et moins à même de supporter une chirurgie vasculaire plus invasive. Néanmoins, en cas de complication ou d'échec de ces interventions endovasculaires, ou d'emblée pour des lésions artérielles complexes que nous détaillerons, la chirurgie vasculaire reste indiquée. En fonction de la gravité des lésions et la durée de leur réparation, la revascularisation peut être anatomique, extra-anatomique ou réalisée par chirurgie ex situ avec refroidissement du parenchyme rénal, le but étant d'éviter au maximum la chirurgie d'exérèse définitive.

Mots-clés : Artère rénale ; Veine rénale ; Traitement endovasculaire ; Embolisation artérielle ; Pontage aortorénal ; Syndrome du casse-noisette

Plan

Introduction

En dehors des lésions fréquentes telles que la sténose athéromateuse, l'anévrisme, la dissection de l'artère rénale et la thrombose de la veine rénale, les autres anomalies des vaisseaux rénaux restent méconnues donc mal maîtrisées, entraînant un retard diagnostique et thérapeutique considérable. Quelle est l'importance épidémiologique actuelle de ces affections ? Au milieu des récents progrès en imagerie diagnostique et thérapeutique avec notamment les traitements endovasculaires, quelle est la place actuelle de la chirurgie ? Après un rappel épidémiologique sur ces affections, nous préciserons les indications relevant des traitements endovasculaires et celles nécessitant un geste chirurgical.



Pathologie de l'artère rénale



Entités pathologiques

Sténose

La sténose se définit par une diminution du calibre de l'artère rénale de plus de 50 %. Sa prévalence dans la population générale est de 4 %, mais elle peut atteindre jusqu'à 27 % au sein d'une population de patients athéromateux [1]. Elle est considérée comme significative au-delà de 70 % avec une prévalence élevée (10–12 %) chez les patients polyvasculaires.

Étiologies

Les étiologies sont multiples.

Sténoses primaires. *Athérome.* Les sténoses athéromateuses sont les plus fréquentes, leur incidence s'élève à plus de 70 % [2]. Elles touchent préférentiellement les hommes (sex-ratio : 2/1) blancs, de moins de 45 ans, polyartériels, porteurs de facteurs de risque cardiovasculaires multiples [3–5].

Volume 6 > n° 1 > janvier 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)46404-4

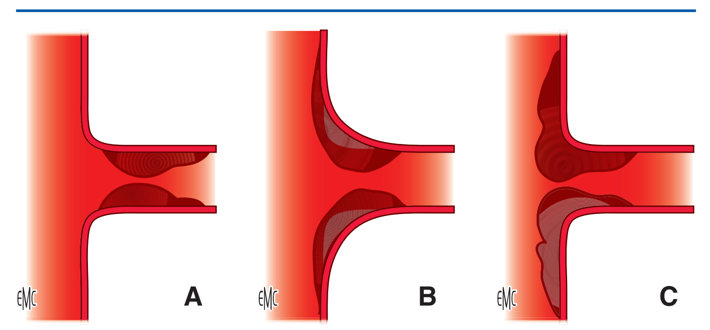


Figure 1. Différentes catégories de sténoses athéromateuses du premier centimètre de l'artère rénale [2].
A. Tronculaire.
B. Pseudotronculaire (dilatation du segment proximal de l'artère).
C. Ostiale pure (rétrécissement du segment proximal de l'artère).

Les lésions ont des caractéristiques anatomopathologiques identiques à celles des autres artères (stries, plaques, calcifications, lésions complexes, asymétriques, excentrant la lumière). Elles siègent dans le tiers proximal de l'artère rénale (90 % de l'ostium jusqu'au premier centimètre), sont bilatérales dans 45 % des cas [6], souvent avec une atteinte concomitante de l'aorte (70 %) (Fig. 1).

Leur évolution naturelle se fait dans la moitié des cas vers une aggravation progressive avec ou sans l'apparition de nouvelles lésions jusqu'à former une occlusion chronique dans 14 % des cas [2, 7].



L'élément pronostique fondamental reste le degré de la sténose et ses conséquences cliniques.

Ainsi, une sténose de plus de 75 % entraîne une occlusion complète dans l'année qui suit le diagnostic dans 50 % des cas environ [3].

Fibrodysplasies. Les fibrodysplasies représentent un tiers des sténoses de l'artère rénale de l'adulte et plus de 95 % chez l'enfant [2]. Leur étiologie est inconnue, mais elles touchent préférentiellement, avec une prédisposition génétique, les femmes jeunes (25–40 ans), sans facteur de risque cardiovasculaire. Typiquement, elles se développent sur la portion moyenne et distale du tronc de l'artère rénale, jusqu'aux premières bifurcations, fréquemment à droite, mais le plus souvent de façon bilatérale [3] et multiple dans 32 % des cas [2].

Contrairement aux sténoses athéromateuses, leur risque de thrombose est faible, mais, dans 9 % des cas, elles peuvent être associées à des lésions anévrismales de l'artère rénale (dont elles partagent le mécanisme étiopathogénique) et peuvent donc à tout moment se compliquer d'une dissection de la paroi artérielle (5–10 %) et donc d'une occlusion aiguë [2].

Elles regroupent plusieurs catégories histologiques, comme en témoigne la classification de Harrison et McCormak [8] qui décrit, du centre vers la périphérie de l'artère (Fig. 2) :
- fibrodysplasie intimale ;
- fibrodysplasie de la média ;
- hyperplasie médiale ;
- fibrodysplasie périmédiale ou sous-adventicielle ;
- fibrodysplasie adventicielle ou périartérielle.

Lésions d'artérites inflammatoires.

On distingue :
- les *lésions postradiques* : il existe peu de cas décrits même si toutes les radiothérapies aortolombaires peuvent en être responsables. Les lésions observées sont souvent bilatérales, plus ou moins étendues. Leur délai d'apparition est généralement de plusieurs années [3]. Il faut citer par ailleurs la néphropathie radique, qui apparaît après une irradiation supérieure à 23 Gy environ, s'accompagnant d'une hypertension artérielle (HTA) d'origine néphrologique et qui est au-delà de toute thérapie vasculaire directe [9] ;
- la *maladie de Takayasu* : sa répartition géographique est variable, plus fréquente en Asie qu'aux États-Unis et qu'en Europe [3] ; sa prédominance féminine est constante [10]. Son étiologie reste inconnue. L'atteinte porte sur l'aorte et ses collatérales, classiquement de gros calibre, qui sont le siège de sténoses souvent étendues, associées à des dilatations anévrismales. Tous les segments artériels peuvent être atteints, depuis les coronaires jusqu'aux artères pédieuses, mais certaines localisations sont évocatrices : troncs supra-aortiques proximaux, aorte thoracique ascendante et descendante, aorte abdominale, artères rénales, viscérales et iliaques [3]. Macroscopiquement, l'artère est épaissie et adhérente aux organes voisins, d'aspect blanc grisâtre à la coupe, en rapport avec l'atteinte scléro-inflammatoire de la média et de l'adventice, aspécifique. Biologiquement, l'élévation de la vitesse de sédimentation est l'élément le plus constant ainsi qu'un reflet important de l'évolutivité de la maladie [10]. Cliniquement, les lésions occlusives de l'aorte et des artères rénales sont la cause principale de l'HTA [3]. La grossesse n'est pas contre-indiquée et n'est pas responsable de poussée évolutive, mais peut néanmoins être à l'origine d'une décompensation cardiaque ;

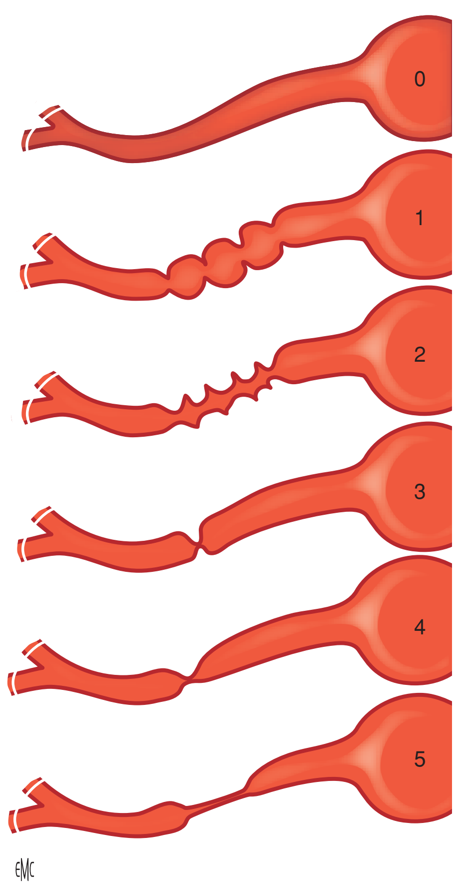


Figure 2. Représentation schématique des différentes catégories de sténoses fibrodysplasiques de l'artère rénale, par ordre de fréquence décroissant [2]. 0. Artère rénale normale ; 1. fibrodysplasie médiale ; 2. fibrodysplasie sous-adventitielle ; 3. hyperplasie médiale ; 4. fibrodysplasie intimale ; 5. fibrodysplasie adventitielle.

- la *neurofibromatose ou maladie de Von Recklinghausen* : les lésions siègent au niveau aortique et rénal [11]. Elles correspondent à une prolifération intimale et endothéliale à l'origine de sténoses et/ou de dilatations anévrismales, ou encore de nodules pariétaux artériels ;
- la maladie de Buerger, périartérite noueuse, artérite syphilitique [10] ;
- la coarctation de l'aorte abdominale [10].

Sténoses secondaires. On distingue :
- les *sténoses traumatiques*. Certaines sténoses de l'artère rénale peuvent découler d'un hématome sous-intimal ou d'une dissection à minima à la suite d'un traumatisme en décélération [2] ;
- la *compression extrinsèque* de l'artère rénale par un ligament diaphragmatique ou une lésion de voisinage : masse rénale, tumeur rétropéritonéale, fibrose maligne [2].

Circonstances de découverte

La sténose de l'artère rénale est responsable d'une ischémie d'aval avec une souffrance néphronique, responsable d'insuffisance rénale chronique du rein d'aval et d'HTA [2].

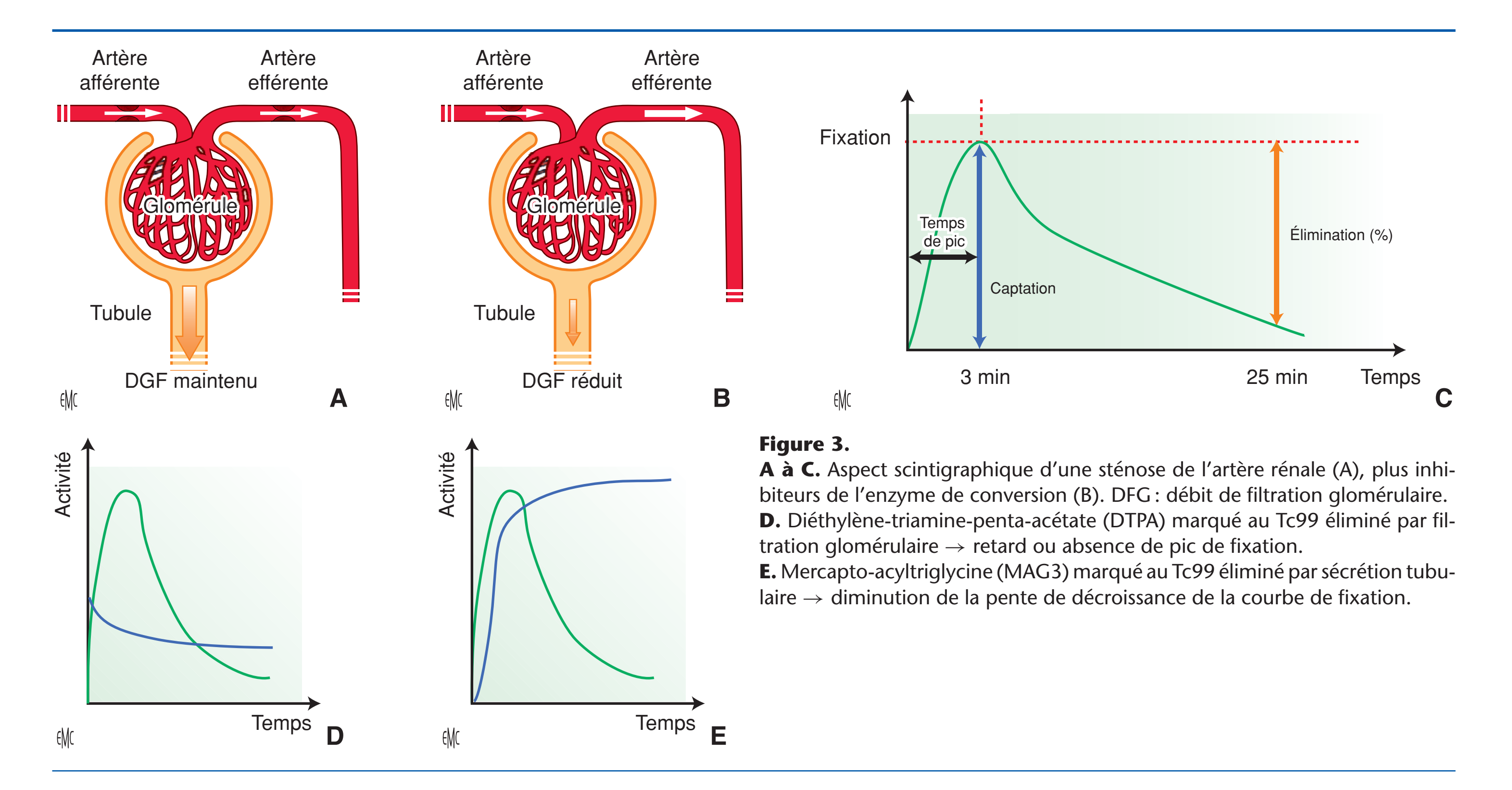


Figure 3.
A à C. Aspect scintigraphique d'une sténose de l'artère rénale (A), plus inhibiteurs de l'enzyme de conversion (B). DFG : débit de filtration glomérulaire.
D. Diéthylène-triamine-penta-acétate (DTPA) marqué au Tc99 éliminé par filtration glomérulaire → retard ou absence de pic de fixation.
E. Mercapto-acyltriglycine (MAG3) marqué au Tc99 éliminé par sécrétion tubulaire → diminution de la pente de décroissance de la courbe de fixation.

On peut donc diagnostiquer une sténose de l'artère rénale par [2] :
- la découverte fortuite d'une anomalie morphologique (rein de petite taille) et/ou fonctionnelle évocatrice sur une imagerie réalisée pour un autre motif chez un patient normo- ou hypertendu ;
- l'exploration d'une insuffisance rénale chronique ;
- une anomalie clinique et/ou biologique faisant suspecter une origine rénovasculaire à une HTA (30–45 % des cas) :
  - HTA chez un sujet jeune et/ou polyartériel,
  - HTA d'aggravation rapide échappant au traitement médical,
  - HTA sévère avec rétinopathie hypertensive (stades III et IV) ou HTA maligne,
  - présence d'un souffle abdominal ou lombaire,
  - apparition d'une insuffisance rénale au cours d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC),
  - existence d'une protéinurie ou d'une hyperkaliémie associées.

Imagerie

L'examen à demander en première intention dans le dépistage de sténose de l'artère rénale est l'échodoppler de l'artère rénale sous réserve d'un opérateur entraîné et expérimenté [12]. Le taux d'échecs (10–30 %) a été considérablement abaissé par l'utilisation de produits de contraste sensibles aux ultrasons, type microbulles (échographie de contraste) [2]. Actuellement, la spécificité est de 95–100 % et la sensibilité de 90 % [2, 13].



L'examen de deuxième intention est l'angiographie par résonance magnétique (ARM) avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 92 % [2].

Ses avantages sont l'absence d'irradiation et l'absence d'utilisation d'iode, ses inconvénients sont la sous-estimation des sténoses modérées et des lésions de fibrodysplasie, la surestimation des sténoses sévères et l'absence de visualisation des calcifications.

Les acquisitions d'images se font après injection intraveineuse de gadolinium puis en écho de gradient 3D rapide, ce qui permet de combiner l'étude morphologique des artères rénales et l'étude fonctionnelle de chaque rein, avec tout de même une étude limitée des branches artérielles de division.



L'angioscanner hélicoïdal est le deuxième examen de référence qui complète l'échodoppler après l'ARM, bien que ses sensibilité et spécificité soient moindres (96 et 88 %).

> **▲ Mise en garde**
>
> Contre-indications de l'ARM
> - Port d'un pacemaker
> - Tout matériel métallique cardiaque, cérébral ou intraoculaire
> - Claustrophobie
> - Allergie au gadolinium (mais prémédication possible)

Ses inconvénients majeurs sont la néphrotoxicité, l'irradiation et le risque allergique aux produits de contraste, dont découlent ses contre-indications : insuffisance rénale sévère, grossesse, allergie aux produits de contraste.

L'artériographie est l'examen de référence dans le diagnostic positif de la sténose de l'artère rénale, mais, actuellement, elle est exceptionnellement utilisée sans intention de traiter une sténose préalablement diagnostiquée par une méthode de dépistage [2].

En effet, quand l'échodoppler détecte une lésion certaine, apparemment simple à traiter et sans facteur de risque particulier, l'artériographie est réalisée d'emblée (intérêt diagnostique et thérapeutique). À l'inverse, en cas de suspicion de lésion complexe (sténose ostiale, fibrodysplasie complexe, lésions aorto-iliaques associées) ou bien chez un sujet aux facteurs de risque importants de traitement endovasculaire (insuffisance rénale ± diabète), on réalise l'échodoppler puis l'ARM qui va orienter le choix thérapeutique.

La scintigraphie rénale sous diurétique et après prise d'inhibiteur de l'IEC met en évidence le retentissement hémodynamique de la sténose de l'artère rénale par la mise en jeu du système rénine–angiotensine. Les IEC provoquent une levée de la résistance engendrée par la vasoconstriction de l'artériole efférente du glomérule et donc la chute de la filtration glomérulaire et du débit tubulaire au niveau du rein présentant une sténose. Au niveau du rein controlatéral, le débit sanguin rénal, la filtration et l'excrétion apparaissent augmentés. La discordance fonctionnelle rénale révélée ou accentuée sous IEC est la base du diagnostic scintigraphique de l'HTA rénovasculaire (Fig. 3), mais la performance diagnostique de cet examen est insuffisante chez un patient



insuffisant rénal ou porteur d'une sténose bilatérale ou hypertendu sous traitement [2].

Traitement

Traitement médical. Ses indications sont [7] :
- pression artérielle (PA) et fonction rénale stables ;
- sténose stable (surveillance échodoppler) ;
- âge avancé et/ou espérance de vie limitée ;
- comorbidités contre-indiquant un geste de revascularisation ;
- antécédents ou risques d'emboles cruoriques ;
- autre maladie responsable d'insuffisance rénale (diabète, etc.).

Le traitement consiste en la prescription d'IEC ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), associée au traitement des facteurs de risque cardiovasculaires. Les IEC inhibent la kinase II (qui, normalement, convertit l'angiotensine I en II), augmentent la production de bradykinines et de prostaglandines vasodilatatrices, diminuent le tonus sympathique et favorisent ainsi la vasodilation artérielle et veineuse. Ils sont contre-indiqués en cas de sténose de l'artère rénale bilatérale ou unilatérale sur rein unique, de coarctation de l'aorte, de grossesse et d'allaitement, et en association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les ARA II antagonisent les récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Leurs contre-indications sont les mêmes que les IEC et en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou cholestase. Le retentissement de la chute de la pression artérielle sur la fonction rénale doit être pris en compte, donc on surveillera la créatininémie à l'initiation du traitement, puis, la fonction rénale pouvant s'altérer de façon silencieuse (à cause de la compensation controlatérale), une surveillance ultérieure par scintigraphie mercapto-acyltriglycine (MAG3) est à discuter.

Traitement de revascularisation. Le traitement instrumental d'une sténose de l'artère rénale, qu'il soit endovasculaire ou à ciel ouvert, est une décision multidisciplinaire qui s'inscrit dans une prise en charge globale de la maladie rénovasculaire et indissociable d'un traitement médical comprenant notamment un antiagrégant plaquettaire, une statine et un ou plusieurs médicaments antihypertenseurs.

Traitement endovasculaire. Le traitement endovasculaire comprend, premièrement, l'*angioplastie transluminale percutanée* (ATP). La première ATP par ballonnet a été décrite en 1976 par Gruntzig [14].

Ses indications sont en augmentation en raison du vieillissement de la population et la simplification des méthodes de dépistage [2]. Elles peuvent être [7] :
- cliniques : HTA résistante à un traitement antihypertenseur majeur bien conduit, survenue d'événements cliniques sévères (poussée d'OAP), insuffisance rénale d'apparition progressive ou d'aggravation plus ou moins rapide associée à des lésions sténosantes bilatérales sévères ou siégeant sur un rein unique, association à une affection du rein controlatéral nécessitant une néphrectomie (ex. : cancer du rein) et ce, même si le patient est asymptomatique ;
- anatomiques : sténose de plus de 70 % ou gradient de pression intrasténotique de plus de 10 mmHg, avec un objectif de protection néphronique.

Ses contre-indications sont [2] :
- l'absence de bénéfice clinique réel attendu ;
- le risque iatrogène important (anévrisme, dissection, emboles cruoriques) ;
- les sténoses dysplasiques complexes étendues aux branches de division intrarénales ;
- l'athérome aortorénal majeur avec multiples plaques plus ou moins calcifiées, ulcérées ;
- l'association à des lésions aortiques chirurgicales ;
- l'impossibilité de cathétériser l'artère rénale par impossibilité totale d'accéder à l'aorte abdominale en cas de lésion obstructive des axes vasculaires des membres supérieurs et inférieurs ;
- la néphrotoxicité aux produits de contraste iodés (insuffisance rénale préalable, diabète).

Il faut savoir mettre en balance les bénéfices et risques du geste par une discussion pluridisciplinaire et, en cas de réalisation, certaines mesures préventives sont à respecter, comme la réduction de dose de produit de contraste, l'hyperhydratation du patient, la prescription de médicament antioxydant, voire la substitution du produit de contraste iodé par des chélates de gadolinium.

La prise en charge préinterventionnelle consiste en un bilan sanguin (ionogramme sanguin, fonction rénale, hémostase), l'arrêt ou le remplacement du traitement antihypertenseur par des molécules à durée de vie plus courte, des vasodilatateurs à type d'inhibiteur calcique pour diminuer le risque de spasme artériel intrarénal et un traitement par antiagrégant plaquettaire 48 heures avant le geste. Le patient doit être à jeun, avec une surveillance continue par scope pendant le geste réalisé sous neuroleptanalgésie. Avant la dilatation, une héparinothérapie in situ est réalisée en intra-artériel puis au pousse-seringue électrique (PSE) pendant 24 heures avec un temps de céphaline activée (TCA) voulu au double du témoin.

La voie d'abord est en général fémorale après anesthésie locale. En cas de lésion limite (moins de 70 %) ou de discordance entre l'angiographie et le Doppler, une mesure du gradient de pression trans-sténotique est réalisée, car, si aucun gradient n'est retrouvé, la lésion est considérée comme non significative et le geste stoppé. Si le gradient est supérieur à 20 mmHg, la lésion est indiscutable.

La dilatation de la sténose est faite par un ballonnet jusqu'à disparition de l'empreinte sur le ballon, contrôlée en scopie. Après dilatation, s'il persiste une sténose résiduelle supérieure à 30 % ou un aspect irrégulier des parois avec une fissure intimale non obstructive ou une persistance de gradient de pression supérieur à 10 mmHg, alors le résultat est insuffisant et nécessite la mise en place d'une endoprothèse.

L'angioplastie peut être bilatérale dans le même temps si la première dilatation n'est pas compliquée et la fonction rénale préinterventionnelle satisfaisante. La dilatation d'une sténose au sein d'une bifurcation est également possible selon la technique du *kissing balloon* avec l'inflation simultanée de deux ballons d'angioplastie, chacun dans une branche de la bifurcation.

Le traitement peut aussi faire appel à l'*endoprothèse*. La première pose réalisée au niveau des artères rénales date de 1989 [2]. La plupart des équipes actuelles utilisent des EP serties sur ballon, de 4 à 7 mm de diamètre et de 10 à 20 mm de longueur.



Les principes d'implantation à respecter sont les suivants :
- largage contrôlé en permanence en temps réel ;
- lésion couverte en totalité et diamètre de l'EP légèrement surdimensionné pour éviter une mobilisation secondaire ;
- prédilatation pour apprécier la résistance de la lésion, optimiser le calibrage de l'EP, faciliter son passage trans-sténotique et éviter un glissement en cas de sténose serrée et courte.

Les EP sont indiquées d'emblée en cas de sténose ostiale vraie avec plaque(s) aortique(s), sténose post-traumatique ; sinon, en cas d'échec primaire après dilatation, de sténose résiduelle de plus de 30 % avec ou sans gradient de pression de plus de 10 mmHg, d'aspect de lacération de plaque, de flap intimal, de dissection post-ATP, après récidive de sténose (sauf si elle est ostiale ou si le délai de survenue est inférieur à trois mois).

Les contre-indications des EP sont un diamètre artériel de moins de 4 mm, car il existe un risque de récidive, la proximité de bifurcations importantes ou sur la partie distale du tronc de l'artère rénale en cas d'éventuel pontage chirurgical ultérieur.

En postinterventionnel, on veillera à la PA, la diurèse, le point de ponction, la vascularisation distale des membres inférieurs et l'évolution de la créatininémie [2]. La surveillance radiologique post-ATP avec ou sans EP repose sur l'échodoppler couleur. Le traitement antiagrégant est poursuivi en général à vie.

Concernant les résultats, une indication bien posée s'appuie sur des arguments cliniques et morphoanatomiques ainsi que sur une évaluation du risque et du bénéfice du geste. Elle doit conduire à un résultat acceptable qui ne permettra pas toujours une guérison, mais apportera au malade une amélioration certaine [15].

L'ATP avec ou sans EP est actuellement le traitement de choix avec des résultats comparables à ceux de la chirurgie, mais avec une mortalité et une morbidité inférieures [16]. Sa réalisation technique est aujourd'hui bien maîtrisée avec un taux de succès immédiat dépassant les 95 % [17].

Les résultats cliniques sont meilleurs pour les fibrodysplasies en raison de patients souvent jeunes avec une maladie récente touchant exclusivement l'artère rénale. L'amélioration des symptômes est d'environ 90 à 95 % et le taux de guérisons de plus

de 80 %. En effet, en cas de lésions athéromateuses (patients plus âgés avec une maladie ancienne et un athérome généralisé), l'amélioration n'est que de 50 % et le taux de guérison seulement de 15 %. En général, la fonction rénale s'améliore dans 30 % des cas, se stabilise dans 30 à 40 % et s'aggrave dans 20 à 30 % [2].

Les *complications* sont généralement mineures (10 % des cas), essentiellement liées à des problèmes techniques par utilisation des EP, car elles rallongent le temps d'intervention, nécessitent une utilisation plus importante de produit de contraste, un cathéter plus volumineux, souvent chez des patients porteurs de lésions plus complexes. Dans moins de 5 % des cas, elles sont considérées comme majeures et nécessitent un geste chirurgical, des transfusions, un allongement de la durée d'hospitalisation. La mortalité reste exceptionnelle (0 à 0,5 % selon les séries).

Les facteurs favorisant un échec de l'intervention (moins de 5 %) ou une morbidité élevée sont la présence de lésions calcifiées, ulcérées, de plaques aortiques, de lésions dysplasiques complexes avec anévrisme ou dissection spontanés, un calibre artériel inférieur à 4 mm.

À court terme, on peut donc constater :

- au niveau du site de dilatation : une occlusion du tronc ou de l'une de ses branches, une rupture artérielle immédiate ou différée, une dissection majeure plus ou moins étendue à l'aorte ;
- au niveau du point de ponction : un hématome, une fistule artérioveineuse (FAV), une thrombose par décollement de plaque ;
- à distance : des embolies de cholestérol (moins de 1/1000) vers la distalité des membres inférieurs ou la vascularisation intrarénale ;
- de manière générale : une allergie, une insuffisance rénale secondaire à une surcharge iodée.

À moyen et long termes, il existe un risque d'hyperplasie myointimale secondaire au traumatisme pariétal de l'ATP ou de l'EP. Ce geste entraîne une cicatrisation excessive, source de récidive entre 4 et 8 mois, et concerne surtout les lésions athéromateuses. Le taux de récidives varie en fonction de la topographie des lésions : tronc : 15 à 20 %, ostium : 40 à 70 % et après EP : 17 à 22 % dans les 12 premiers mois. Les facteurs favorisants sont un diamètre inférieur à 6 mm, le sexe féminin, le tabac, la longueur et le mauvais positionnement initial de l'EP.



Une récidive peut bénéficier d'une seconde ATP qui peut être réalisée, le cas échéant, à l'intérieur de l'EP.

Traitement chirurgical. Voir infra.

Occlusions

Étiologies

Occlusions sur artères initialement saines. Ces occlusions entraînent une nécrose massive du rein par :

- dissection :
  - traumatique accidentelle : lors d'un accident de la voie publique par un mécanisme de décélération ou iatrogène au cours d'un geste d'ATP ou une manœuvre de cathétérisme sur une artère pathologique [2],
  - conséquence d'une dissection aortique avec extension abdominale et atteinte rénale par occlusion artérielle dès son origine ou par propagation de la dissection sur le tronc de l'artère rénale, produisant généralement une sténose à distance de l'ostium [2] ;
- embolie (de par son angulation, l'artère rénale gauche est le plus souvent intéressée) :
  - d'origine cardiaque : valvulopathie mitrale en arythmie complète par fibrillation auriculaire, myxome, thrombus intracardiaque, infarctus du myocarde, troubles du rythme paroxystiques et endocardite [3],
  - d'origine vasculaire : anévrismes aortiques et de l'artère rénale, manœuvres endoluminales [3],
  - de cholestérol : ces embolies répétées peuvent aboutir à une insuffisance rénale (cf. supra) [3]. Les facteurs favorisants sont les lésions athéromateuses à distance, la chirurgie de l'aorte, les artériographies, les ATP et, plus ou moins discutés, les traitements anticoagulants [18]. Le caractère distal de l'obstruction vasculaire limite les possibilités thérapeutiques.



Occlusions sur artères initialement pathologiques. Ces occlusions sont responsables d'une thrombose aiguë par sténose ou dissection in situ.

Elles entraînent une ischémie du rein qui reste vascularisé par un réseau de suppléance artériel périrénal résultant de l'aggravation progressive de la maladie préexistante. Ce sont les formes de meilleur pronostic.

Il peut s'agir d'une thrombose ou d'une dissection spontanée sur une paroi artérielle anormale : athéromateuse, dégénérative, fibrodysplasique, dystrophique héréditaire (maladie de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos), ou en association à certaines neurofibromatoses avec atteinte vasculaire (maladie de Von Recklinghausen, sclérose tubéreuse de Bourneville) ou encore artéritique (artérite syphilitique, panartérite noueuse).

Clinique

Occlusion aiguë. Le tableau clinique variable survient en général chez les hommes d'environ 40 ans, sans antécédent cardiovasculaire ou urinaire lithiasique et peut comprendre une lombalgie aiguë (diagnostic différentiel de colique néphrétique), une hématurie, des nausées–vomissements, un fébricule (infarctus rénal), l'apparition contemporaine d'une HTA avec ou sans souffle abdominal sus-ombilical à l'auscultation, l'anurie étant le fait d'une embolie bilatérale ou sur rein unique [2]. Mais souvent le tableau est incomplet ou trompeur et retarde le diagnostic. Le contexte de survenue est évocateur : traumatisme, accident de la voie publique, cardiopathie emboligène, chirurgie valvulaire [3].

Occlusion athéromateuse. Sa constitution est moins brutale et n'entraîne pas de nécrose rénale donc généralement le tableau clinique est muet avec un diagnostic rétrospectif lors de la dégradation brutale ou rapidement progressive de la fonction rénale chez un patient polyartériel hypertendu [2].

Imagerie

Les examens de première intention sont l'échodoppler de l'artère rénale ou l'angioscanner (ou ARM si contre-indication). L'échodoppler a un rôle déterminant dans un contexte d'urgence, car il oriente très rapidement le diagnostic et permet une réduction des délais de prise en charge.



Traitement

Les meilleurs résultats sont obtenus si la correction est précoce, voire effectuée en urgence dans les quelques heures qui suivent l'occlusion aiguë [19]. En cas d'occlusion athéromateuse, la collatéralité déjà développée permet une recanalisation efficace jusqu'à six jours pour certains [20]. Le traitement peut être réalisé par :

- thrombolyse in situ par des fibrinolytiques par voie intra-artérielle sélective, associés à une héparinothérapie. Les résultats sont excellents en cas d'embole récent, mais sont limités dans leur indication en cas d'HTA sévère, d'affection cérébrovasculaire, de chirurgie récente, d'allergie, de patient très âgé. Ils sont inefficaces en cas de thrombus ancien, de végétation endocardique et d'emboles cholestéroliques ;
- thromboaspiration ;
- recanalisation par EP. Elles sont indiquées d'emblée en cas de sténose ostiale vraie avec plaque(s) aortique(s), sténose post-traumatique ou extension d'une dissection aortique ;
- réimplantation artérielle ou pontage aortorénal (cf. infra).

Anévrismes

Étiologies

Les anévrismes compliquent en général une lésion :

- fibrodysplasique : le plus fréquemment ;
- athéromateuse : souvent associée à des lésions sténosantes ;
- artéritique inflammatoire, dont la maladie de Takayasu ;
- traumatique : par plaie directe ou arrachement médial lors d'un choc par décélération, ou au cours d'une chirurgie rénale partielle ;
- infectieuse comme l'anévrisme mycotique ;
- congénitale isolée ou associée à certaines affections familiales comme la maladie d'Ehlers-Danlos et la neurofibromatose de Von Recklinghausen.



Clinique

Les anévrismes sont rares (0,1 % de la population générale [21]), mais leur incidence s'élève jusqu'à 1 % dans la population de patients hypertendus explorés par artériographie [2]. Ils touchent préférentiellement l'artère rénale droite, surtout chez les femmes [22]. Ils sont généralement asymptomatiques, de découverte fortuite ou lors du bilan d'une HTA rénovasculaire. Ils peuvent tout de même provoquer une hématurie après rupture intracalicielle. En intrarénal, ils sont souvent multiples, fréquemment associés à une malformation artérioveineuse, d'origine traumatique ou congénitale ou entrant dans le cadre d'une collagénose [3].

Leurs formes anatomiques sont de quatre types [3]. Par ordre de fréquence :

- l'anévrisme *sacciforme* siège classiquement sur la bifurcation de l'artère rénale avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans. Son évolution se fait vers la calcification, ce qui réduirait le risque de rupture, bien qu'une calcification partielle fragilise la paroi artérielle. Il est d'origine athéromateuse ou fibrodysplasique ;
- l'anévrisme *fusiforme* est fréquemment associé à une lésion sténosante, il est le plus souvent non calcifié et se présente chez l'adulte jeune ;
- l'anévrisme *disséquant* peut être la conséquence d'une dissection de l'aorte étendue à l'artère rénale ou être localisé strictement à cette dernière. Une altération pariétale fibrodysplasique ou athéromateuse favorise la constitution de la brèche intimale initiatrice. L'expression clinique et le pronostic sont variables selon que la dissection provoque une occlusion totale et brutale de l'artère ou qu'au contraire une « réentrée » permette une vascularisation rénale plus ou moins adéquate ;
- le *faux anévrisme* (cf. infra) est caractérisé par une rupture artérielle partielle et peut survenir après un traumatisme, une intervention vasculaire rénale ou une chirurgie partielle du rein. De taille variable, il peut se révéler sous la forme d'une masse abdominale ou lombaire.

Les anévrismes peuvent se compliquer par [2, 3] :

- une rupture : la fréquence est controversée, l'HTA en augmenterait le risque. La probabilité de rupture semble être moins importante pour les anévrismes artériels rénaux que les viscéraux. Elle dépend de leur taille avec un risque important au-delà de 2 cm [2] ;
- une thrombose artérielle ;
- des embolies distales cruoriques ;
- une HTA secondaire à l'ischémie rénale par embolies distales itératives, compression artérielle, hémodétournement. Elle est plus fréquente dans les formes disséquantes et fusiformes que dans les anévrismes sacciformes ou intrarénaux ;
- une douleur. Le mécanisme est discuté, car il s'agit habituellement de petits anévrismes qui évoluent lentement. Elle est classique dans les formes disséquantes et lors de la rupture intracalicielle, le tableau évoque alors plutôt une crise de colique néphrétique.

Imagerie [2]

On peut voir sur l'ASP ou le scanner non injecté une calcification « curvilinéaire » ou circulaire en projection du hile rénal.

L'aspect de l'anévrisme calcifié à l'échodoppler est celui d'un gros calcul arrondi en situation extrarénale, hilaire ou pédiculaire, sur le trajet de l'artère rénale dont il reproduit les battements pulsatiles. Quand il n'est pas calcifié, il a un aspect d'image arrondie hypoéchogène sur le trajet de l'artère rénale ou d'une branche. En Doppler couleur, la poche anévrismale contient un signal de flux bidirectionnel tourbillonnaire. Cet examen permet d'évaluer le retentissement rénal de l'anévrisme, surtout chez les patients peu échogènes, porteurs d'anévrismes de petite taille, thrombosés donc non circulants ou massivement calcifiés.

L'angioscanner (ou l'ARM si contre-indication) fait le diagnostic et permet la surveillance ultérieure. Il précise le siège, la taille exacte de l'anévrisme, évalue ses parois et la lumière circulante (thrombose complète ou partielle), recherche une complication de nature ischémique en aval (infarctus constitué ou cicatrice postischémique).

Si cette exploration est insuffisante, l'artériographie confirme le diagnostic et permet un traitement direct de l'anévrisme.

Traitement

Indications [21, 23]**.** Les indications sont les suivantes :

- anévrismes symptomatiques ;
- anévrismes de plus de 2 cm de diamètre ;
- anévrismes sur rein unique ;
- anévrismes chez une femme en âge de procréer.

Endovasculaire [2, 24]**.** Le traitement endovasculaire était plutôt rare, souvent réalisé chez des patients fragiles, pour des anévrismes à collet étroit ou de configuration anatomique favorable. Actuellement, ses indications sont en augmentation croissante, d'autant plus que cette technique a une morbidité minime, une durée d'hospitalisation moindre et n'empêche pas une éventuelle réintervention chirurgicale. Elle peut consister en l'exclusion de l'anévrisme par :

- la mise en place d'EP couverte ;
- le largage de coïls en cas d'anévrisme sacciforme simple, à collet étroit [25, 26] ;
- l'association des deux.

L'intérêt de cette intervention est la conservation du lit d'aval et de la lumière artérielle.

On peut aussi réaliser l'occlusion en urgence de l'artère rénale de façon définitive par des coïls en cas de rupture de l'anévrisme et hémorragie cataclysmique.

Le danger du traitement endovasculaire des anévrismes de l'artère rénale est le risque de migration des coïls lors d'une embolisation, et le risque de couverture accidentelle d'une ou de plusieurs branches lors de la mise en place d'EP, surtout si elles sont couvertes.

Chirurgical [21] **(cf. infra).** Le traitement chirurgical peut être conservateur ou non.

Les indications chirurgicales, par opposition aux indications endovasculaires, relèvent des mêmes règles et des mêmes possibilités que dans la maladie sténosante des artères rénales.

Des réparations locales par « anévrismorraphie » avec ou sans angioplastie par patch de fermeture peuvent être envisagées, ainsi que des pontages anatomiques ou extra-anatomiques. Le matériel utilisé sera prothétique ou veineux (saphène) chez l'adulte, artériel (autogreffe hypogastrique) chez l'enfant et l'adulte jeune [27].

Chaque fois que le clampage de l'artère rénale risque de durer plus de 30 minutes, il est recommandé de refroidir le rein, soit in situ par perfusion de Ringer Lactate® à 4 °C, soit ex situ avec un liquide de néphroplégie. Cette dernière technique offre les plus grandes possibilités de réparation du rein, notamment en intrahilaire [21].

Le recours à une néphrectomie devient rarissime, mais elle reste parfois indiquée en cas d'HTA réfractaire, ou d'anévrisme extensif non réparable prenant tout le hile du rein par exemple [21].

Fistule ou malformation artérioveineuse (FAV)

Étiologies

Dans 75 % des cas, elles sont acquises par [4, 28] :

- un mécanisme iatrogène :
  - gestes percutanés tels que biopsie rénale (15 %), endo-urologie, radiologie interventionnelle,
  - chirurgie partielle pour tumorectomie ou plus rarement après néphrectomie totale avec ligature du pédicule en bloc ;
- secondaires à un traumatisme, pénétrant (arme blanche) ou non.

Exceptionnellement, elles sont spontanées (maladie de Rendu-Osler-Weber, périartérite noueuse) ou secondaires à une érosion tumorale ou infectieuse contiguë (anévrisme mycotique rompu dans la veine satellite) [4, 28].

Clinique

L'hématurie, les douleurs lombaires, un souffle lombaire ou abdominal, une HTA sont les signes atypiques les plus souvent retrouvés.

Leur évolution se fait spontanément vers l'occlusion et seulement 4 % persistent après quelques mois.

Les FAV se compliquent rarement, plus souvent en cas de fistules larges et à haut débit qui entraînent une HTA rénovasculaire par phénomène de vol artériel intrarénal segmentaire, une

insuffisance rénale sur rein unique, voire une insuffisance cardiaque congestive par hyperdébit [29].

Imagerie

C'est l'échodoppler de l'artère rénale qui fait le diagnostic initial de FAV et en permet la surveillance après traitement. Il objective une image pseudokystique hypoéchogène intraparenchymateuse avec un artefact périvasculaire en va-et-vient en Doppler couleur au niveau de la communication anormale. Au Doppler pulsé, le spectre est accéléré et désorganisé. Au sein de l'artère afférente, le flux systolique et diastolique est accéléré avec un effondrement de l'index de résistance. La veine efférente est souvent dilatée et contient un flux artérialisé (pulsatile, modulé par chaque systole artérielle) et turbulent. À l'échographie de contraste, on retrouve une extravasation des microbulles dans la graisse périrénale [2].

L'angioscanner confirme le diagnostic par une opacification quasi concomitante de l'artère et de la veine rénales [2].

Traitement

Endovasculaire [30, 31]. Il consiste en une embolisation artérielle de la zone de communication entre l'artère et la veine rénales par des agents d'embolisation proximaux ou distaux, résorbables en trois semaines à trois mois (gélatine) ou non résorbables (microsphères, agents liquides, coïls). En général, on utilise les coïls, car ils permettent une exclusion uniquement de la zone pathologique tout en respectant le lit d'aval. C'est une technique de choix dont les résultats sont meilleurs que ceux de la chirurgie. Dans certains cas, l'utilisation d'EP couvertes peut permettre cette exclusion.

Les indications sont une hématurie récidivante, un débit important de la FAV responsable d'une insuffisance cardiaque ou HTA. Elle est contre-indiquée en cas de trouble de la coagulation ou d'examen cytobactériologique des urines (ECBU) positif (à contrôler systématiquement en préinterventionnel).

Les complications sont essentiellement fonction du volume infarci, avec 8 % de morbidité et 2,5 % de mortalité globale. Elles peuvent être à type de :

- douleur : pendant le geste et jusque 1 à 5 jours après (antalgiques systématiques) ;
- syndrome de postembolisation : nausées, vomissements, fièvre, douleurs abdominales par iléus paralytique pendant quelques jours, associés à une hyperleucocytose et augmentation des lactodéshydrogénases (LDH) ;
- hématurie pendant 24 à 48 heures ;
- infection urinaire ;
- HTA : de quelques heures à un jour ;
- insuffisance rénale ;
- embolisation accidentelle ;
- complications du cathétérisme et de l'injection de produit de contraste.

Chirurgical. Les indications chirurgicales sont très rares, et comprennent la néphrectomie totale ou partielle, la ligature de l'artère rénale ou de ses branches [31].

Faux anévrismes artériels

Les faux anévrismes consistent en une cavité circulante non endothélialisée communiquant avec une artère blessée où l'hémorragie artérielle s'extériorise dans une poche néoformée [32]. Le plus souvent, ils sont confinés au parenchyme rénal, mais peuvent siéger dans le sinus.

Étiologies

Les faux anévrismes peuvent être spontanés (d'origine tumorale [2]), post-traumatiques ou peuvent compliquer :

- un geste rénal percutané (3 % [32]) : biopsie, néphrolithotomie, néphrostomie ;
- une néphrectomie partielle laparoscopique (1,7 % [33]) ;
- une néphrectomie partielle à ciel ouvert (0,43 % [34]).

En effet, un spasme artériel contemporain du geste chirurgical, une ligature en monobloc du pédicule rénal ou encore une tension insuffisante lors de la suture parenchymateuse rénale sont responsables d'une hémostase incomplète du lit de tumorectomie, elle-même à l'origine de la formation d'un faux anévrisme [25, 35].

Cette complication se situe le plus souvent au niveau de la troisième ou quatrième branche de division de l'artère rénale [33] et le diagnostic différentiel peut être une récidive tumorale, une exclusion calicielle ou une simple cicatrice du site de résection [36].

Clinique

Soit le contexte est évocateur avec une hématurie et une extériorisation de sang par un Redon après un geste percutané ou chirurgical rénal, associées à une déglobulisation, soit le faux anévrisme est découvert fortuitement [37].

Les principaux risques évolutifs sont la rupture, responsable d'une hémorragie périrénale, ou une hématurie secondaire par rupture du faux anévrisme dans les cavités rénales. Ces risques augmentent avec la taille et le siège du faux anévrisme (sous-capsulaire, sinusal, intraparenchymateux). Sinon, il peut régresser spontanément.

Imagerie

L'examen de première intention est, là encore, l'échodoppler couleur qui montre une poche pseudokystique parenchymateuse ou sinusale contenant un flux circulant pulsatile artériel d'aspect tourbillonnaire (bidirectionnel). Au niveau de l'artère blessée, il existe un tracé caractéristique en va-et-vient. Le faux anévrisme peut être associé à une FAV, caractérisée par une simple dilatation anévrismale de son versant veineux.



D'emblée ou dans un deuxième temps, l'angioscanner permet d'explorer complètement le rétropéritoine et d'évaluer précisément les troubles de perfusion éventuellement associés.

Traitement

Ses indications sont le risque de rupture en fonction de la taille et l'hématurie récidivante.

Le traitement initial de choix est l'embolisation sélective du faux anévrisme [33] (cf. supra « Traitement des anévrismes » et « Fistule artérioveineuse »).



En cas d'échec de la radiologie interventionnelle, on opte pour un abord chirurgical de la lésion dont la technique tient compte de deux paramètres : la nature mécanique ou septique du faux anévrisme, et sa localisation.

Traitement chirurgical

Indications

Les indications chirurgicales qui perdurent actuellement sont [38] :

- lésion artérioscléreuse ostiale, diffuse, longue, ou multiple de l'artère rénale principale ;
- récidive de sténose après une ou plusieurs ATP avec ou sans EP ;
- échec primaire du traitement endovasculaire, surtout si la sténose est infranchissable par un guide et/ou un ballon d'angioplastie ;
- complications du traitement endovasculaire : rupture de l'artère rénale ou de l'aorte, dissection ou occlusion de l'artère rénale ;
- lésions d'une ou de plusieurs branches de division de l'artère rénale ;
- indication chirurgicale d'une lésion associée : anévrisme de l'aorte, artériopathie occlusive du carrefour aorto-iliaque. Dans ce cas, le recours à une chirurgie concomitante d'une sténose de l'artère rénale est choisi, d'autant plus que le sujet est jeune, qu'il a peu de comorbidités et qu'il n'est pas diabétique ;
- lésion de l'artère rénale sur rein unique : un geste d'ATP est contre-indiqué pour certains, pour d'autres, il peut être réalisé sous couvert d'une possibilité d'intervention chirurgicale en extrême urgence en cas de complication du geste endovasculaire.

Techniques

La chirurgie des artères rénales est caractérisée par une grande diversité des voies d'abord, qui possèdent un dénominateur commun : la profondeur de champ qui rend cette chirurgie difficile [39].

Revascularisation anatomique

C'est l'option chirurgicale à envisager en premier lieu [38]. Ses différentes techniques sont :

- l'endartériectomie isolée de l'artère rénale ;
- la résection–anastomose des lésions ostiales de l'artère rénale peu étendues [38] ;
- les pontages aortorénaux [38].

Le substrat du pontage peut être un greffon saphène ou prothétique, mais, chez le sujet jeune, un greffon artériel est recommandé pour sa durabilité.

Revascularisation extra-anatomique

L'existence de lésions aortiques (athérome, anévrisme, antécédents de chirurgie aortique) ou d'un état général et/ou cardiaque précaire sont des indications de revascularisation extra-anatomique qui peut être le premier temps d'une chirurgie complexe, suivie à distance d'une intervention aorto-iliaque secondaire par exemple. En effet, ces pontages sont intéressants quand l'aorte est inclampable, car trop calcifiée ou quand le clampage risque de ne pas être toléré (cardiopathie) ou encore en cas de récidive. En revanche, une atteinte artérielle des axes viscéraux empêche le recours à cette technique.

On distingue :

- le pontage *hépatorénal droit par voie sous-costale droite*. Le greffon est le plus souvent saphène, mais peut aussi être prothétique ou artériel par anastomose terminoterminale de l'artère gastroduodénale dans l'artère rénale droite au-delà de la lésion [40] ;
- le *pontage splénorénal gauche par voie sous-costale gauche*. L'artère splénique peut le plus souvent être disséquée assez loin pour être liée en distalité tandis que l'extrémité proximale est anastomosée en terminoterminale dans l'artère rénale gauche au-delà de la lésion [41].

Chirurgie ex vivo ou ex situ ou autotransplantation rénale

Son but est de permettre la correction de lésions vasculaires complexes (lésions étendues au-delà de la bifurcation principale et pouvant atteindre les branches secondaires et tertiaires, malformations anévrismales ou artérioveineuses volumineuses ou intraparenchymateuses, anévrismes de l'aorte intéressant l'artère rénale, lésions athéromateuses aortiques importantes ne permettant pas l'abord et le contrôle de l'aorte) dont la réparation risque de durer. Dans ces cas, il est prudent de s'exposer correctement et de s'affranchir du risque d'ischémie rénale. La chirurgie ex vivo impose donc un temps de néphrectomie sans section urétérale, un refroidissement du rein par du soluté néphroplégique, un temps de réparation vasculaire effectué en dehors du corps et enfin un temps de réimplantation en fosse iliaque. L'implantation iliaque est la plus souvent choisie par analogie avec la technique de transplantation rénale, car la technique est plus simple, l'abord extrapéritonéal moins traumatique et permet, si besoin, l'utilisation de l'artère hypogastrique pour la réimplantation [42].

Les revascularisations sans geste vasculaire extrarénal associé donnent de meilleurs résultats. En effet, la mortalité et la morbidité élevées de la chirurgie combinée de l'aorte et des artères rénales ont ouvert la voie aux restaurations en deux temps avec une revascularisation rénale première suivie trois mois plus tard de la restauration aortique, ou bien des interventions hybrides combinant traitement endovasculaire de l'artère rénale et chirurgie aortique à ciel ouvert [42].

Chirurgie d'exérèse

Les chirurgies d'exérèse peuvent être discutées si les lésions ne sont pas corrigibles par une chirurgie de revascularisation ou si le patient est à très haut risque opératoire. Cette technique est de plus en plus supplantée actuellement par une « néphrectomie médicale », le rein étant mis peu à peu hors course grâce aux médicaments de type IEC.

On distingue :

- la *néphrectomie totale* qui peut être imposée par l'échec complet d'une tentative de revascularisation, en cas de lésions non accessibles à la chirurgie ou à l'ATP, en complément d'une néphrectomie partielle inefficace ou compliquée, ou en cas de complication hémorragique d'un infarctus rénal ;
- la *néphrectomie partielle* qui suppose le caractère localisé des lésions à un segment de rein justifiant la sauvegarde du parenchyme sain.

Complications de la chirurgie de l'artère rénale

Le taux de complications varie de 9,1 à 37,9 % [43]. On en distingue deux grands types.

Complications en rapport avec le rein

Le taux de complications au niveau du rein lui-même est de l'ordre de 5 %, avec un recours à la dialyse postopératoire transitoire de 0 à 10,2 %.

Le taux de thrombose postopératoire des pontages est de 5 %, en général dû à un défaut technique (endartériectomie incomplète, effet de cordon de bourse sur l'anastomose, persistance d'un flap intimal, plicature d'un pontage trop long, etc.). À terme, il peut s'agir de l'évolution anévrismale d'un pontage veineux ou de la détérioration de l'axe donneur du pontage (artères hépatique, splénique ou iliaque) [44].

Complications systémiques

Leur risque est de 7,9 % à 30 jours [43]. On retrouve : hémorragie postopératoire, défaillance multiviscérale, sepsis, décompensation respiratoire, pneumopathie, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde.

■ Pathologie de la veine rénale

Thrombose

Étiologies

Adulte

La pathologie de veine rénale peut résulter de plusieurs mécanismes [2] :

- un mécanisme intraluminal :
  - thrombose primitive cruorique compliquant le plus souvent un syndrome néphrotique dans le cadre de glomérulonéphrites extramembraneuses et membranoprolifératives, de tubulopathies toxiques, d'amylose, de lupus, de diabète [45]. Plus rarement, elle peut être la conséquence d'un trouble de l'hémostase (syndrome des antiphospholipides, déficit héréditaire en protéine C ou S) ou d'un traumatisme (iatrogène ou non),
  - envahissement tumoral. Cette atteinte veineuse existe microscopiquement dans 78 % des cas de cancers du rein et macroscopiquement dans 30 %, avec une atteinte de la veine cave inférieure estimée à 5 %, à l'origine d'une dissémination systémique [46],
- un mécanisme extraluminal : secondaire à une compression extrinsèque par une tumeur (ex. : queue du pancréas), une collection (hématome rétropéritonéal), une malposition vasculaire ou un anévrisme de l'artère rénale.

Enfant

La thrombose de la veine rénale est rare, les principales causes étant les néphropathies acquises à la période néonatale lors d'une souffrance fœtale et la déshydratation aiguë chez le nourrisson. Plus tard, le néphroblastome représente une étiologie importante de thrombose, par envahissement néoplasique [3].

Clinique

L'expression clinique et les conséquences sont variables selon le caractère brutal (thrombose complète) ou progressif (thrombose partielle), le cheminement centrifuge ou centripète de la thrombose, le côté lésé, la bilatéralité et l'intégrité ou non de la veine cave inférieure [47]. En effet, l'obstruction progressive permet à des voies de suppléance de s'ouvrir pour peu que la veine cave soit perméable. À gauche, les suppléances existent à l'état physiologique et sont d'emblée efficaces.

Le tableau clinique peut revêtir des formes diverses : infarctus rénal, syndrome néphrotique, syndrome d'hyperpression veineuse rénale (lombalgie, gros rein, hématurie, varicocèle), aggravation de la protéinurie ou de la fonction rénale. La latence clinique est possible, le diagnostic se fait lors de la découverte d'une atrophie rénale [2, 3]. Le risque principal est la migration embolique du thrombus.

Imagerie

L'examen de première intention est l'échodoppler de la veine rénale [2], car il peut donner le diagnostic de certitude. En effet, en cas de thrombose primitive, on objective une absence (complète ou partielle) de signal avec un thrombus échogène endoluminal. En revanche, il n'y a pas d'abolition des flux intrarénaux en raison du développement constant d'un réseau collatéral de suppléance.

Dans tous les cas, un angioscanner (ou ARM si contre-indication) est réalisé en complément pour déterminer précisément l'extension du thrombus avec étude de la veine cave inférieure et gonadique. Les signes directs sont la présence de matériel thrombotique au sein de la veine rénale, hypodense, non rehaussé par le contraste et comblant tout ou partie de la lumière du vaisseau, souvent modérément élargi. Si le thrombus est occlusif, la paroi veineuse est rehaussée en forme d'un fin liseré dense périphérique. Dans le cadre d'un traumatisme du pédicule rénal, la veine rénale apparaît nettement augmentée de volume et ne s'opacifie pas. Les signes indirects sont une néphromégalie, un néphrogramme pâle, un rehaussement retardé de la médullaire, une excrétion calicielle retardée, un œdème de la loge rénale avec épaississement des fascias et des cloisons périrénales et une dilatation des veines collatérales périrénales.

Traitement

Le traitement est essentiellement médical par thrombolyse puis mise en route en urgence d'une anticoagulation curative (héparinothérapie relayée par des antivitamines K) compte tenu du risque de migration embolique important.

La chirurgie est indiquée pour la levée d'une compression mécanique (thrombectomie en peropératoire d'une néphrectomie carcinologique).

Syndrome du casse-noisette [2, 48]

Il s'agit d'une compression extrinsèque de la veine rénale gauche piégée entre l'aorte et l'artère mésentérique supérieure (AMS), empêchant donc le retour veineux rénal et gonadique. On parle de « syndrome du casse-noisette » en cas de manifestations cliniques. À l'inverse, il s'agit seulement du « phénomène casse-noisette » chez les patients asymptomatiques qui sont le plus souvent les enfants. En général, cette affection touche plus particulièrement les femmes, avec deux pics de fréquence à 20 à 30 ans et 50 ans.

Cliniquement, il se caractérise par :

- une hématurie micro- ou macroscopique, voire une anémie. C'est le signe clinique le plus fréquent par rupture des varices périrénales due à la pression veineuse élevée [2] ;
- une protéinurie orthostatique ;
- une douleur abdominale diffuse et/ou du flanc gauche, voire une douleur de colique néphrétique en cas de caillottage de l'uretère ;
- une varicocèle chez 9,5 % des hommes porteurs du syndrome ou des varices pelviennes chez les femmes ;
- une congestion pelvienne par absence de retour veineux responsable de dyspareunies, de dysurie, de dysménorrhée, d'ovaires polykystiques ;
- une asthénie chronique.

Le signe pathognomonique est le caractère positionnel des symptômes. En effet, ils sont aggravés par les changements de position du patient, la position orthostatique prolongée ou une activité physique soutenue. Cela s'explique par la ptôse rénale en position debout qui resserre l'angle entre l'aorte et l'AMS et comprime d'autant plus la veine rénale gauche.

Les étiologies évoquées sont multiples :

- anatomiques : ptôse rénale postérieure, haut débit anormal dans la veine rénale gauche, angle de raccordement anormal de l'AMS à l'aorte, tissu fibrolymphatique sténosant entre l'aorte et l'AMS ;
- compressives : adénopathies para-aortiques, tumeur rétropéritonéale, utérus pendant la grossesse.

Le diagnostic repose sur l'échographie Doppler de la veine rénale gauche (sensibilité 78 %, spécificité 100 %), mais l'examen de choix reste l'angioscanner (ou ARM si contre-indication) qui montre la compression de la veine rénale et la présence de varices périurétérales [2].



Avant 18 ans, le traitement consiste en une simple surveillance pendant deux ans, car, dans 75 % des cas, la résolution complète des symptômes est spontanée. Pour diminuer le taux de protéinurie orthostatique, on peut prescrire des ARA II.

Un geste de décompression de la veine rénale gauche est envisagé en cas d'hématurie macroscopique, de douleur et/ou d'insuffisance rénale sévères ou persistantes au-delà de deux ans.

Ce geste peut être endovasculaire par ATP et mise en place d'une EP au sein de la veine rénale gauche plus ou moins associée à une embolisation de la veine gonadique, sous couvert d'un traitement antiaggrégant.

Des décompressions chirurgicales très variées ont également été tentées : néphropexie et excision des varicosités rénales, transposition de la veine rénale gauche ou de l'AMS, shunt rénocave, bypass de la veine rénale gauche ou de la veine gonadique, autotransplantation, néphrectomie d'hémostase.

Les critères de sélection pour un traitement endovasculaire ou chirurgical ne sont pas encore définis.

Tumeur

Léiomyosarcome

Le léiomyosarcome de la veine rénale est une tumeur exceptionnelle (2 à 6 % des léiomyosarcomes) et doit être différencié du léiomyosarcome rénal primitif et des léiomyosarcomes rétropéritonéaux étendus aux structures voisines [49]. Il se développe à partir de la musculeuse de la média du vaisseau [50] et réalise un tableau de masse rétropéritonéale souvent diagnostiquée tardivement du fait d'une symptomatologie clinique très pauvre. Son évolution est généralement défavorable à moyen terme, le pronostic étant lié au caractère localisé de la tumeur et au risque de récidive locale et à distance.

L'exérèse tumorale limitée est rarement suffisante et la néphrectomie élargie est le plus souvent nécessaire. On y associe éventuellement un geste vasculaire sur la veine cave en cas d'extension par contiguïté avec parfois la nécessité d'utiliser du tissu prothétique pour rétablir la circulation veineuse.

La chirurgie ex vivo reste possible dans ce type de lésion, tout particulièrement lorsqu'une dissection intrasinusale doit être faite avec l'idée de conserver le parenchyme rénal.

La chirurgie laparoscopique reste a priori exceptionnelle, car le volume de ces tumeurs rend la dissection à ciel ouvert le plus souvent nécessaire.

La survie à cinq ans est de l'ordre de 35 % [49].

Léiomyomatose [51]

La léiomyomatose intraveineuse est une tumeur bénigne extrêmement rare, d'origine utérine, richement vascularisée et caractérisée par la croissance de tissu musculaire lisse dans la lumière veineuse [52]. Cette extension intraveineuse peut se faire par contiguïté des veines utérines ou ovariennes vers l'axe iliocave et atteindre exceptionnellement les cavités cardiaques droites. La découverte de récepteurs à l'œstradiol et à la progestérone dans le cytoplasme de cette tumeur a permis de développer l'hypothèse d'une hormonodépendance [53].

Elle touche le plus souvent les femmes de 40 à 60 ans, multipares, souvent avec un antécédent d'hystérectomie pour fibrome utérin. Dans sa localisation abdominale, cette lésion est en général asymptomatique ou donne des signes cliniques à type de douleurs abdominopelviennes, de ménométrorragies. La localisation intracardiaque peut être asymptomatique, mais, le plus souvent, elle donne des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite ou des syncopes [54]. L'extension tumorale à la veine rénale gauche se fait presque toujours par l'intermédiaire de la veine ovarienne gauche.

L'échographie abdominopelvienne visualise le thrombus au niveau de la veine cave inférieure et de la veine rénale et permet l'étude de la tumeur utérine primitive. À l'étage cardiaque, l'échographie établit le diagnostic de masse intra-auriculaire. L'angioscanner et l'ARM permettent de préciser la nature du

thrombus et, avec les coupes sagittales, l'étude de l'étendue en hauteur du thrombus cave.

Le traitement est essentiellement chirurgical et consiste en l'ablation la plus complète possible du thrombus [55], au cours d'un geste qui associe parfois une circulation extracorporelle en cas d'extension cardiaque. Si celle-ci n'a pas été réalisée antérieurement, une hystérectomie associée à une annexectomie bilatérale est préconisée par la majorité des auteurs.

Des cas de décès liés à la léiomyomatose intraveineuse ont été décrits [55]. D'autre part, on a vu des cas de récidive de cette tumeur dix ans après un geste d'exérèse initial, à partir de foyers résiduels [56].

Anévrisme de la veine rénale

C'est une entité très rare : une revue de la littérature en 2009 a dénombré six cas publiés chez cinq hommes et une femme, âgés de 33 à 73 ans, localisés à gauche dans quatre cas, et mesurant de 4 à 5,5 cm de diamètre. Trois patients se plaignaient de douleurs abdominales et ont été opérés par résection de l'anévrisme puis reconstruction de la veine rénale dans deux cas, et par néphrectomie dans un cas [57].

■ Conclusion

Les moyens diagnostiques et thérapeutiques ont beaucoup évolué depuis plusieurs années, avec l'apparition de nouvelles techniques de revascularisation artérielle endovasculaire telle que l'angioplastie transluminale percutanée, plus ou moins complétée par une endoprothèse. C'est actuellement le traitement de choix de la sténose de l'artère rénale ou d'une occlusion aiguë, voire d'un anévrisme ou d'une fistule artérioveineuse. Ces lésions peuvent être également exclues par largage in situ de coïls (embolisation). L'intérêt majeur de ces traitements endovasculaires est une morbidité moindre liée aux gestes percutanés. Néanmoins, en cas de complication ou d'échec de ces interventions endovasculaires, ou d'emblée pour des lésions artérielles plus complexes, la chirurgie vasculaire reste indiquée. En fonction de la gravité des lésions et la durée de leur réparation, la revascularisation peut être anatomique, extra-anatomique ou réalisée par chirurgie ex situ avec refroidissement du parenchyme rénal ; le but étant d'éviter au maximum la chirurgie d'exérèse définitive.



■ Références

[1] Rossignol P, La Batida Alanore A, Roueff S. Management of atherosclerotic renal artery stenoses. *J Mal Vasc* 2002;**27**:7–11.
[2] Helenon O. *Imagerie de l'appareil génito-urinaire*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2005.
[3] Cormier L, Mangin P, Pinelli G, Hubert J, Claudon M. Pathologie de l'artère et la veine rénales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Néphrologie-Urologie, 18-120-A-10, 1994.
[4] Constantina C, Kalra PA. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;**52**:184–95.
[5] Vidt G. The diagnosis of renovascular hypertension: a clinician's viewpoint. *Am J Hyper* 1991;**4**(Suppl.):663S–8S.
[6] Novick AC. Atherosclerotic renovascular disease. *J Urol* 1981;**126**:567–73.
[7] Rocha-Singh KJ, Eisenhauer AC, Textor SC. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II: intervention for renal artery disease. *Circulation* 2008;**118**:2873–8.
[8] Harrison EG, McCormak LJ. Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc* 1971;**46**:161–7.
[9] Priollet P, Blanchard B, Mourad JJ. Treatment of radiation-induced renal artery stenosis: reconstructive surgery or angioplasty? *J Vasc Surg* 1992;**16**:489–90.
[10] Camilleri JP, Buneval P. Artériopathies inflammatoires de l'aorte et des gros troncs. In: *Les maladies de la paroi artérielle*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1987. p. 426–31.
[11] Grad E, Rance CP. Bilateral renal artery stenosis in association with neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease): report of two cases. *J Pediatr* 1972;**80**:804.
[12] Helenon O, Melki P, El Rody F. Color Doppler US of renovascular disease in native kidneys. Author's response. *Radiographics* 1995;**15**:858–65.
[13] Napoli V, Pinto S, Bargellini I. Duplex ultrasound study of the renal arteries before and after renal artery stenting. *Eur Radiol* 2002;**12**:796–803.
[14] Gruntzig A, Vetter W, Meter B. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal artery stenosis. *Lancet* 1978;**1**:801–2.
[15] Sacks D, Rundback JH, Martin LG. Renal angioplasty/stent placemant and hypertension in the year 2000. *J Vasc Interv Radiol* 2000;**11**:949–53.
[16] Hennequin LM, Joffre FG, Rousseau HP. Renal artery stent placement: long-term results with the wallstent endoprothesis. *Radiology* 1994;**191**:713–9.
[17] Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A metaanalysis. *Radiology* 2000;**216**:78–85.
[18] Meyrier A, Bucher P, Moretti Jl, Ancri D, Rainfray M, Simon P. *Les insuffisances rénales d'origine athéromateuse. Séminaires d'uro-néphrologie. Pitié-Salpêtrière. 16e série*. Paris: Masson; 1990. p. 31–6.
[19] Mesna L, Delahousse M, Raynaud A. Delayed angioplasty after renal thrombosis. *Am J Kidney Dis* 2003;**41**:E9–12.
[20] Ouriel K, Andrus CH, Ricotta JJ, De Weese JA, Green RM. Acute renal artery occlusion: when is revascularization justified? *J Vasc Surg* 1987;**5**:348–55.
[21] Eskandari MK, Resnick SA. Aneurysms of the renal artery. *Semin Vasc Surg* 2005;**18**:202–8.
[22] Lumsden AB, Salam TA, Walton KG. Renal artery aneurysm: a report of 28 cases. *Cardiovasc Surg* 1996;**4**:185–9.
[23] Henke PK, Cardneau JD, Welling TH, Upchurch GR. Renal artery aneurysms: a 35-year clinical experience with 252 aneurysms in 168 patients. *Ann Surg* 2001;**234**:454–62 [discussion 462–3].
[24] Zorn KC, Starks CL, Gofrit ON, Orvieto MA, Shalhav AL. Embolization of renal-artery pseudoaneurysm after laparoscopic partial nephrectomy for angiomyolipoma: case report and literature review. *J Endourol* 2007;**21**:763–8.
[25] Bruce M, Kuan YM. Endoluminal stent-graft repair of a renal artery aneurysm. *J Endovasc Ther* 2002;**9**:359–62.
[26] Klein GE, Szolar DH, Breinl E. Endovascular treatment of renal artery aneurysms with conventional non-detachable microcoils and Guglielmi detachable coils. *Br J Urol* 1997;**79**:852–60.
[27] Pfeiffer T, Reiher L, Grabitz K. Reconstruction for renal artery aneurysm: operative techniques and long-term results. *J Vasc Surg* 2003;**37**:293–300.
[28] Akiyama T, Samma F, Fujimoto K. Renal arteriovenous fistula developing after tumor enucleation using a microwave tissue coagulator. *Int J Urol* 2001;**8**:568–71.
[29] Barkhausen J, Verhagen R, Muller RD. Successful interventional treatment of renal insufficiency caused by renal artery pseudoanevrysm with concomitant arteriovenous fistula. *Nephron* 2000;**85**:351–3.
[30] Cura M, Elmerhi F, Suri R, Bugnone A, Dalsaso T. Vascular malformations and arteriovenous fistulas of the kidney. *Acta Radiol* 2010;**51**:144–9.
[31] Loffroy R, Guiu B, Lambert A, Mousson C. Management of post-biopsy renal allograft arteriovenous fistulas with selective arterial embolization: immediate and long-term outcomes. *Clin Radiol* 2008;**63**:657–65.
[32] Duprey A, Favre JP, Barral X. Faux-anévrysmes postangioplastie de l'artère rénale : revue de la littérature à propos d'un cas. *Ann Vasc Surg* 2009;**23**:258.
[33] Singh D, Gill IS. Renal artery pseudoaneurysm following laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2005;**174**:2256.
[34] Albani JM, Novick AC. Renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy: three case reports and a literature review. *Urology* 2003;**62**:227.
[35] Loffroy R, Abualsaud B, Delgal A. Role of percutaneous arterial embolisation in renal pathology. *Prog Urol* 2010;**20**:161–71.
[36] Gupta AD, Semins MJ, Marx JK, Pavlovich CP. Renal artery pseudoaneurysm after partial nephrectomy. *J Urol* 2010;**183**:2390–1.
[37] Brown JJ, Davies DL, Morton JJ. Mechanism of renal hypertension. *Lancet* 1976;**1**:1219–21.
[38] Calligaro K. *Renal artery revascularization*. London: Blackwell; 2004.
[39] Ricco JB. *Voies d'abord de l'artère rénale. Chirurgie des artères rénales*. Villeurbanne: AERCV; 1993.

[40] Libertino JA, Zinman L, Breslin DJ, Swinton Jr NW. Hepatorenal artery bypass in the management of renovascular hypertension. *J Urol* 1976;**115**:369–72.
[41] Abelson DS, Haimovici H, Hurwitt ES, Seidenberg B. Splenorenal arterial anastomoses. *Circulation* 1956;**14**:532–9.
[42] Crutchley TA, Pearce JD, Craven TE, Edwards MS, Dean RH, Hansen KJ. Branch renal artery repair with cold perfusion protection. *J Vasc Surg* 2007;**46**:405–12 [discussion 412].
[43] Cardneau J. Complications in modern renal revascularization. In: Towne J, editor. *Complications in vascular surgery*. New York: Marcel Dekker; 2004.
[44] Lawrie GM, Morris Jr GC, Gleaser DH, De Bakey ME. Renovascular reconstruction: factors affecting long-term prognosis in 919 patients followed up to 31 years. *Am J Cardiol* 1989;**63**:1085–92.
[45] Presne C. Hypertension associée aux sténoses de l'artère rénale et aux atteintes rénales parenchymateuses. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-301-E-10, 2006.
[46] Garnick MB, Richie JP. Renal neoplasia. In: Brenner BM, Rector Jr FC, editors. *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 1808–29.
[47] Cinqualbre J, Wolff JL, Debre B. Pathologie de l'artère et de la veine rénales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-120 A-10, 1982, 16p.
[48] Kurklinsky AK. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc* 2010;**85**:552–9.
[49] Soulie M, Connan L, Escourrou G. Le léiomyosarcome de la veine rénale. *Prog Urol* 2001;**11**:502–6.
[50] Tasu JP, Rouquier J. Imagerie de l'anatomie normale, des variantes anatomiques et des pathologies de la veine cave inférieure. *Feuill Radiol* 1999;**39**.
[51] Fauchery A, Michel F, Rat P. Léiomyomatose isolée d'une veine rénale droite associée à un myélolipome hépatique : problèmes diagnostiques et thérapeutiques. *Prog Urol* 1998;**8**:398–403.
[52] Norris HJ, Parmley T. Mesenchymal tumors of the uterus. Intravenous leiomyomatosis. A clinical and pathological study of 14 cases. *Cancer* 1975;**36**:2164–78.
[53] Tierney W, Ehrlich C, Bailey G. Intravenous leiomyomatosis fo the uterus with extension into the heart. *Am J Med* 1980;**69**: 471–5.
[54] Roman DA, Mirchandani H. Intravenous leiomyoma with intracardiac extension causing sudden death. *Arch Pathol Lab Med* 1987;**111**:1176–8.
[55] Podolsky LA, Jacobs LE, Ioli A. TEE in the diagnosis of intravenous leiomyomatosis extending into the right atrium. *Am Heart J* 1993;**125**:1462–4.
[56] Canzonieri V, d'Amore ES, Bartoloni G. Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Arch* 1994;**425**:541–5.
[57] Sfyroeras GS, Antoniou GA, Drakou AA, Karathanos C, Giannoukas AD. Visceral venous aneurysms: clinical presentation, natural history and their management: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**38**:498–505.

A. Delgal, Praticien hospitalier (anne.delgal@ch-beaune.fr).
Service de chirurgie urologique, Centre hospitalier Philippe-Le-Bon, avenue Guigone-de-Salins, 21200 Beaune, France.

L. Cormier, Professeur des Universités.
Service de chirurgie urologique et andrologique, CHU Bocage central, 14, rue Gaffarel, 21000 Dijon, France.

E. Steinmetz, Professeur des Universités.
Service de chirurgie cardiaque et vasculaire, CHU Bocage central, 14, rue Gaffarel, 21000 Dijon, France.

R. Loffroy, Praticien hospitalier.
Service de radiologie, CHU Bocage Central, 14, rue Gaffarel, 21000 Dijon, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Delgal A, Cormier L, Steinmetz E, Loffroy R. Pathologie de l'artère et de la veine rénale. EMC - Urologie 2013;6(1):1-11 [Article 18-120-A-10].



Malformations congénitales du rein

N. Kalfa, C. Veyrac, C. Dubois, D. Morin, C. Lopez, M. Averous

Les malformations congénitales du rein sont connues et décrites depuis de nombreuses années. Cependant, l'approche et la prise en charge de ces malformations ont été récemment modifiées par les progrès du diagnostic anténatal, de la radiologie, de l'imagerie fonctionnelle et de la biologie moléculaire. Après un rappel succinct de l'embryologie conventionnelle et moléculaire du rein, les aspects diagnostiques et thérapeutiques récents des anomalies de nombres de reins (agénésie rénale unilatérale et bilatérale, rein surnuméraire), des anomalies de migration (ectopie rénale simple, céphalique, thoracique), des anomalies de formes et de fusion (ectopie rénale croisée, rein en fer-à-cheval) et des anomalies de rotation sont exposés. À côté de ces malformations anatomiques macroscopiques, les anomalies structurales comprennent l'hypoplasie et/ou la dysplasie rénale, mais aussi les maladies kystiques du parenchyme rénal. Ces anomalies structurales peuvent survenir de façon isolée ou dans le cadre de syndromes (syndrome rein-colobome, syndrome branchio-oto-rénal, syndrome anomalies rénales-diabète). Des anomalies de la vascularisation rénale sont également décrites (vaisseaux aberrants et fistules congénitales artérioveineuses). Enfin, les variations du système collecteur comprennent les diverticules caliciels, les calices extrarénaux, les hydrocalices et les reins unipapillaires. Les plus sévères de ces malformations peuvent bénéficier d'un diagnostic anténatal qui comprend l'échographie anténatale et la biologie des urines fœtale et du sang fœtal.

Mots clés : Rein ; Malformation congénitale ; Agénésie rénale ; Ectopie rénale ; Rein en fer-à-cheval ; Malrotation rénale ; Dysplasie rénale ; Vascularisation rénale

Plan

Introduction

Les malformations congénitales du rein sont connues et décrites depuis de nombreuses années, comme en témoignent les traités d'embryologie décrivant chez l'animal et chez l'homme l'organogenèse du rein. Cependant, l'approche et la prise en charge de ces malformations ont été récemment modifiées par les progrès du diagnostic anténatal, de la radiologie, de l'imagerie fonctionnelle et de la biologie moléculaire. Ainsi, le polymorphisme de l'imagerie s'accorde souvent avec le polymorphisme anatomoclinique : le diagnostic positif exact peut être délicat, les diagnostics différentiels ne sont pas rares et la conduite à tenir, en évolution constante, est rarement univoque.

C'est dire que cette approche moderne justifie de replacer les malformations congénitales du rein dans leur contexte actuel de dépistage, de diagnostic, de traitement et de pronostic. Il est proposé, après avoir décrit les bases embryologiques du rein, de décrire les différents types de malformations congénitales du rein (de la structure, du parenchyme, du système excréteur, de sa vascularisation) et d'en préciser le diagnostic anténatal.

Embryologie rénale

L'embryologie rénale est un préalable nécessaire à la description des anomalies congénitales du rein, des malformations qui leur sont associées et à la compréhension des variations anatomiques fréquentes de cet organe. À l'embryologie classique et descriptive s'est ajoutée plus récemment une somme considérable de connaissances moléculaires et génétiques. L'embryologie du haut-appareil urinaire seulement est ici privilégiée, bien qu'elle ne soit qu'artificiellement dissociable de celle du bas-appareil. Par ailleurs, les embryologies descriptive et moléculaire ont été distinguées dans un souci de clarté.

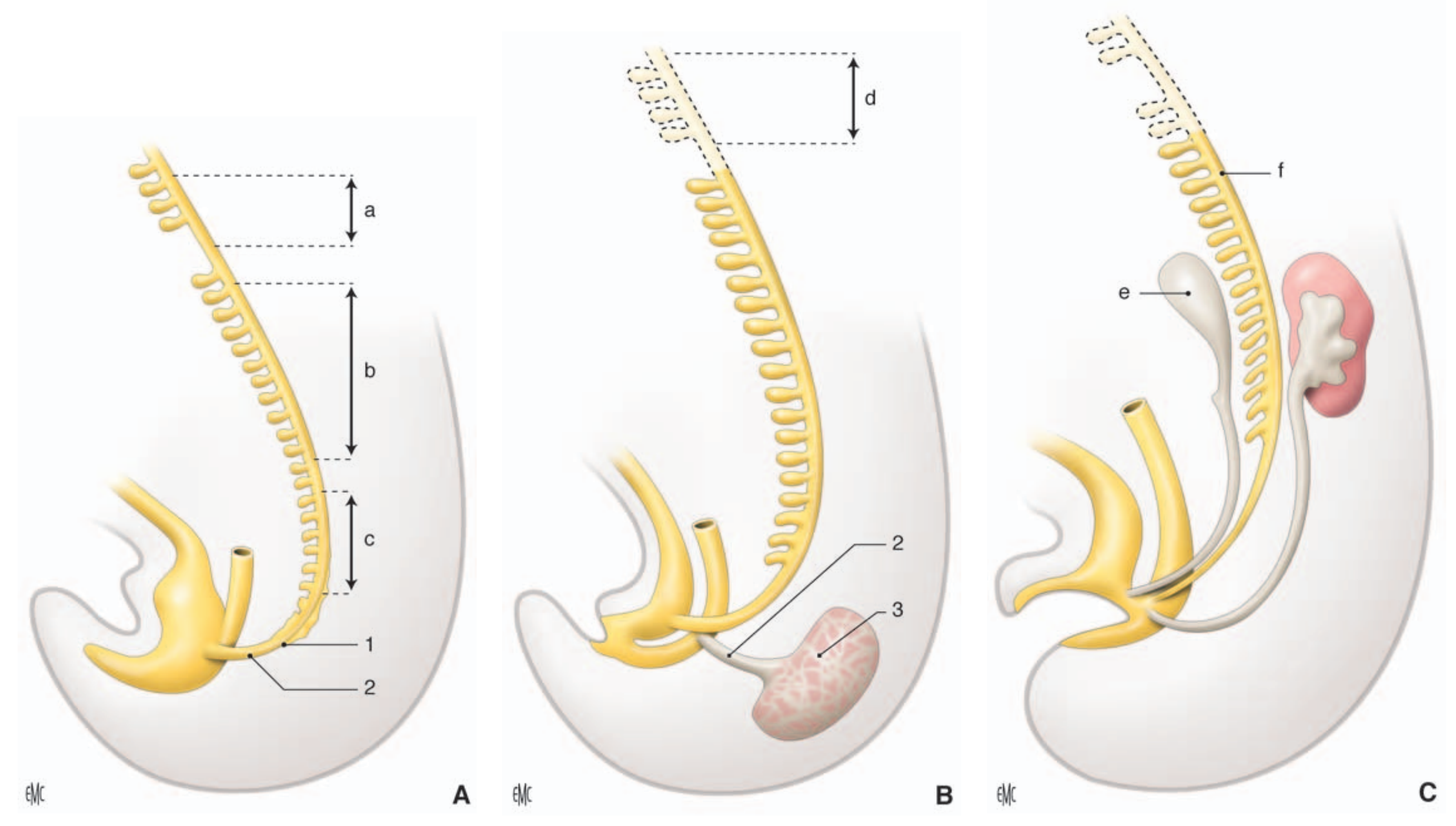


Figure 1. Développement de l'appareil urinaire : pronéphros, mésonéphros et métanéphros (d'après [1]). 1. Canal de Wolff ; 2. bourgeon urétéral ; 3. blastème métanéphrogène. a. Pronéphros ; b. tubes du mésonéphros ; c. tissu mésonéphrotique indifférencié ; d. pronéphros dégénéré ; e. gonade indifférenciée ; f. mésonéphros en voie de dégénération.
A. 4e semaine.
B. 6e semaine.
C. 8e semaine.

Embryologie descriptive

Le rein des mammifères se développe à partir de trois structures embryonnaires se succédant dans le temps et l'espace : le pronéphros, le mésonéphros et le métanéphros. De ces trois éléments dérivant du mésoderme intermédiaire, seul le métanéphros persiste et donne à terme le rein définitif (Fig. 1).

Pronéphros

Dès la troisième semaine, à partir du mésoblaste intermédiaire, s'individualise le cordon néphrogène. Au niveau cervical, ce cordon est des plus rudimentaires et correspond au pronéphros présent chez certaines espèces « inférieures ». Il se développe en cinq à sept segments appariés dans la future région cervicale et thoracique. Le développement des tubules pronéphrotiques débute dans la partie crâniale du cordon néphrogène et progresse en caudal. Chez l'homme, le pronéphros n'est pas fonctionnel et subit une involution totale au début de la cinquième semaine ; l'embryon mesure alors de 2 mm à 3,5 mm.

Mésonéphros

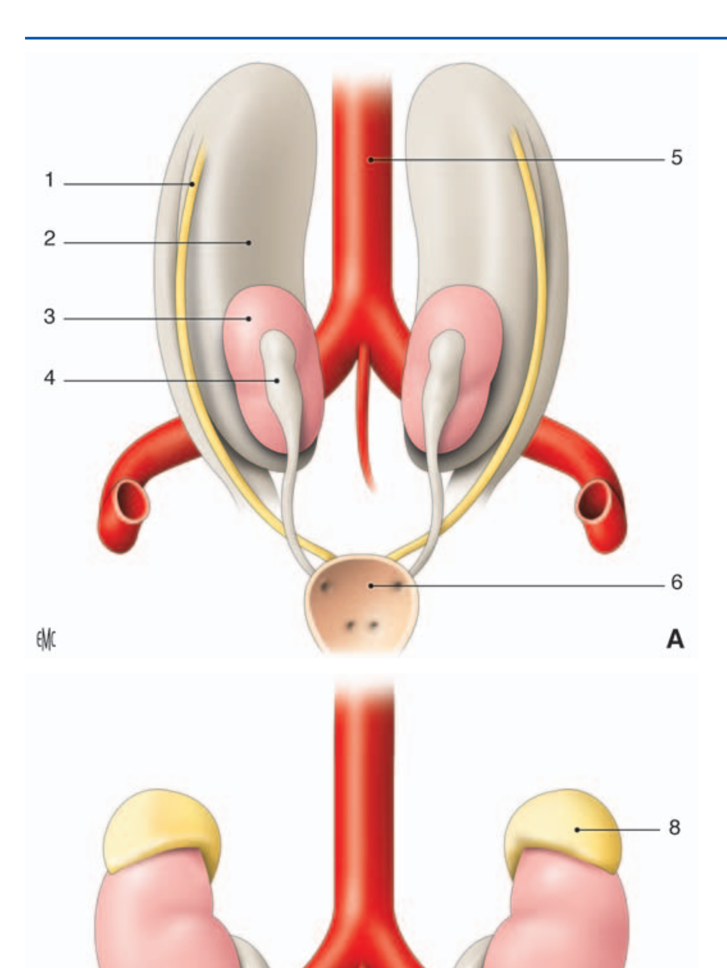
Aux alentours du 24e jour de grossesse, au niveau dorsolatéral, le cordon néphrogène se métamérise et forme le mésonéphros, ou corps de Wolff. Dès lors, apparaissent des vésicules néphrotiques, dont certaines s'allongent en véritables tubules. Le tubule le plus crânial descend parallèlement au mésonéphros pour former le canal de Wolff, qui va se jeter dans le cloaque (28e jour) et constituer une partie limitée de la face postérieure de la vessie.

Les autres vésicules mésonéphrotiques situées sur le bord médial des cordons néphrogéniques se différencient elles aussi progressivement en tubules mésonéphrotiques (40-42 paires). Leur extrémité interne s'organise en glomérules primitifs à partir de leur rencontre avec les éléments vasculaires issus de l'aorte primitive. Le mésonéphros atteint son développement complet à 37 jours. L'« urine » mésonéphrotique passe alors dans la cavité allantoïdienne. Mais le mésonéphros va subir une involution en deux périodes [2] :

- la première survient avant que l'organe n'ait atteint sa pleine fonction et à la fin de la vie embryonnaire proprement dite, c'est-à-dire à la fin de la huitième semaine après l'ovulation ;
- la seconde commence avec la différenciation du fœtus :
  - chez le garçon, quelques tubes mésonéphrotiques persistent et sont captés par la gonade pour former les canaux efférents entre testicule et épididyme ; le canal de Wolff donne quant à lui naissance à la voie génitale profonde : épididyme, canal déférent et vésicules séminales ;
  - chez la fille, les tubes mésonéphrotiques et le canal de Wolff disparaissent et ne laissent que des structures non fonctionnelles, appelées époophoron et paraophoron ;
  - dans les deux sexes, de la portion caudale du canal de Wolff naît le bourgeon urétéral qui se dirige vers le blastème métanéphrogène.

Métanephros

Constitué par un tissu blastémateux, le métanéphros se situe dans la région présacrée et est à l'origine de l'appareil urinaire définitif. Encore bien à distance de la future vessie, le bourgeon urétéral naît de la partie caudale du canal de Wolff. Il se divise en haut et en arrière vers le blastème métanéphrogène. Au fur et à mesure de sa pénétration dans le blastème métanéphrogène et de sa division, le bourgeon urétéral induit la formation



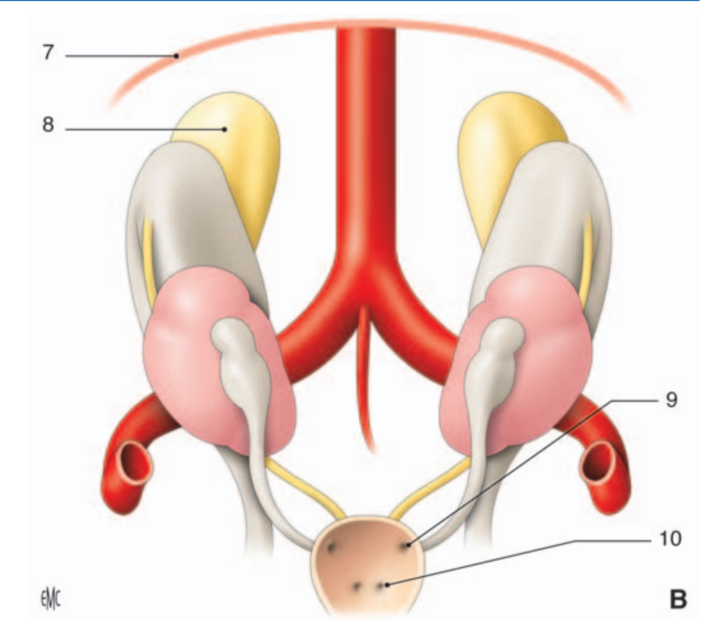


Figure 2. Ascension et rotation du rein. 1. Canal de Wolff ; 2. corps de Wolff ; 3. rein ; 4. uretère ; 5. aorte ; 6. vessie ; 7. diaphragme ; 8. glande surrénale ; 9. orifices urétéraux ; 10. orifices des canaux de Wolff ; 11. gonade ; 12. canal de Müller ; 13. tubercule müllerien.
A. 12 mm.
B. 18 mm.
C. 44e jour de développement embryonnaire.

d'unités évoluant progressivement vers le néphron définitif. Ainsi, alors que le bourgeon urétéral se divise, chacun de ses sommets est surmonté par une condensation de blastème métanéphrogène se différenciant en tissu rénal.

Ce mécanisme de différenciation se fait par induction réciproque des deux structures. Le blastème métanephrogène induit la division du bourgeon urétéral qui, en retour, permet l'apparition de structures épithéliales et mésenchymateuses dans le métanéphros. Ainsi, les néphrons normaux ne sont jamais formés s'ils ne subissent pas ces phénomènes d'induction par un bourgeon urétéral normal. De plus, la formation et le développement du bourgeon urétéral lui-même dépendent d'une interaction chimique propre entre le canal de Wolff et l'endoderme de la membrane cloacale.

Ainsi, le néphron, constitué du glomérule, du tubule proximal, de l'anse de Henlé et du tubule distal, provient du métanéphros. Le système collecteur, constitué du tube collecteur, des calices, du pelvis et de l'uretère, dérive du bourgeon uretéral. La première véritable sécrétion d'urine fœtale d'origine métanéphronique apparaît dès la neuvième semaine [3]. Le capital néphronique est atteint vers le huitième-neuvième mois et évalué à terme à 1,2 million de néphrons. La néphrogénèse est donc terminée à la naissance, mais la maturation rénale se poursuit en période postnatale.

Système collecteur supérieur

La division dichotomique asymétrique du bourgeon uretéral détermine l'organisation pyélocalicielle définitive et les lobules rénaux. Les premières divisions du bourgeon donnent naissance au pyélon, aux calices majeurs et mineurs, les suivants aux tubes collecteurs. À la fin de la sixième semaine, le bourgeon uretéral s'est divisé au moins quatre fois, produisant 16 branches. Ces divisions fusionnent pour former deux à quatre calices majeurs. Au cours de la septième semaine les quatre générations suivantes de divisions fusionnent également pour s'organiser en calices mineurs. Ainsi, à la 32e semaine et après 11 nouvelles divisions, un à trois millions de branches forment les tubes collecteurs.

Ascension et rotation du rein fœtal

Le métanéphros se situe originellement au niveau des premières pièces sacrées. Mais chez l'embryon de 8 mm à 9 mm (37e jour), commence une ascension vers la région crâniale en raison du développement différentiel des régions lombaires et sacrées de l'embryon (Fig. 2, 3). Cette migration débute à la sixième semaine et se poursuit jusqu'à la neuvième semaine. Elle s'effectue au travers d'un véritable carcan représenté par les

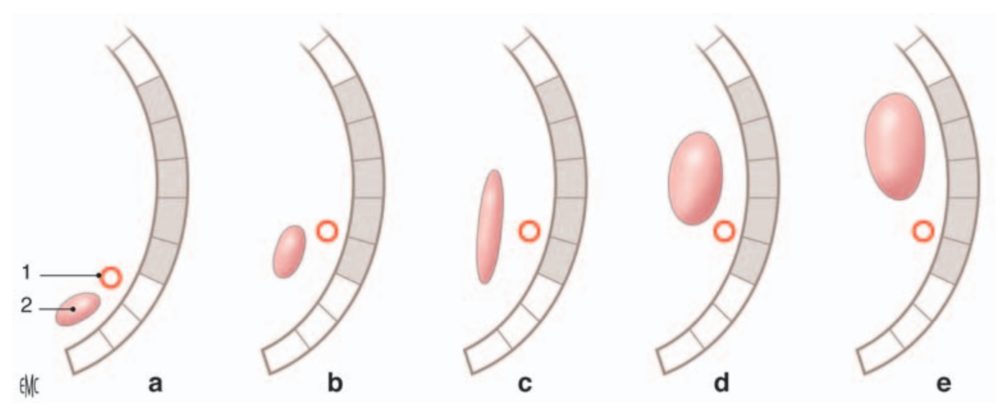


Figure 3. Ascension du rein par rapport à la colonne vertébrale et à l'artère ombilicale. a. 7 mm ; b. 10 mm ; c. 11 mm ; d. 18 mm ; e. 25 mm. 1. Artère ombilicale ; 2. rein.

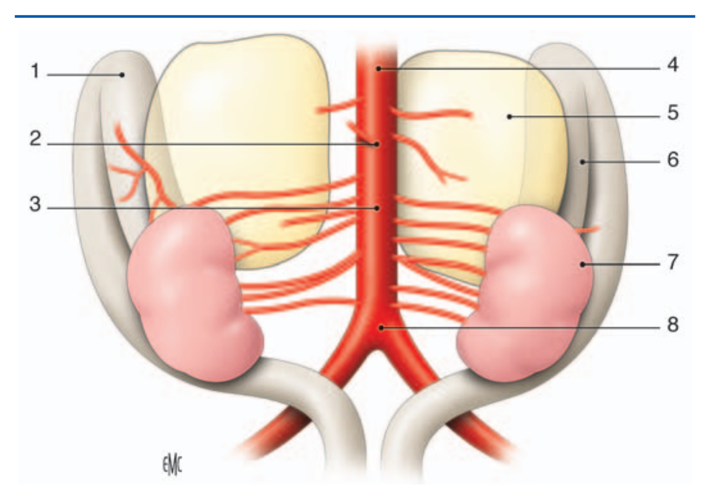


Figure 4. Réseau des artères mésonéphrotiques chez l'embryon de 20 mm irriguant à ce stade les glandes surrénales, les gonades et le rein. 1. Mésonéphros ; 2. artères cœliaques ; 3. artère mésentérique supérieure ; 4. aorte ; 5. glande surrénale ; 6. gonades ; 7. métanéphros ; 8. artère mésentérique inférieure.

deux artères ombilicales. Lors de cette traversée, les pôles supérieurs des deux reins convergent avant de diverger une fois le goulet ombilical franchi.

Vers le 41e jour, les pôles supérieurs des reins ont atteint les premiers segments lombaires. Au 44e jour, les pôles entrent en contact pour la première fois avec les surrénales. Dans leur ascension, chaque rein subit un mouvement de rotation. L'orientation primitivement antérieure du bassinet se modifie à la faveur d'un mouvement amenant le bassinet en dedans et le parenchyme rénal en dehors.

De nombreuses perturbations intéressent ces phénomènes d'ascension ou de rotation des reins et sont à l'origine des ectopies rénales par défaut de migration ou des fusions par proximité d'éléments métanéphrogènes durant la différenciation. Ce dernier phénomène est responsable de la formation de rein en fer-à-cheval en avant de la face ventrale de l'aorte qui, au cours de l'ascension, se retrouve piégée par l'artère mésentérique inférieure.

Vascularisation rénale (Fig. 4)

Les artères mésonéphrotiques, estimées à une trentaine de branches, issues de l'aorte, involuent en majorité au cours de la migration crâniale du rein fœtal. Cependant, certaines persistent et conservent à terme une destinée rénale, surrénalienne et gonadique.

Lors de l'ascension du métanéphros, les vaisseaux définitifs se connectent progressivement avec les artères mésonéphrotiques les plus récentes et les plus crâniales. On dit alors des reins qu'ils remontent l'échelle mésonéphrotique. Très riche au départ, le réseau se simplifie, mais ce phénomène explique la variabilité de l'origine et du nombre des vaisseaux assurant la vascularisation définitive du rein : artères ectopiques, surnuméraires, polaires.

Embryologie moléculaire

Les interactions réciproques entre le bourgeon urétéral et le blastème métanéphrogène permettent la survie, la prolifération et la différenciation du blastème métanéphrogène, d'une part, et la poursuite de la croissance et de la division du bourgeon urétéral, d'autre part. Ce développement rénal résulte d'une cascade d'évènements liés à l'activation progressive de nombreux gènes codant pour des facteurs de transcription, des facteurs de croissance, des protéines de la matrice extracellulaire ou encore des molécules d'adhérences [4].

L'analyse des anomalies du développement du rein chez l'homme et dans des modèles animaux ont permis de mieux comprendre les données constatées en pathologie humaine en déterminant, parmi les 2 000 gènes et protéines recensés dans la *kidney developement database*, ceux qui sont concernés dans les maladies humaines les plus fréquentes. Il est important de noter qu'une anomalie dans un gène peut avoir des conséquences phénotypiques très variables d'un sujet à l'autre en termes de troubles du développement rénal et de l'appareil urinaire et, qu'inversement, des anomalies de gènes différents peuvent avoir des conséquences phénotypiques identiques.

Schématiquement, la néphrogénèse peut être divisée en quatre processus successifs et interdépendants [5] : l'induction du bourgeon urétéral, la division du bourgeon urétéral et la formation du système excréteur, la formation des néphrons, la génèse du glomérule. Précocement, les gènes exprimés dans le territoire néphrogène sont les gènes codant pour les facteurs de transcription LIM1 et PAX2, tous deux nécessaires pour permettre la formation du tube mésonéphrotique, d'où naît le bourgeon urétéral. Au-delà, les principaux gènes qui ont pu être identifiés sont :

- au stade d'induction du bourgeon urétéral, les gènes *WT1, EYA-1, GDNF, PAX2, RET, laminin α5, KALL-1, HOXA11/D11*, etc. ;
- au stade de division du bourgeon urétéral et de formation du système excréteur, les gènes *EMX2*, *BF2*, *FGF-2*, *TGF-α*, *EGF-R*, *HGF*, *GDNF*, *FGF-7*, *TCF2*, etc. ;
- au stade de formation des néphrons, les gènes *WNT4*, *Integrin* α_8, *GDNF*, *BMP7*, *BF2*, etc. ;
- au stade de génèse des glomérules, les gènes *LMX1b*, *nephrin*, *CD2-AP*, *laminin β2*, *WT1*, *PDFGB*, *PDGFB-R*, etc. ;
- après le stade de néphrogénèse, les gènes *ADAMTS-1, ACE*.

En pathologie humaine les principaux syndromes cliniques correspondants aux anomalies des gènes en cause et qui ont été identifiés à ce jour sont [6]:

- le syndrome de Kallman de Morsier (*KALL-1*) ;
- le syndrome rein-colobome (*PAX2*) ;
- le syndrome branchio-oto-rénal (*EYA-1*) ;
- le syndrome MODY-5 avec atteinte rénale (*TCF2*) ;

- le syndrome de Denys-Drash (*WT1*) ;
- le syndrome de Nail-Patella (*LMX1–β*) ;
- le syndrome de Townes-Brocks (*SALL1*).

Dans les formes non syndromiques, ces malformations peuvent survenir avec un certain degré d'histoire familiale. Ainsi, le risque relatif de récurrence d'une agénésie rénale uni- ou bilatérale est estimé à 4 % à 9 % et, dans les formes familiales suggèrent une transmission autosomique dominante ou récessive [7, 8].

Ces données permettent une approche diagnostique plus précise des familles de patients porteurs de malformations rénales. Cette approche est basée sur l'analyse précise de l'anomalie rénale en cause, la recherche de signes extrarénaux et l'enquête familiale, qui permettent d'orienter vers un gène candidat.

■ Anomalies congénitales du rein

Les anomalies congénitales du rein comprennent une grande diversité de malformations allant de l'agénésie rénale bilatérale à des anomalies de la migration, de l'orientation ou de la forme de ces reins. La classification des anomalies rénales retenue dans ce chapitre est basée sur des éléments structuraux plus que sur la fonction du rein.

Anomalies de nombre

Agénésie rénale

Agénésie rénale bilatérale

Incidence. L'agénésie rénale bilatérale, décrite pour la première fois par Wolfstrigel en 1871, est la plus sévère des malformations rénales. Ses conséquences n'ont été reconnues qu'après la description complète de Potter. Il s'agit d'une anomalie relativement rare. Davidson et Ross, en 1954, ont rapporté une incidence de 0,28 % sur des autopsies pratiquées chez des enfants [9]. Mais cette incidence semble actuellement plus faible : Stroup, en 1990, rapporte une incidence de 3,5/100 000 enfants dans le cadre du programme Center for Disease Control (CDC) Birth defect monitoring program [10]. Comme pour la plupart des anomalies rénales, il existe une prédominance masculine (75 % des cas).

L'âge maternel n'est pas un facteur de risque [9]. Le risque d'agénésie rénale bilatérale est augmenté dans la fratrie [11] et dans le cas de jumeaux monozygotes [12]. Il existe ainsi une prédisposition génétique à ce syndrome avec une hérédité autosomique récessive à pénétrance élevée [13], car :

- 4,5 % des parents d'un cas index sont porteurs d'une agénésie rénale unilatérale ;
- 3,5 % de leur descendance risque de présenter à nouveau cette anomalie [14], soit un risque 1 000 fois plus élevé que celui de la population générale.

Embryologie. Comme il a été vu, la différentiation du blastème métanéphrogène en parenchyme rénal adulte nécessite la présence et l'induction de ce parenchyme par un bourgeon uretéral se divisant normalement. Ce phénomène se fait normalement entre la cinquième et la septième semaine de gestation. L'absence de cette structure néphrogénique sur la partie dorsolatérale de la cavité cœlomique ou un défaut du développement du bourgeon uretéral à partir des canaux de Wolf peut être responsable d'une agénésie rénale bilatérale. Cependant, l'étiologie exacte de l'agénésie rénale reste discutée.

Description. Les reins sont totalement absents de la cavité rétropéritonéale. Il peut exister une masse mésenchymateuse désorganisée contenant des éléments primitifs avec des branches vasculaires résiduelles provenant de l'aorte et pénétrant cette structure sans qu'il n'existe réellement d'artère rénale [15]. Une atrésie urétérale est présente dans plus de 50 % des cas [15] . Le trigone, s'il existe, est hypoplasique, par défaut d'intégration des structures mésonéphrotiques dans la base de la vessie. La vessie est présente dans 50 % des cas ; elle est souvent hypoplasique par un défaut de stimulation par les urines fœtales non produites ou par un défaut d'induction du développement vésical résultant de l'absence du bourgeon uretéral et du canal wolffien.

Anomalies associées. Elles ont été décrites par Potter [16]. Il s'agit de nouveau-nés de petit poids (de 1 000 à 2 500 g) avec un retard de croissance intra-utérin. À la naissance, l'oligohydramnios domine le tableau. De plus, des anomalies faciales caractéristiques et des anomalies des extrémités caractérisent les agénésies rénales bilatérales. La columelle est brève, la pointe du nez aplati ; l'enfant présente également un épicanthus, un hypertaylorisme, des oreilles bas implantées en rotation postérieure ; les jambes sont déformées avec une flexion excessive des hanches et des genoux. Il semble que ces anomalies faciales et des membres soient les conséquences d'un oligohydramnios plutôt que d'anomalies multiples proprement dites. Cette hypothèse est confirmée par l'observation de l'absence d'anomalie faciale chez un jumeau porteur d'une agénésie rénale bilatérale et partageant le même sac amniotique que son jumeau [17]. Ainsi, la compression du fœtus contre les murs utérins par défaut d'urine fœtale semble être le mécanisme principal.

L'hypoplasie pulmonaire et la déformation du thorax sont des anomalies fréquentes. Cette hypoplasie pulmonaire pourrait être le résultat soit de l'oligoamnios, soit d'un défaut de proline (par l'absence de parenchyme rénal), nécessaire à la formation du collagène intrabronchiolaire. Il est également noté la présence fréquente de cardiopathie congénitale, d'imperforation anale ou d'autres anomalies digestives (anomalies du grêle, du colon, atrésie de l'œsophage, fistule œsophagotrachéale, etc.).

Chez le nouveau-né masculin, le développement pénien est le plus souvent normal, bien que quelques cas d'hypospadias ou d'agénésie pénienne associés aux agénésies rénales bilatérales [18] soient rapportés. Dans 43 % des cas, il existe une cryptorchidie [19],voire une agénésie testiculaire (10 % des cas). Les surrénales sont absentes ou ectopiques [9].

Bien que la survenue de l'agénésie rénale bilatérale soit peu fréquente chez les filles, il existe une incidence relativement élevée d'anomalie génito-urinaire associée. Les ovaires peuvent être hypoplasiques ou absents [19], l'utérus rudimentaire ou bicorné, le vagin court ou absent.

Diagnostic. Le faciès caractéristique de Potter et la présence d'un oligo- ou d'un anamnios sont caractéristiques de l'agénésie rénale bilatérale. Si, la plupart du temps, la grossesse ne peut spontanément arriver à son terme, 40 % de ces enfants naissent vivants ; mais le décès survient rapidement dès les premiers jours, dans un tableau de détresse respiratoire et d'insuffisance rénale. L'échographie rénale confirme le diagnostic en montrant l'absence de structure rénale et l'absence d'urine dans les structures résiduelles urinaires basses. L'échodoppler confirme l'absence d'artère rénale [20].

Actuellement, le diagnostic est le plus souvent porté en période prénatale devant l'absence de détection de masse rénale confirmée en échodoppler, par l'absence d'artère rénale [20] associée à une hypoplasie pulmonaire, la déformation de membres et l'oligoanamnios. C'est actuellement une indication d'interruption de grossesse dès lors que la certitude diagnostique a été acquise, du fait de la gravité pronostique de ces formes bilatérales.

Pronostic. Quarante pour cent des grossesses sont menées à terme. La plupart des enfants qui naissent ne survivent pas au-delà des 24 à 48 heures. La durée de survie est cependant variable et peut atteindre 39 jours [9].

Agénésie rénale unilatérale

Incidence. Elle est plus fréquente que l'agénésie rénale bilatérale. Le caractère totalement asymptomatique de l'agénésie rénale unilatérale rend cependant difficile l'évaluation précise de son incidence. Dans la plupart des séries d'autopsie, l'agénésie rénale unilatérale semble survenir dans 1/1 100 cas [21]. Avec les actuels progrès du diagnostic prénatal, l'incidence de l'agénésie rénale bilatérale semble être plus élevée. Un dépistage systématique échographique chez 280 000 enfants à Taipei a révélé une incidence de 1/1 200 et en République tchèque une incidence identique en période prénatale [22]. Il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,8 [21]. L'agénésie touche plus fréquemment le côté gauche. Une tendance familiale peut être

notée [23, 24]. Le risque est augmenté dans la fratrie et chez les jumeaux monozygotes [25].

Embryologie. Les bases embryologiques de l'agénésie rénale unilatérale ne sont pas fondamentalement différentes de l'agénésie bilatérale, et des défauts d'induction du blastème métanéphrogène par le bourgeon urétéral restent l'hypothèse la plus probable.

Anomalies associées.

Anomalies génitales. Chez le garçon, il existe une absence de vésicule séminale et de canal déférent du côté atteint. Chez la fille, en fonction du moment où survient l'anomalie dans l'embryogenèse, on peut trouver :

- en cas de survenue précoce, avant la quatrième semaine, une absence totale et unilatérale des structures génitales (agénésie vaginale et utérus unicorne, type I de Magee) ;
- en cas de survenue plus tardive, à la quatrième semaine, un utérus didelphe avec une obstruction de la corne utérine ipsilatérale. Le vagin et son rapport avec la partie utérine controlatérale sont normaux (type II) ;
- en cas de survenue tardive, après la quatrième semaine, une organisation normale des voies génitales [26].

Anomalies du parenchyme rénal controlatéral. Elles sont rares [27]. Cependant, les anomalies du système collecteur controlatéral peuvent être rencontrées : syndrome de la jonction pyélo-urotérale dans 11 % des cas, syndrome de la jonction urétéro-vésicale dans 7 % des cas, reflux vésico-urétéral dans 30 % des cas [28, 29].

Agénésie surrénalienne homolatérale. Elle est rarement présente (17 % des cas) [30].

Autres anomalies associées. Elles concernent les systèmes cardiovasculaire (30 % des cas), gastro-intestinal (25 % des cas) et musculosquelettique (14 % des cas).

Syndromes associés. Plusieurs syndromes peuvent être associés à l'agénésie rénale unilatérale : syndrome de Turner, syndrome de Poland [31], syndrome de Di George [32] et le syndrome de Kallmann. En effet, les anomalies du gène *KALL-1* en position Xp22 sont fréquentes dans les agénésies rénales unilatérales, représentant environ 40 % des cas [33]. Vingt pour cent à 30 % des enfants présentant un syndrome de VACTERL (anomalie vertébrale, imperforation anale, anomalie cardiaque, atrésie de l'œsophage, anomalie des membres) présentent également une agénésie rénale unilatérale [34]. Ainsi, un bilan morphologique complet s'impose devant une agénésie rénale unilatérale, surtout lorsqu'elle est déjà associée à une autre anomalie faisant partie du syndrome de VACTERL.

Diagnostic.

Circonstances du diagnostic. Il n'y a pas de symptôme spécifique de l'agénésie rénale unilatérale et le rein controlatéral est normal. Le diagnostic est possible en période prénatale devant la visualisation d'un seul rein. Le diagnostic peut être porté devant la découverte d'anomalies génitales associées, parfois à l'origine de troubles cliniques. Elles sont alors parfaitement reconnues à l'examen clinique : absence de canal déférent, du corps et de la queue de l'épididyme chez le garçon, hypoplasie vaginale, utérus uni- ou bicorne chez la fille, hématocolpos à la puberté. La découverte d'un hématocolpos doit toujours faire rechercher une agénésie rénale associée. La révélation peut être plus tardive devant une infertilité.

Moyens du diagnostic. Le rein unique est en hypertrophie compensatrice souvent accessible à l'examen clinique. L'échographie rénale confirme son degré d'hypertrophie mais ne peut conclure avec certitude à l'absence congénitale de l'autre rein. Si elle est pratiquée, la cystoscopie montre habituellement un trigone asymétrique incomplet du fait de l'absence du méat urétéral du côté de l'agénésie rénale. La scintigraphie rénale peut confirmer la bonne fonction du rein présent, hypertrophique, et l'absence de rein controlatéral fonctionnel, notamment ectopique. La place de la cystographie est discutée car le risque de reflux controlatéral associé ne paraît pas accru, contrairement à ce qui est observé en cas d'ectopie rénale. Elle ne doit donc être réalisée qu'en cas d'anomalie constatée sur le rein unique : dilatation, duplicité.

Pronostic. On a longtemps cru que les patients porteurs d'un rein unique ne présentaient pas de risque accru de développer une pathologie rénale. Pourtant, Rugui [35] et Nomura [36] ont rapporté une augmentation du risque d'hypertension artérielle, d'hyperuricémie et une diminution de la fonction rénale chez des patients porteurs d'une anomalie congénitale d'un rein, associée à une sclérose glomérulaire focale similaire à celle trouvée chez les patients porteurs d'un syndrome d'hyperfiltration glomérulaire après une néphrectomie unilatérale. Argueso [37] a suivi 157 patients porteurs d'une agénésie rénale unilatérale congénitale et décrit une hypertension chez 4,7 % d'entre eux, une protéinurie chez 19 %, ainsi qu'une insuffisance rénale modérée dans 13 % des cas. Malgré ces résultats, la survie n'est pas significativement différente par rapport à la population générale. La surveillance de la tension artérielle, la réalisation d'une bandelette urinaire, des conseils hygiénodiététiques et l'évitement de médicaments néphrotoxiques semblent justifiés.

Rein surnuméraire

Définition et incidence

Le rein surnuméraire est un organe accessoire avec son propre système collecteur, sa propre vascularisation et son parenchyme rénal individualisé et encapsulé. Il peut être totalement séparé d'un rein normal ou connecté à lui par une bande tissulaire [38]. L'uretère homolatéral peut être bifide ou totalement dédoublé. Le rein surnuméraire est considéré comme une anomalie très rare de l'appareil urinaire [39]. Le sex-ratio est de 1. Il survient plus volontiers à gauche [40]. Des cas de rein surnuméraire bilatéral sont décrits [41].

Embryologie

La première étape serait une duplication précoce du bourgeon urétéral, voire la naissance d'un second bourgeon urétéral directement à partir du canal de Wolff. Ces deux bourgeons pourraient induire le blastème métanéphrogène qui se séparerait à son tour en deux blastèmes homolatéraux.

Description

Le rein surnuméraire est une masse parenchymateuse individualisée totalement séparée ou rattachée au rein principal par un tissu lâche. En général, il est localisé plus bas que le rein dominant, qui reste dans sa position normale. Occasionnellement, le rein surnuméraire peut être postérieur par rapport au rein normal, voire sur la ligne médiane en avant des gros vaisseaux. Le rein surnuméraire est de forme normale, mais généralement plus petit que le rein principal. Dans environ un tiers des cas, le système collecteur présente une anomalie avec une dilatation, voire un uretère obstructif.

Les rapports anatomiques des deux uretères homolatéraux sont très variables. Une convergence avant la pénétration dans la vessie est observée dans 50 % des cas [40]. Les uretères peuvent être totalement indépendants, portant chacun leur méat urétéral. Le principe de Weigert-Meyer est ici valable dans la majorité des cas (Fig. 5) mais, dans 10 % des cas, le rein caudal a un uretère qui pénètre le trigone sous l'uretère homolatéral. Rarement le rein surnuméraire présente un uretère totalement ectopique, alors souvent dans le vagin [42].

La vascularisation du rein surnuméraire est anormale et dépend de sa position par rapport au rein principal.

Anomalies associées

Les anomalies génito-urinaires sont rares, tout comme les anomalies touchant les autres organes.

Mode de révélation

Le diagnostic est rarement fait dans l'enfance et le rein surnuméraire est le plus souvent asymptomatique jusqu'au début de la vie adulte. L'âge moyen du diagnostic est de 36 ans. Douleurs, fièvre, hypertension et palpation d'une masse abdominale sont les symptômes les plus fréquents. Les infections urinaires ou les obstructions sont des complications rares. L'ectopie urétérale peut induire une incontinence urinaire, notamment chez la fille, mais ceci reste exceptionnel du fait de la nature souvent hypoplasique du rein surnuméraire. La palpation d'une masse secondaire au développement d'un

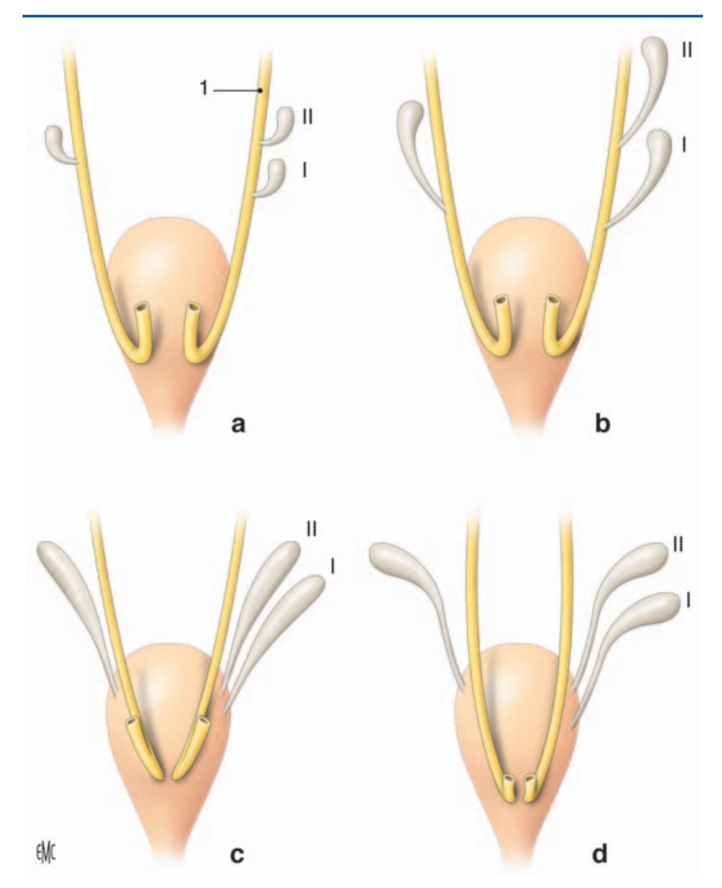


Figure 5. Loi de Weigert-Meyer. Localisation des méats urétéraux des pyélons orthotopique (I) et ectopique (II) en cas de duplicité. a. Embryon de 6 mm ; b. embryon de 8 mm ; c. embryon de 12 mm ; d. embryon de 18 mm. 1. Canal de Wolff ; I et II. doubles bourgeons urétéraux.

carcinome sur le rein surnuméraire a été rapportée dans deux cas. Dans 25 % des cas, enfin, le rein surnuméraire reste totalement asymptomatique et est découvert au cours d'une autopsie [42].

Diagnostic

L'échographie abdominale permet le diagnostic de rein surnuméraire. Celui-ci peut être assez éloigné du rein principal pour ne pas en modifier la localisation ni l'architecture [43]. La scintigraphie rénale à l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) confirme le diagnostic et évalue la fonction rénale de ce rein surnuméraire. La cystoscopie peut être normale ou montrer deux orifices urétéraux du même côté.

Anomalies de migration

Ectopie rénale simple

Un rein ectopique peut être en position pelvienne, iliaque, abdominale, thoracique ou controlatérale, ainsi qu'il sera vu dans l'ectopie rénale croisée.

Incidence

L'incidence de l'ectopie rénale simple varie de 1/1 200 [44] à 1/500 [45]. L'incidence moyenne reconnue est en fait de 1/1 000 [46] à 1/900. Le sex-ratio est de 1. L'ectopie rénale simple prédomine du côté gauche. L'incidence de l'ectopie pelvienne est estimée à 1/3 000 [47] à 1/2 100. Les ectopies rénales bilatérales sont encore plus rarement observées et représentent environ 10 % de l'ensemble des ectopies rénales [48].

Embryologie

L'ébauche rénale migre depuis la région sacrée, siège initial du blastème métanéphrogène, jusqu'en position lombaire haute, localisation définitive du rein. Au fur et à mesure de cette ascension, les éléments vasculaires régressent et une nouvelle vascularisation s'établit à chaque niveau (artère sacrée moyenne, artère iliaque et à terme aorte). Durant cette migration, un rein, ou plus rarement les deux, peut s'arrêter à un niveau quelconque. Ce processus de migration et de rotation, qui s'achève à la huitième semaine de gestation, est sous l'influence d'une croissance différentielle du corps et de la queue de l'embryon.

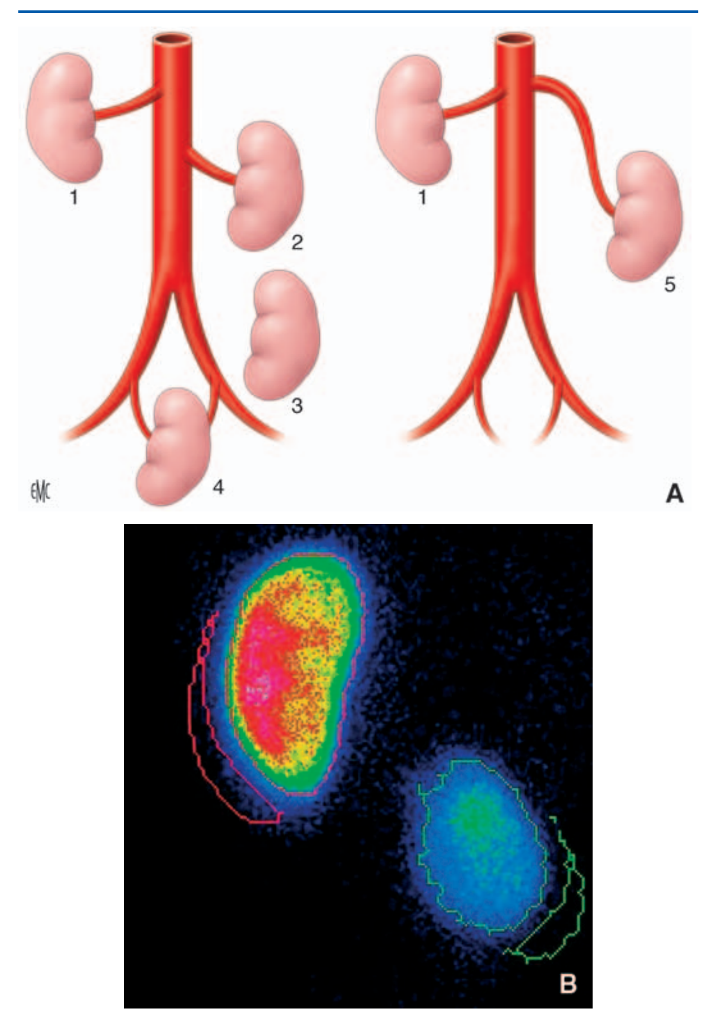


Figure 6.
A. Ectopies et ptose. 1. Situation normale ; 2. ectopie lombaire basse ; 3. ectopie iliaque ; 4. ectopie pelvienne ; 5. ptose.
B. Scintigraphie au DMSA. Le rein ectopique est plus petit et moins fonctionnel que le rein en situation normale (fonction séparée 35 % versus 65 %).

Description (Fig. 6A)

La classification de l'ectopie rénale simple est basée sur la position du rein dans le rétropéritoine : le rein pelvien est localisé sous la bifurcation aortique, le rein iliaque en regard des vaisseaux iliaques, le rein lombaire est en regard du promontoire sacré, le rein abdominal est localisé au-dessus de la crête iliaque et à proximité de la deuxième vertèbre lombaire. Il n'y a pas de localisation préférentielle des reins ectopiques [49]. Le rein ectopique est souvent un peu plus petit que le rein normal (Fig. 6B) et peut présenter des lobulations fœtales.

L'axe du rein ectopique est légèrement médial ou vertical et peut s'accompagner d'une véritable anomalie de la rotation. Le pelvis rénal est souvent antérieur au lieu d'être médian du fait de ce défaut de rotation. Ainsi, dans 56 % des cas des reins ectopiques, il existe une dilatation des cavités collectrices :

- une fois sur deux, cette dilatation résulte d'une obstruction (jonction pyélo-urotérale dans 70 % des cas, jonction urétérovésicale dans 30 % des cas) ;
- dans 25 % des cas, il s'agit d'un reflux de grade III ou au-delà ;

- dans les 25 % des cas restant, la dilatation est due à la malrotation elle-même [50]. La longueur de l'uretère est le plus souvent adaptée à la position du rein, mais il peut être, dans quelques cas, tortueux. Le méat urétéral est normalement positionné sur la vessie.



La systématisation artérielle et veineuse dépend de la position ultime atteinte par le rein. Il peut exister une ou deux artères principales naissant de l'aorte distale et de la bifurcation aortique, avec un ou plusieurs vaisseaux aberrants provenant de l'artère iliaque commune ou de l'artère iliaque externe, ou même parfois de l'artère mésentérique inférieure.

Anomalies associées

Le rein controlatéral est habituellement normal. Pourtant, l'incidence de l'agénésie controlatérale est légèrement supérieure à celle de la population générale [48]. L'ectopie rénale bilatérale est rare. Une dilatation pyélocalicielle secondaire à une obstruction ou à un reflux peut être observée dans 25 % des reins controlatéraux non ectopiques.

Les anomalies associées les plus fréquentes portent sur la sphère génitale. L'incidence varie de 15 % à 45 % [51]. De 20 % à 66 % des filles présentent une ou plusieurs des anomalies suivantes : utérus bicorne ou unicorne avec atrésie d'une trompe [52], utérus absent ou rudimentaire [53], duplication vaginale. De 10 % à 20 % des garçons présentent une anomalie génitale à type de cryptorchidie, de duplication urétrale, et d'hypospadias [54]. Rarement la surrénale est absente ou mal positionnée. Dans 20 % des cas, il existe des anomalies musculosquelettiques ou cardiaques.

Diagnostic

Circonstances du diagnostic. Les reins ectopiques sont le plus souvent asymptomatiques. Quelques douleurs abdominales ou des coliques néphrétiques atypiques, dues à un défaut de conformation ou à un calcul, peuvent révéler la malformation. Cependant, la douleur est le plus souvent atypique du fait de la position du rein. L'infection urinaire est rare. Quelques cas d'association d'ectopie rénale et d'implantation ectopique de l'uretère ont été rapportés [55].

Moyens du diagnostic. Le diagnostic de l'ectopie est aisé, excepté lorsque le rein est petit, dysplasique, non fonctionnel. Le rein est parfaitement visible à l'échographie, à l'urographie intraveineuse (UIV) et la tomodensitométrie (TDM), à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou à la scintigraphie. Cependant, le diagnostic différentiel n'est pas toujours facile avec la ptose rénale. Dans l'ectopie rénale, l'uretère est volontiers plus court, le rein est fixe à la palpation. Il est souvent affecté d'un défaut de rotation avec de gros bassinets, une désorganisation apparente des calices. Dans la ptose rénale, l'uretère est long et plicaturé, la masse rénale est mobile, le pédicule rénal est étiré et a une origine lombaire haute normale.

Pronostic

Le rein ectopique est plus souvent sujet à une complication qu'un rein normalement situé, principalement une anomalie d'écoulement des urines ou la formation de calcul. Ceci est la conséquence de la malrotation du rein avec un pelvis en position ventrale, gênant le drainage des urines. Une hypertension artérielle secondaire d'origine rénovasculaire, due à une vascularisation anormale, a été rapportée, mais une élévation significative d'incidence reste à prouver. Bien que deux cas de cancer sur des reins ectopiques soient décrits, il ne semble pas que l'incidence de transformation maligne soit augmentée.

Ectopie rénale céphalique

En cas d'omphalocèle, les reins définitifs peuvent être en position haute [56]. Quand le foie est contenu dans le sac de l'omphalocèle les reins peuvent continuer leur ascension jusqu'à ce qu'ils soient stoppés par le diaphragme. Dans tous les cas rapportés, les deux reins étaient concernés et étaient localisés juste sous les coupoles diaphragmatiques au niveau de la dixième vertèbre thoracique. Les uretères sont longs mais par ailleurs normaux. La vascularisation est plus céphalique que la normale, mais il n'existe pas à proprement parler d'anomalie vasculaire. Les patients présentant cette anomalie sont le plus souvent asymptomatiques et le drainage urinaire est normal.

Reins thoraciques

Une forme très rare d'ectopie rénale est le rein intrathoracique, défini par une protrusion partielle ou complète du rein au-dessus du niveau diaphragmatique dans le médiastin postérieur. Moins de 5 % de l'ensemble des patients ayant une ectopie rénale présentent un rein intrathoracique [45]. Cette condition doit être différenciée des anomalies congénitales ou traumatiques résultant d'une hernie diaphragmatique, par laquelle d'autres organes peuvent rentrer dans la cavité thoracique.



Incidence

Plus de 140 cas ont été rapportés dans la littérature [57]. Il existe une légère prédominance masculine (sex-ratio 2) et pour le côté gauche (ratio 1,5) [58].

Embryologie

Le rein atteint sa localisation définitive normale à la fin de la huitième semaine. À ce moment, les piliers du diaphragme sont formés et la membrane pleuropéritonéale sépare la plèvre de la cavité péritonéale. L'hypothèse d'une fermeture tardive du diaphragme pourrait expliquer l'existence de rein intrathoracique. L'hypothèse d'une migration accélérée du rein avec un diaphragme se formant normalement n'est cependant pas exclue [59, 60].

Description

Le rein est situé dans la partie postérieure et inférieure du médiastin ayant accompli une rotation normale. La forme du rein, ainsi que le système collecteur sont normaux. Le rein est habituellement dans la partie postérolatérale du médiastin à proximité du foramen de Bochdalek. Il est entouré d'une fine membrane et n'est pas à proprement parlé en position intrapleurale. La vascularisation rénale et urétérale passe dans l'abdomen par le foramen de Bochdalek.

Anomalies associées

L'uretère est allongé, mais n'est jamais ectopique. La glande surrénale est le plus souvent en position normale, sous le rein ectopique [59]. En cas d'ectopie thoracique unilatérale, le rein controlatéral est normal. Il n'existe pas d'autres anomalies significativement associées à cette ectopie thoracique.

Symptômes

Dans l'immense majorité des cas, les enfants porteurs d'un rein ectopique intrathoracique sont asymptomatiques. Les signes respiratoires sont extrêmement rares. Il s'agit la plupart du temps d'une découverte sur une radio de thorax. La scintigraphie rénale, l'échographie, la TDM ou l'IRM peuvent confirmer le diagnostic.

Pronostic

Un rein intrathoracique n'expose pas à des complications particulières, ni urinaires, ni pulmonaires.

Anomalies de forme et de fusion

Ectopie rénale croisée

Dans sa forme typique, le rein ectopique croise la ligne médiane et se situe de l'autre côté du méat urétéral correspondant.

Embryologie

Les mécanismes de survenue d'une ectopie rénale croisée sont incertains. Wilmer [61] a suggéré des anomalies de répartition de pression à cause d'une artère ombilicale anormale gênant la migration céphalique du rein. Alexander, en 1950 [62], a émis l'hypothèse d'un phénomène strictement urétéral avec le

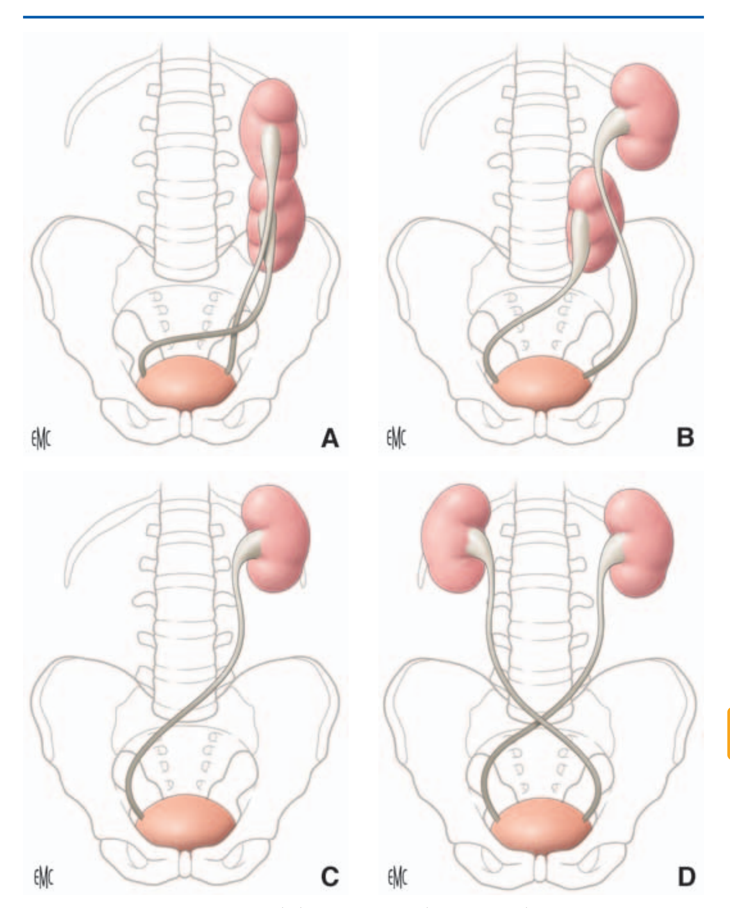


Figure 7. Les quatre variétés d'ectopie rénale croisée.
A. Avec fusion.
B. Sans fusion.
C. Sur rein unique.
D. Bilatérale.

bourgeon urétéral croisant la ligne médiane et induisant la différenciation d'un blastème néphrogénique controlatéral. Cock et Stephen [63] ont émis l'hypothèse d'une anomalie d'alignement et de rotation de la partie caudale du fœtus en voie de développement. Ainsi, soit le cloaque, soit les canaux wolffiens pourraient se retrouver du côté opposé, permettant au bourgeon urétéral d'entrer dans le blastème néphrogénique opposé. Kelaisis [64] propose une étiologie tératogénique après avoir noté l'augmentation d'incidence d'anomalies génito-urinaires associées ainsi que d'anomalies d'autres appareils.

Description

Plusieurs formes sont décrites : l'ectopie rénale croisée sans fusion, l'ectopie rénale croisée avec fusion, l'ectopie rénale croisée sur rein unique et l'ectopie rénale croisée bilatérale (Fig. 7). La fréquence est de l'ordre de 1/7 000. L'ectopie rénale sur rein unique est plus fréquente chez les hommes (sex-ratio 2) et implique majoritairement la migration du rein gauche vers le côté droit. Dans la plupart des cas, le rein ne parcourt pas tout son trajet ascendant et n'accomplit pas une rotation complète.

Dans 10 % des cas seulement la fusion n'existe pas. En effet, la plupart des reins en ectopie croisée fusionnent avec le rein opposé. Leur forme est alors très variable :

- l'*ectopie rénale croisée inférieure* est la forme la plus fréquente : le pôle supérieur du rein en ectopie latérale fusionne avec le pôle inférieur du rein normalement positionné ;
- les *reins en motte,* ou *reins en galette*, sont une forme relativement rare de fusion. La zone de fusion est large. Le nouveau rein ainsi formé est irrégulier, nodulaire. L'ascension est souvent très incomplète et ne dépasse pas le promontoire sacré, formant ainsi un rein aplati restant dans le pelvis. Les deux cavités pyéliques sont antérieures et drainent séparément leurs zones respectives de parenchyme rénal. Les uretères ne se croisent pas ;

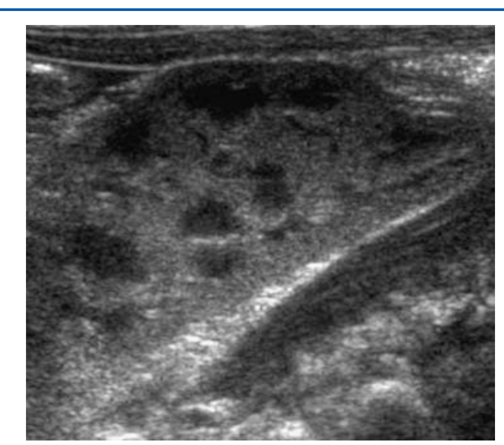


Figure 8. Rein en L. Coupe longitudinale. Le rein gauche est en situation normale dans la fosse lombaire.

- les *reins en L* surviennent lorsque le rein en ectopie croisée prend une position transverse au moment de son attachement au pôle inférieur du rein normal (Fig. 8). Le rein ectopique est alors en avant de la ligne médiane ou dans l'espace paramédian controlatéral en regard de la quatrième vertèbre lombaire. La position de la cavité excrétrice dépend du sens de rotation du rein ectopique le long de son axe longitudinal. Les méats urétéraux sont en position normale ;
- les *reins discoïdes :* le rein ectopique et le rein normal fusionnent par les bords médians de chacun de leur pôle pour former des reins en anneaux. Lorsque la fusion est plus importante, elle concerne également la portion moyenne du rein ; un disque est alors créé. Les contours latéraux de chaque rein sont normaux, ce qui les différencie du rein en galette ;
- l'*ectopie supérieure croisée :* il s'agit de l'anomalie de fusion la plus rare. Le rein ectopique est situé au-dessus du rein normal. Le pôle inférieur du rein ectopique fusionne au pôle supérieur du rein normal. Chaque rein garde son orientation fœtale initiale avec les pyélons en position ventrale, suggérant une fusion précoce dans le développement.

Quel que soit le type de fusion rencontrée, la vascularisation de chaque rein est variable et difficilement prévisible. Le rein ectopique reçoit une vascularisation d'une ou plusieurs branches de l'aorte ou de l'artère iliaque commune [65]. Le rein normal a également souvent une vascularisation atypique, avec des artères rénales multiples provenant de plusieurs niveaux de l'aorte. Dans le cas d'une ectopie rénale croisée sur rein unique, la vascularisation provient le plus souvent de l'aorte ou de l'artère iliaque, du côté où est positionné le rein [66].

Toutes les formes sont représentées sur la Figure 9.

Anomalies associées

Dans tous les types d'anomalie de fusion précédemment énumérés, les uretères de chaque rein ne sont pas ectopiques. Le trigone est le plus souvent normal [67]. Un orifice urétéral ectopique correspondant au rein en ectopie croisée n'est observé que dans 3 % des cas [68]. Occasionnellement, c'est l'uretère du rein en place, mais participant à la fusion, qui est en ectopie [68]. Le reflux vésico-urétéral est fréquent dans le système collecteur du rein ectopique [64]. Curarino a colligé dix cas d'une fusion rénale sur la ligne médiane avec un uretère unique se divisant en deux pelviens, croisant chacun la ligne médiane et drainant la moitié du parenchyme total [69].

La plupart des reins orthotopiques sont normaux. Si une anomalie existe, elle implique le plus souvent le rein ectopique et consiste en une dysplasie kystique et un syndrome de la jonction pyélo-urétérale (30 % des cas), un reflux (15 % des cas). D'exceptionnels cas de carcinomes sont rapportés [50].

L'incidence la plus élevée d'anomalies associées est rapportée chez l'enfant avec un rein unique en ectopie et concerne le système squelettique et les organes génitaux [50, 70]. Cinquante pour cent des patients avec cette malformation ont des anomalies squelettiques et 40 % d'entre eux ont des anomalies

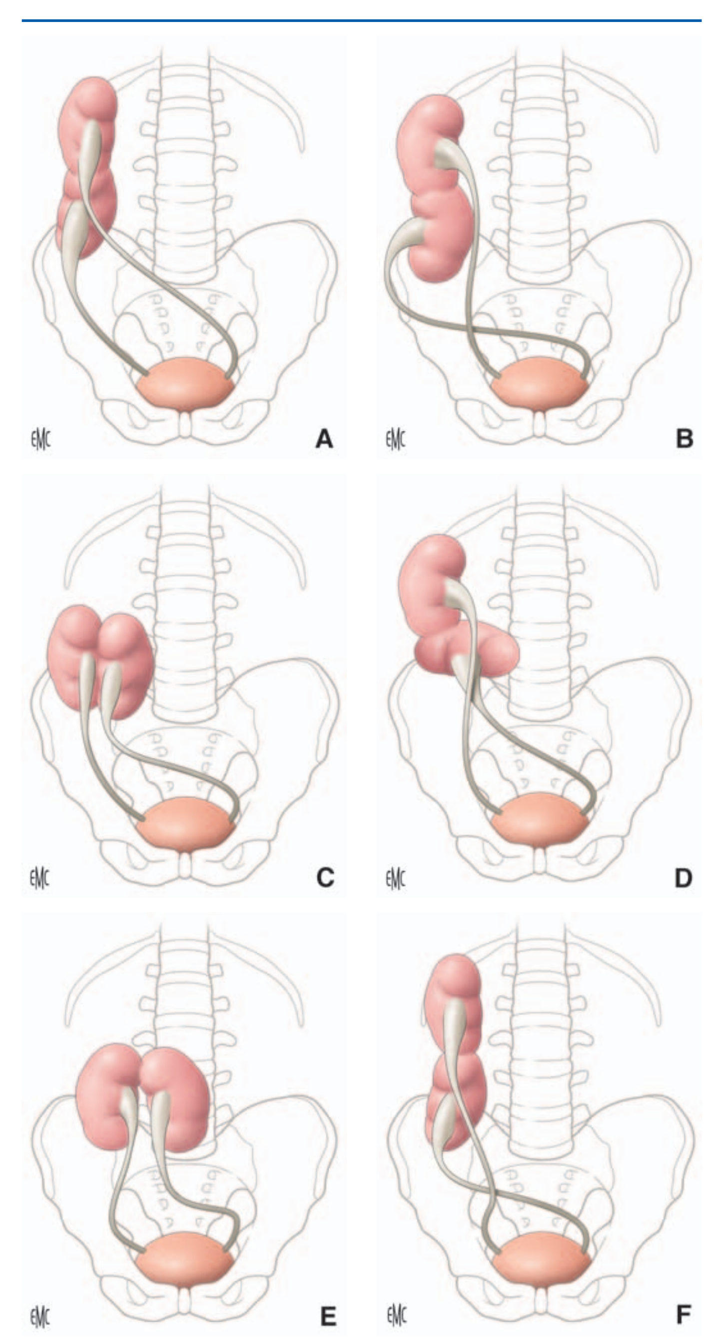


Figure 9. Les six variétés d'ectopie rénale avec fusion.
A. Ectopie supérieure.
B. Rein sigmoïde ou en S.
C. Rein en motte.
D. Rein en L.
E. Rein en disque.
F. Ectopie inférieure (la plus fréquente).

génitales [71]. Il s'agit essentiellement de cryptorchidie ou d'agénésie du déférent chez le garçon, d'atrésie vaginale ou d'anomalie utérine unilatérale chez la fille [67, 72]. Des malformations anorectales ont également été observées chez 20 % des patients porteurs d'une ectopie rénale croisée sur rein unique.

Symptômes

La plupart du temps, l'ectopie rénale croisée est asymptomatique. La découverte peut être prénatale, au cours d'une échographie de dépistage, ou en période postnatale, au décours d'une échographie abdominale pour un autre motif. Si des manifestations se développent, elles surviennent le plus souvent au cours de la troisième ou quatrième décade de vie et sont essentiellement des douleurs abdominales vagues, une pyurie, une hématurie ou des infections urinaires [50]. Une hydronéphrose et la survenue de calcul peuvent expliquer ces symptômes et seraient favorisées par une anomalie de drainage (anomalie de position du rein, anomalie de la vascularisation croisant le système excréteur). Dans un tiers des cas, le diagnostic est porté devant une masse abdominale asymptomatique [73]. Quelques cas d'hypertension artérielle peuvent mener au diagnostic [46].

Diagnostic

La détection de ces anomalies repose sur l'échographie, même si les autres techniques d'imagerie morphologique visualisent également l'anomalie anatomique. L'imagerie vasculaire, angioscan ou angio-IRM, peut être nécessaire en cas d'indication chirurgicale segmentaire.

Pronostic

La plupart des individus présentant une ectopie rénale croisée ont une espérance de vie normale. Cependant, le risque de complication sur obstruction (infection urinaire, calculs) semble augmenté. Ainsi, Boatman rapporte qu'un tiers de ces patients nécessitent une pyélolithotomie [74]. Plus récemment, Sermerci a décrit l'utilité de la lithotripsie extracorporelle pour rendre ces patients *stones free* [75].

Rein en fer-à-cheval

C'est probablement l'anomalie de fusion la plus fréquente. Les deux masses rénales situées de part et d'autre de la ligne médiane sont reliées par un isthme parenchymateux ou fibreux. Dans plus de 90 % des cas, l'isthme unit les pôles inférieurs. Le rein en fer-à-cheval doit être distingué de la fusion rénale asymétrique, qui peut prendre la forme d'un fer-à-cheval. Le rein en forme de fer-à-cheval a été décrit pour la première fois au décours d'une autopsie par Decarpi, en 1521, et Botallo, en 1564, en a réalisé la première description détaillée.

Incidence

Sa fréquence est évaluée entre 1/1 800 et 1/400 [76]. Comme toutes les autres anomalies de fusion, il est retrouvé plus fréquemment chez le garçon (sex-ratio 2). L'anomalie peut être découverte à tous les âges, depuis la vie fœtale jusqu'à 80 ans. Sa prévalence semble plus élevée lors des autopsies d'enfant [77]. En fait, la prévalence élevée chez les enfants est due à une incidence importante d'anomalies congénitales associées multiples, certaines d'entre elles étant incompatibles avec une survie à long terme.

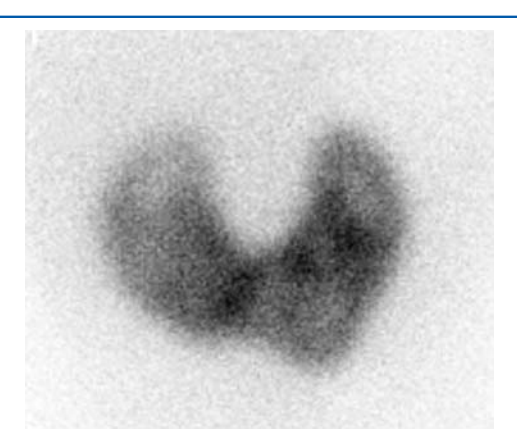
Les reins en fer-à-cheval ont été décrits chez des jumeaux monozygotes [78] ainsi que dans des fratries [79]. Cependant, du fait de la rareté de ces descriptions, il ne semble pas possible d'en déduire une prédisposition génétique significative.

Embryologie

L'anomalie survient entre la quatrième et la sixième semaine de gestation après que le bourgeon uretéral est entré dans le blastème rénal. Quel que soit le mécanisme initial potentiellement impliqué (anomalie de l'orientation des reins en migration par une position anormale de l'artère ombilicale ou de l'iliaque commune, anomalie de la formation de la queue de l'embryon, anomalie de migration des cellules de la partie postérieure du blastème), il n'en reste pas moins que la réunion des deux reins s'effectue avant que ceux-ci aient eu le temps d'effectuer leur rotation de leur axe. Ainsi, les uretères et le bassinet sont le plus souvent antérieurs et croisent l'isthme sur sa face ventrale. Très rarement le bassinet peut être antéromédial, suggérant une fusion plus tardive. De plus, la migration est souvent incomplète avec des reins habituellement plus bas situés que les reins normaux. L'artère mésentérique inférieure pourrait gêner cette ascension en bloquant l'isthme.

Description

Chez 95 % des patients, les reins sont fusionnés par leur pôle inférieur (Fig. 10). Dans un petit nombre de cas, l'isthme peut réunir les pôles supérieurs [80]. Généralement, l'isthme est épais et constitué de parenchyme normal avec sa propre vascularisation [80] ; parfois il s'agit d'une structure médiane fine, fibreuse,



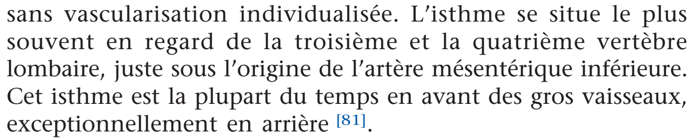


Figure 10. Rein en fer-à-cheval. Scintigraphie au DMSA montrant bien la fusion des deux pôles inférieurs et la morphologie en fer-à-cheval.

sans vascularisation individualisée. L'isthme se situe le plus souvent en regard de la troisième et la quatrième vertèbre lombaire, juste sous l'origine de l'artère mésentérique inférieure. Cet isthme est la plupart du temps en avant des gros vaisseaux, exceptionnellement en arrière [81].

Les calices, en nombre normal, sont atypiques dans leur orientation. Du fait d'un défaut de rotation des reins, les calices sont orientés vers l'arrière. Le calice inférieur se trouve en dedans de l'uretère sur la ligne médiane. L'uretère peut naître haut sur le bassinet. Sa course vers le bas présente une chicane quand il croise la face antérieure de l'isthme. Cette déviation est d'autant plus importante que la structure médiane est épaisse et parenchymateuse. Le méat urétéral dans la vessie est rarement ectopique.

La vascularisation du rein en fer-à-cheval est très variable. Dans 30 % des cas, il existe une artère rénale unique pour chaque rein [82]. Cette vascularisation peut être atypique, avec une duplication, une triplication de l'artère rénale sur un rein ou les deux. La vascularisation de l'isthme et des ponts inférieurs est également variable et peut être assurée par des branches naissant de l'artère rénale principale ou de branches naissant directement de l'aorte au-dessus ou au-dessous de l'isthme. Enfin, cette zone peut également recevoir une vascularisation en provenance de l'artère mésentérique inférieure, de l'artère iliaque externe et commune, voire des artères sacrées [83, 84].

Anomalies associées

Les anomalies congénitales associées sont fréquentes. Boatman [85] rapporte qu'un tiers des 96 patients de sa série présentait au moins une anomalie associée. Inversement, de nombreux enfants ou nouveau-nés porteurs d'anomalies congénitales multiples ont un rein en fer-à-cheval. D'après les rapports d'autopsie, l'incidence des anomalies associées est d'autant plus grande que le patient est décédé à la naissance ou tôt dans l'enfance [86]. Ceci suggère que la survenue d'un rein en fer-à-cheval est d'autant plus fréquente que le patient présente d'autres anomalies congénitales complexes.

Les anomalies le plus souvent rencontrées sont des anomalies squelettiques, cardiovasculaires (notamment les défects ventriculaires [87]) et du système nerveux central. Trois pour cent des enfants porteurs d'anomalie du tube neural présentent un rein en fer-à-cheval [88]. Les malformations anorectales sont fréquemment rencontrées chez ces patients. Le rein en fer-à-cheval est également rencontré chez 20 % des patients porteurs de trisomie 18 et 60 % des patients porteurs du syndrome de Turner [89]. Le système génito-urinaire est également concerné par ces anomalies associées. L'hypospadias et la cryptorchidie surviennent chez 4 % des garçons et un utérus bicorne ou une cloison vaginale sont rapportés chez 7 % des filles [85]. Des duplications urétérales surviennent dans 10 % des cas [86]. Le reflux vésico-urétéral est décrit chez plus de la moitié des individus atteints [77].

Symptômes

Un tiers des patients porteurs d'un rein en fer-à-cheval est asymptomatique [84]. Le rein en fer-à-cheval est pourtant source de complications : il existe aussi un syndrome de la jonction pyélo-urétérale (JPU) dans 20 % à 30 % des cas. Ce dernier est en fait souvent lié à une implantation haute de l'uretère sur le bassinet et/ou à la compression par un vaisseau anormal, et/ou au croisement de l'uretère par l'isthme rénal. Il faut faire attention cependant à ne pas prendre pour une image d'obstruction un bassinet apparemment dilaté du fait de son orientation interne. Ainsi, les infections urinaires peuvent survenir chez 30 % des patients et des calculs chez 20 % à 80 % d'entre eux [82, 90]. Cinq pour cent à 10 % des reins en fer-à-cheval peuvent être révélés par la détection d'une masse abdominale [84].

Diagnostic

L'échographie anténatale peut affirmer directement le diagnostic [91] : les reins apparaissent bas situés, près de la colonne vertébrale avec un axe vertical, se réunissant sur la ligne médiane fœtale inférieure. En postnatal, l'orientation du système collecteur est caractéristique avec un calice inférieur médian. Des tests isotopiques au diéthylène triamine pentaacétate (DTPA) et au mercaptoacétyl triglycine (MAG 3) sous acide furosémique permettent :

- d'évaluer la fonction rénale globale ;
- d'évaluer la fonction du pont (pont parenchymateux ou pont fibreux) ;
- d'évaluer la perméabilité de la jonction pyélo-urétérale. En cas d'intervention, la section de l'isthme est associée à un éventuel décroisement vasculaire et à la résection de la jonction. Le reflux est souvent associé et doit être recherché par une cystographie.

Pronostic

Le pronostic d'un rein en forme de fer-à-cheval est avant tout lié aux anomalies associées. En leur absence, la survie est comparable à la population normale. Il faut tout de même noter :

- qu'environ un patient sur deux a une complication à dix ans [82] (infections urinaires, douleurs abdominales, calculs qui sont présents chez plus d'un tiers des patients et souvent récurrents) ;
- que le risque tumoral, en particulier celui de tumeurs de Wilms, a été souligné par de nombreux auteurs [92, 93]. Au total, ce sont 13 des 2 961 tumeurs du registre national américain des tumeurs de Wilms qui sont survenues sur des reins en fer-à-cheval, essentiellement du côté gauche, rarement au niveau de l'isthme et pratiquement toutes avec une histologie favorable. L'incidence de la survenue de tumeurs de Wilms sur un rein en fer-à-cheval semble être le double de celle de la population générale [94].

Les reins en fer-à-cheval ne sont pas un facteur de risque d'insuffisance rénale. Une étude coopérative nord-américaine sur la transplantation rénale [95] avec le Département américain de la santé n'a pas rapporté de patients porteurs d'un rein en fer-à-cheval ayant dû bénéficier d'une transplantation rénale.

Anomalies de rotation

Au moment où le rein atteint sa position définitive dans la fosse lombaire, il s'oriente de telle façon que les calices soient en position latérale et le bassinet en position médiale. Lorsque cette position n'est pas respectée, on parle de malrotation rénale.

Incidence

L'incidence de cette anomalie ne peut être précisément définie, car les degrés mineurs de malrotation ne sont pas considérés comme pathologiques. Campbell [96] retrouve une malformation rénale dans un cas sur 939 autopsies et Smith [1] l'a décrite dans un cas sur 390 patients. La malrotation rénale est fréquente chez les patients porteurs du syndrome de Turner [97]. Les garçons sont deux fois plus atteints que les filles. Il n'y a pas de côté de prédilection.

Embryologie

La rotation du rein amenant le système collecteur en position médiale se produit au cours de la migration rénale. Le rein commence à tourner au cours de la sixième semaine quand il quitte le pelvis et subit une rotation de 90° vers la ligne médiane, cette rotation se terminant à la fin de l'ascension rénale au cours de la neuvième semaine. Les causes de la malrotation restent discutées. Pour Weyraugh [98], le défaut de rotation est dû à une anomalie de division de l'arbre urétéral, mais Mackie [99] ne confirme pas cette hypothèse, ni même l'implication d'une anomalie de la vascularisation rénale.

Description

Les différents types de malrotation ont été décrits par Weyraugh [98] :

- défaut de rotation avec bassinet ventral : le bassinet et les calices sont dans le plan antéropostérieur, le pelvis est ventral. Cette malrotation correspond à un défaut de rotation dans la plupart des cas, exceptionnellement à un excès de rotation à 360°. Il s'agit de la forme la plus commune de malrotation ;
- malrotation avec bassinet ventromédial : il s'agit d'une rotation incomplète. Les calices sont dorsolatéraux. La rotation s'interrompt probablement aux alentours de la septième semaine de grossesse ;
- malrotation avec bassinet dorsal par excès de rotation (180°) ; les vaisseaux passent en arrière du rein pour atteindre le hile. Il s'agit de la forme la plus rare de malrotation ;
- malrotation avec bassinet latéral par un excès de rotation compris entre 180° et 360°.

Malformations associées

Les anomalies de rotation sont souvent retrouvées sur des reins ectopiques ou fusionnés. En cas de malrotation isolée, certaines autres caractéristiques peuvent être présentes : anomalies de la forme du rein (discoïde, ovale, triangulaire, aplati), persistance de lobulations fœtales, anomalie de la jonction pyélo-urétérale, variation de la systématisation vasculaire rénale (vaisseaux simples, vaisseaux multiples avec branches surnuméraires pénétrant le parenchyme le long du trajet de l'artère rénale principale).

Symptômes

Les malrotations sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent parfois être révélées par un syndrome obstructif au niveau de la jonction pyélo-urétérale (compression vasculaire, trajet en baïonnette de l'uretère, fibrose hilaire excessive).

Diagnostic

L'échographie rénale suffit le plus souvent à confirmer l'anomalie de rotation des calices et du bassinet (bassinet allongé, aplati, calice supérieur étiré). Les anomalies de rotations bilatérales ne sont pas rares et peuvent mimer un rein en fer-à-cheval.

Pronostic

Les anomalies de rotation ne sont pas associées à des anomalies de fonction du rein, hormis les complications liées aux rares obstructions pyélo-urétérales.

Anomalies de structure (dysplasies, hypoplasies, maladies kystiques)

L'hypodysplasie rénale représente la plus fréquente des malformations du rein. Elle peut être isolée, mais est souvent associée à des malformations de l'appareil urinaire. Elle peut être unilatérale, le plus souvent, ou, plus rarement, bilatérale.

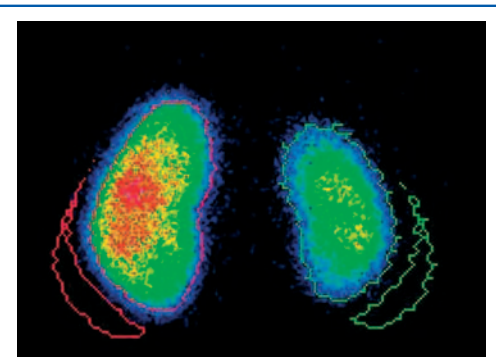


Figure 11. Hypoplasie rénale. Scintigraphie au DMSA. L'asymétrie fonctionnelle est quantifiée (68 % versus 32 %).

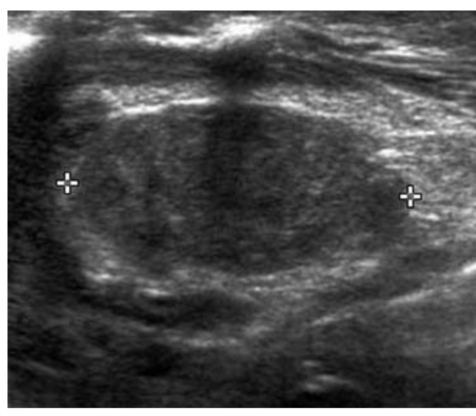
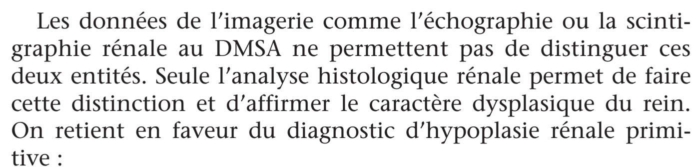


Figure 12. Hypodysplasies rénales. Le rein est de très petite taille (21 mm), non différencié, sans kyste.

Hypoplasie rénale et/ou dysplasie rénale ?

Définition

Un rein hypoplasique est un rein de petite taille contenant des néphrons intacts, également de petite taille (Fig. 11), alors qu'en rein dysplasique contient des éléments maldifférenciés et/ou désorganisés (Fig. 12). Ces deux entités peuvent également coexister, sachant que la forme extrême de l'hypoplasie rénale correspond à l'agénésie rénale, avec donc une absence de néphrons ; et que la forme extrême de la dysplasie rénale correspond à la situation de dysplasie multikystique, caractérisée par la présence de kystes en lieu et place des structures rénales normales [100].



Les données de l'imagerie comme l'échographie ou la scintigraphie rénale au DMSA ne permettent pas de distinguer ces deux entités. Seule l'analyse histologique rénale permet de faire cette distinction et d'affirmer le caractère dysplasique du rein. On retient en faveur du diagnostic d'hypoplasie rénale primitive :

- une réduction de la taille du rein le plaçant en dessous de -2 ds pour l'âge ;
- une absence de cicatrices rénales à la scintigraphie rénale au 99Tc-DMSA ;
- la présence d'une hypertrophie compensatrice du rein controlatéral ;
- une absence de structure kystique visible en échographie.

Origine de l'hypodysplasie rénale

Un défaut dans l'une des étapes de la néphrogénèse peut être à l'origine d'une malformation rénale d'autant plus sévère que la perturbation est plus précoce. Les situations extrêmes sont représentées par l'agénésie rénale et la dysplasie rénale multikystique. Elle est le plus souvent sporadique et isolée, mais des cas familiaux ont été décrits, de même que des associations avec

des anomalies extrarénales et/ou des anomalies chromosomiques, suggérant l'existence de facteurs génétiques [101]. L'hypoplasie rénale peut, elle, être également secondaire à des modifications de l'environnement embryofœtal, comme les retards de croissance intra-utérin ou l'exposition à des toxiques fœtaux [100].

Principaux syndromes associés à une hypodysplasie rénale

Syndrome rein-colobome. Transmis selon un mode autosomique dominant, il associe à l'hypoplasie rénale un colobome du nerf optique ou une dysplasie papillaire. Il peut exister un reflux vésico-urétéral. Il est lié à des mutations du gène *PAX2* codant pour un facteur de transcription.

Syndrome branchio-oto-rénal. Il est également de transmission autosomique dominante et comprend des malformations de l'oreille moyenne et/ou de l'oreille externe (pertuis périauriculaire, excroissance cutanée), une surdité et des fistules ou kystes branchiaux. Sur le plan rénal, on peut rencontrer une agénésie rénale, une hypoplasie rénale isolée ou associée à une uropathie. Au plan génétique, des anomalies du gène *EYA1* sont décrites chez ces patients.

Syndrome anomalies rénales-diabète. Il associe des lésions de dysplasies rénales avec kystes corticaux et apparition, en règle chez l'adulte jeune, d'un diabète de type *maturity onset diabetes of the young* (MODY)-5. En anténatal, il peut exister une simple hyperéchogénicité rénale [102]. Ce syndrome est génétiquement lié à des mutations ou délétions du gène *TCF2*, qui code pour un facteur de transcription HNF1-β. De transmission dominante, on constate une grande variabilité phénotypique au sein d'une même famille [103].

Principaux syndromes malformatifs associés à une hypoplasie ou à une dysplasie rénale. Ils sont nombreux : syndrome de Klippel-Feil, syndrome de Smith-Lemli-Opitz, syndrome de Townes-Brockes, syndrome de Williams-Beuren, syndrome de Meckel, syndrome oro-digito-facial de type I, syndrome de VACTERL, syndrome de Waardenburg de type I, syndrome de Jeune, syndrome d'Alagille, syndrome de Turner, trisomies 3q, 9,13,18, microdélétions 22q11, délétion 4p, etc.

Dysplasie rénale multikystique (DMK). Elle est caractérisée par la présence, en lieu et place du rein, d'une formation sans parenchyme rénal identifiable, faite de formations liquidiennes de nombre et de taille variables (Fig. 13). Elle serait liée soit à une forme précoce de sténose urétérale, soit à un défaut d'induction du blastème métanéphrogène par le bourgeon uérétéral. Certaines formes ont un caractère incomplet et peuvent prendre un aspect pseudohydronéphrotique, parfois difficile à distinguer de la forme typique de la dysplasie multikystique.

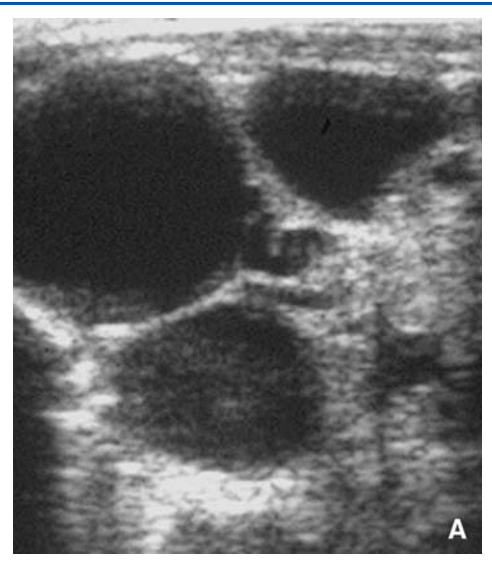
Diagnostic

Actuellement, le diagnostic d'hypodysplasie rénale est souvent évoqué lors de l'échographie morphologique réalisée en anténatal autour de la 20e semaine.

En cas d'hypoplasie rénale unilatérale, il faut s'attacher à vérifier en postnatal, sur les données échographiques en particulier, le caractère compensateur du rein controlatéral, d'une part, et l'absence d'éléments faisant suspecter une uropathie associée, obstructive ou refluante, d'autre part.

En cas d'atteinte bilatérale, les conséquences peuvent être déjà visibles en anténatal avec, dans les cas les plus sévères, présence d'un oligoamnios avec éventuellement retentissement sur le développement pulmonaire. Il existe alors un risque de mort fœtale in utéro. Une évaluation de la fonction rénale fœtale peut être proposée.

En postnatal, une échographie doit être proposée pour confirmer le diagnostic et rechercher des anomalies associées qui n'auraient pas été vues en anténatal : dilatation pyélique et/ou urétérale, présence de kystes parenchymateux, anomalie intra- ou rétrovésicale, etc. Une cystographie, à la recherche d'un reflux vésico-urétéral, est en général réalisée. Un bilan des éventuelles anomalies extrarénales doit être pratiqué avec, en particulier : examen ophtalmologique, examen ORL, recherche d'anomalie de segmentation des vertèbres et d'anomalies osseuses, examen cardiaque, recherche d'anomalies digestives, etc.



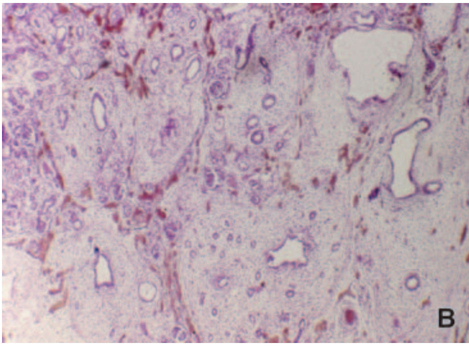


Figure 13. Reins multikystiques.
A. Aspect typique de multiples kystes de taille variable séparés par un tissu très échogène, non différencié, traversés de tubules tortueux.
B. Aspect microscopique, coloration hématoxyline éosine, grossissement x 100.

Ces données, associées à la prise en compte des antécédents familiaux, permettent d'orienter au mieux le diagnostic génétique si celui-ci est possible.

Un bilan fonctionnel rénal précis, la recherche d'une hypertension artérielle sont également réalisés afin de juger du retentissement de l'hypodysplasie sur la fonction rénale et de mettre en place une prise en charge diététique et thérapeutique adaptée au niveau d'insuffisance rénale éventuelle et de permettre un suivi régulier à moyen et long termes.

Pour ce qui concerne le cas particulier des dysplasies rénales multikystiques, une néphrectomie n'est, en règle, proposée qu'en cas de kystes volumineux et gênants au plan fonctionnel, en cas de doute diagnostic ou encore si aucun suivi échographique ne peut être pratiqué. Dans les autres cas, une surveillance échographique est proposée pendant l'enfance, l'évolution se faisant en règle générale vers l'involution progressive des structures kystiques et le risque de survenue d'une tumeur maligne ne semblant pas justifier une exérèse systématique ; une surveillance de la survenue d'une hypertension artérielle ou d'une infection urinaire haute est mise en place.

Maladies kystiques rénales

On distingue schématiquement les maladies kystiques rénales entrant dans le cadre des polykystoses rénales héréditaires et les maladies kystiques du rein qui entrent, au plan étiologique, dans un cadre syndromique.

Maladies kystiques rénales héréditaires

Elles représentent une cause importante d'insuffisance rénale chronique d'origine génétique. Parmi elles, sont distinguées :

- la *polykystose autosomique dominante*, dont l'incidence est de 1/1 000 naissances et qui représente 8 % à 10 % des causes

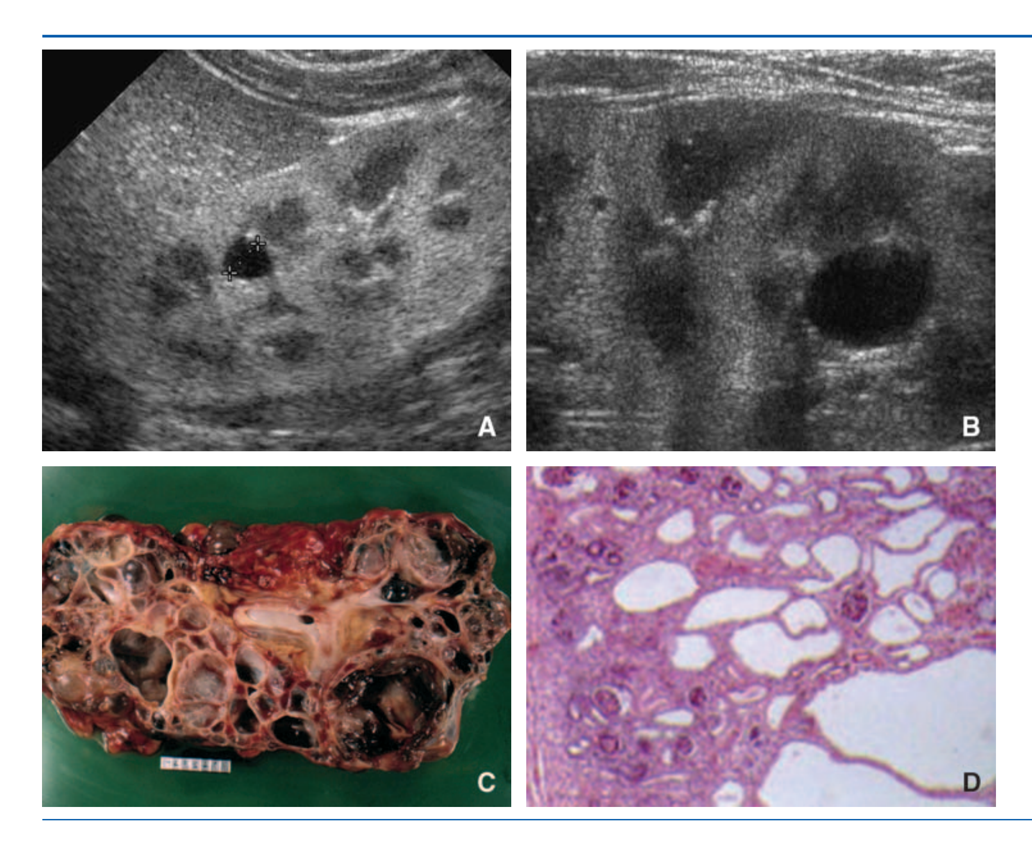


Figure 14. Polykystose rénale dominante : deux gros reins hyperéchogènes (A) bien différenciés, siège de macro- et de microkystes corticaux (B). Aspect macroscopique (C) et microscopique, grossissement x 100 (D).

d'insuffisance rénale terminale chez l'adulte. Elle est liée à des anomalies des gènes *PKD1* ou *PKD2*. La variabilité de son expression fait que certaines formes de polykystose autosomique dominante sont diagnostiquées lors des échographies anténatales avec mise en évidence de gros reins hyperpéchogènes. En postnatal, le diagnostic est fait sur les données échographiques (Fig. 14), avec typiquement mise en évidence de kystes corticaux bilatéraux et sur les données de l'anamnèse. L'expression clinique est très variable d'un sujet à l'autre. Il faut cependant retenir que cette forme de polykystose peut être symptomatique à l'âge pédiatrique avec, en particulier, présence d'une hypertension artérielle ;

- la *polykystose autosomique récessive* : beaucoup plus rare, son incidence est de 1/20 000 naissances. Elle est liée à des anomalies du gène *PKHD1* et se traduit typiquement par la présence de reins augmentés de volume, au sein desquels sont retrouvées de nombreuses structures kystiques (Fig. 15). Il existe également une atteinte hépatique de sévérité variable avec dysgénésie des canaux biliaires et fibrose portale. L'évolution est classiquement marquée par une aggravation progressive de l'insuffisance rénale, avec insuffisance rénale terminale survenant, en moyenne, au cours de la deuxième décennie ;
- les différentes formes de *néphronophthise* : ce sont des néphropathies héréditaires de transmission autosomique récessive à type de néphropathie tubulo-interstitielle chronique, évoluant vers l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 20 ans en moyenne. Elles peuvent être isolées ou associées à des signes extrarénaux avec atteinte, en particulier, de l'œil et du système nerveux central. On distingue à ce jour au moins six gène en causes (*NPHP1-6*). il est possible de rapprocher l'atteinte rénale du syndrome de Bardet-Biedl et certaines formes du syndrome de Joubert (type B).

Ces trois entités ont comme caractéristique commune d'être des cytopathies ciliaires à expression rénale prédominante ; c'est-à-dire que les différentes anomalies génétiques rapportées interfèrent chacune avec la physiologie des cils présents à la surface des cellules épithéliales du tubule rénal ;

- les maladies kystiques liées à des mutations du gène *TCF2* codant pour le facteur de transcription HNF1-β : de transmission autosomique dominante, elles peuvent être également classées parmi les maladies kystiques héréditaires, même une grande variabilité phénotypique est notée chez les patients concernés, en particulier pour ce qui concerne la sévérité de l'atteinte rénale.

À coté des maladies kystiques héréditaires, on distingue de nombreux cadres syndromiques associant des kystes rénaux et des signes extrarénaux. C'est en particulier le cas dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, dans le syndrome de Zellweger (Fig. 16) ou encore dans le syndrome de Meckel. De nombreux autres cadres syndromiques peuvent être concernés par la présence de kystes rénaux associés à des lésions de dysplasie rénale, ce qui amène à les classer avec cette dernière entité.

Autres anomalies de structure

Les lobulations fœtales sont très souvent retrouvées chez l'enfant et ne persistent, pour Cooperman, que chez 3,9 % des adultes [104]. Il faut connaître leur existence et ne pas les confondre avec les conséquences d'une pathologie tumorale.

La *pseudotumeur rénale* : initialement appelée hypertrophie d'une colonne de Bertin, il s'agit en fait d'un lobule rénal, fait d'une médullaire normale entourée de cortex normal, mais de topographie anormale au sein du parenchyme, pour lequel certains emploient le terme de « parenchyme jonctionnel ». Longtemps, ces images urographiques ont fait poser le diagnostic de tumeur rénale. Actuellement, le diagnostic est apporté par l'échographie, la TDM ou l'IRM, qui montrent bien qu'il s'agit de parenchyme d'échogénicité et de densité normales, normalement vascularisé.

Anomalies de la vascularisation rénale

Vaisseaux aberrants, accessoires et multiples

Incidence

Entre 71 % et 85 % des reins ont une vascularisation reposant sur une artère unique [105, 106]. Cette systématisation vasculaire semble plus fréquente pour les reins droits (87 %) [106]. Le type de vascularisation n'est pas influencé par le sexe. Les vaisseaux aberrants vrais (artère à destinée rénale naissant en dehors de l'aorte) sont rares, excepté chez les patients avec une ectopie rénale, avec ou sans fusion, et dans les cas de rein en fer-à-cheval.

Figure 15. Polykystose rénale récessive.
A. Gros reins hyperéchogènes sièges de multiples kystes de topographie surtout médullaire.
B. En haute fréquence, bonne visibilité des nombreux kystes de petite taille.
C. Autre aspect de polykystose rénale récessive avec des pyramides très hyperéchogènes.
D. Aspect macroscopique.
E. Aspect microscopique, grossissement x 100.



Figure 16. Syndrome de Zellweger avec néphromégalie bilatérale de diagnostic anténatal. Le bilan fœtopathologique montre des reins volumineux, hyperéchogènes, sièges d'une multitude de kystes à prédominance médullaire. Il existe également des calcifications rotuliennes et des kystes de la matrice germinale au niveau cérébral.

Embryologie

Le système artériel rénal dérive de trois groupes de canaux vasculaires primitifs qui fusionnent pour donner les vaisseaux rénaux matures.

Le groupe crânial est constitué de deux paires d'artères dorsales à destinée surrénalienne et diaphragmatique.

Le groupe moyen est constitué de trois paires de vaisseaux passant à travers l'aire surrénalienne. Ces vaisseaux donnent, à terme, l'artère surrénalienne.

Enfin, le groupe caudal, constitué de quatre paires d'artères, est à l'origine de l'artère rénale définitive principale.

Par un processus de dégénérescence, une des paires artérielles rénales primitives devient finalement le vaisseau dominant. Ce processus d'élimination dépend de la position finale du rein [107, 108]. La présence d'une artère polaire ou d'artères rénales multiples est la conséquence d'un défaut de dégénérescence de tous les canaux vasculaires primitifs.

Description

Le parenchyme rénal est divisé en cinq segments : apical, supérieur, moyen, inférieur et postérieur. L'artère rénale principale se divise initialement en branche antérieure et branche postérieure. La branche antérieure assure la vascularisation des segments supérieur, moyen et inférieur. La branche postérieure assure la vascularisation des segments postérieur et inférieur [109, 110].

Le vaisseau destiné au segment apical présente la plus grande variation. Il naît de :

- la division antérieure (43 %) ;
- la jonction des divisions antérieures et postérieures (23 %) ;
- de l'artère rénale principale ou de l'aorte (23 %) ;
- de la division postérieure de l'artère rénale principale (10 %) [107, 108].

Plus rarement, le segment supérieur est vascularisé par une branche totalement séparée de l'artère rénale principale [105]. Le segment rénal inférieur reçoit lui aussi souvent une vascularisation accessoire, naissant dans la plupart des cas de l'artère rénale principale ou de sa division antérieure. Parfois, une branche naissant directement de l'aorte, voire des vaisseaux gonadiques, est décrite [108].

Symptômes

Dans la majorité des cas asymptomatiques, ces anomalies de la vascularisation peuvent se révéler par des symptômes obstructifs, notamment chez l'enfant après l'âge de deux ans : tableau de colique néphrétique intermittent et vaisseau polaire



inférieur croisant les voies excrétrices, visible à l'échodoppler, en TDM ou angio-IRM. Un décroisement vasculaire complète alors la résection de la jonction pyélo-urétérale.

Fistules artérioveineuses congénitales

À côté de la fistule artérioveineuse acquise (secondaire à un traumatisme, une inflammation, une chirurgie rénale), il existe des fistules artérioveineuses rénales congénitales. Ce type ne représente que 25 % de l'ensemble des fistules. Elles sont facilement identifiables par leur configuration cirsoïde et par leurs communications multiples entre l'artère rénale principale ou segmentaire et le système veineux [111, 112].

Bien qu'elles soient considérées comme congénitales, elles ne se révèlent que rarement au cours de l'enfance. Les femmes sont plus souvent porteuses de ces anomalies, trois fois plus fréquemment que les hommes, et le rein droit semble légèrement plus souvent atteint [112]. Cette lésion concerne le plus souvent le pôle supérieur (45 % des cas) [113].

Le diagnostic peut être confirmé par un échodoppler rénal, voire par une angiographie rénale sélective. Les conséquences hémodynamiques (shunt artérioveineux) peuvent aboutir à une hypertrophie ventriculaire, une insuffisance cardiaque à débit élevé.

Anomalies congénitales du système collecteur intrarénal

Diverticules caliciels

Un diverticule caliciel est une cavité kystique recouverte d'un épithélium transitionnel à l'intérieur du parenchyme rénal et située en périphérie d'un calice mineur, auquel elle est connectée par un canal. L'incidence est de 4,5/1 000 urographies intraveineuses [114]. Cette incidence ne dépend ni du sexe ni de l'âge. La plupart des diverticules (type I) sont adjacents à un calice, le plus souvent supérieur. Les diverticules de type II sont plus grands et communiquent avec le bassinet directement. Ces derniers sont plus souvent symptomatiques [115].

Du point de vue embryologique, la persistance de branches urétérales de la troisième et quatrième générations, qui normalement disparaissent, peut expliquer la formation de ces diverticules caliciels [116].

Le diagnostic est suspecté par échographie et peut être confirmé par un uroscanner avec cliché tardif. Un reflux est associé dans deux tiers des cas [117].

Dans la majorité des cas, les patients sont asymptomatiques. Cependant, les diverticules caliciels peuvent être à l'origine de douleurs, d'infections urinaires récidivantes ou de calculs [118]. Les traitements par voie percutanée (évacuation d'abcès, ablation ou destruction de calcul) ou par urétéroscopie souple sont préférés en première intention [119, 120]. Ne sont traités que les diverticules symptomatiques.

Calices extrarénaux

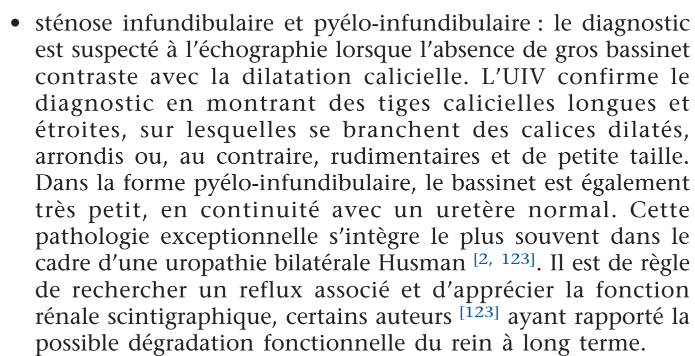
Il s'agit d'une malformation congénitale peu fréquente, dans laquelle les calices majeurs et le bassinet sont situés en dehors du parenchyme rénal. Le rein peut être discoïde et les vaisseaux rénaux présentent parfois une distribution anormale dans le parenchyme rénal. Malament [121] considère que cette anomalie est le résultat d'un développement néphrogénique insuffisant ou d'un développement trop précoce et trop rapide du bourgeon urétéral. Les calices extrarénaux sont habituellement asymptomatiques.

Hydrocalice

Cette dilatation d'un ou de plusieurs calices peut être d'origine extrinsèque, par compression vasculaire, ou intrinsèque, par sténose infundibulaire ou pyélo-infundibulaire :



- hydrocalice par compression vasculaire : la tige du groupe caliciel supérieur dilaté présente une image extrinsèque d'empreinte vasculaire. Il s'agit le plus souvent d'une artère segmentaire supérieure qui croise la tige calicielle sur sa face anterieure. Le syndrome de Fraley associe des douleurs lombaires et une hématurie microscopique [122] ;



- sténose infundibulaire et pyélo-infundibulaire : le diagnostic est suspecté à l'échographie lorsque l'absence de gros bassinet contraste avec la dilatation calicielle. L'UIV confirme le diagnostic en montrant des tiges calicielles longues et étroites, sur lesquelles se branchent des calices dilatés, arrondis ou, au contraire, rudimentaires et de petite taille. Dans la forme pyélo-infundibulaire, le bassinet est également très petit, en continuité avec un uretère normal. Cette pathologie exceptionnelle s'intègre le plus souvent dans le cadre d'une uropathie bilatérale Husman [2, 123]. Il est de règle de rechercher un reflux associé et d'apprécier la fonction rénale scintigraphique, certains auteurs [123] ayant rapporté la possible dégradation fonctionnelle du rein à long terme.



Rein unipapillaire

Normal chez de nombreux mammifères, le rein unipapillaire (un seul calice) est exceptionnel chez l'homme [124]. Il résulte d'une anomalie de division du bourgeon urétéral. Le rein est toujours hypoplasique, mais en situation normale. Le rein controlatéral peut également être unipapillaire ou absent. L'anomalie a été décrite dans une fratrie [125]. Elle entraîne souvent une insuffisance rénale, une hypertension ou une protéinurie.

■ Diagnostic anténatal des malformations congénitales du rein

Échographie anténatale

Aspect échographique normal de l'appareil urinaire fœtal [126]

Les urines sont produites à partir de la neuvième semaine de la vie fœtale et la première image échographique de l'appareil urinaire est la vessie. Celle-ci apparaît comme une structure liquidienne située dans le pelvis fœtal, entre les artères ombilicales, visibles vers la 12ᵉ semaine. Les reins sont reconnaissables vers les 13ᵉ-14ᵉ semaines. Ce sont des structures ovoïdes dans les régions lombaires, de chaque coté du rachis. Leur volume augmente progressivement pendant la grossesse. Leur taille est mesurée et comparée à des abaques de la croissance rénale [127]. Jusqu'aux 17ᵉ-18ᵉ semaines, le rein est relativement hyperéchogène par rapport au foie. Son échogénicité diminue ensuite, tandis qu'apparaît la différenciation corticomédullaire, caractéristique de l'échostructure parenchymateuse rénale : les pyramides hypoéchogènes triangulaires, bien organisées autour du sinus, contrastent avec le cortex d'échogénicité moyenne. L'aspect échographique définitif est observé vers les 26ᵉ-27ᵉ semaines.

Enfin, la vessie se remplit et se vide régulièrement au cours de l'examen échographique, toutes les 25 à 30 minutes environ.

Anomalies de nombre

Le diagnostic d'agénésie rénale repose sur l'absence de structure rénale visualisée après 15 semaines de gestation. Le Doppler couleur peut aider à montrer l'absence d'artère rénale. L'atteinte bilatérale s'accompagne d'un oligoamnios et d'une hypoplasie pulmonaire. L'agénésie unilatérale ne s'accompagne d'une hypertrophie compensatrice du rein controlatéral que dans 50 % des cas in utero.

Anomalies de position, de forme et de fusion

Un rein ectopique, notamment en fer-à-cheval, est de diagnostic anténatal facile s'il est normalement développé.

Anomalies de structure

Les critères échographiques [128, 129] qui permettent de caractériser une anomalie de structure rénale sont l'hyperéchogénicité globale, le volume rénal, la visibilité de la différenciation corticomédullaire et la présence de kystes. D'autres

éléments interviennent dans le diagnostic : l'existence d'une anomalie des voies excrétrices, d'un oligoamnios, de malformations associées, d'antécédents familiaux.

Un rein hypodysplasique est de petite taille, hyperéchogène, mal différencié, parfois le siège de petits kystes, mal vascularisé.

La *dysplasie multikystique* est le plus souvent typique : le rein atteint est remplacé par de multiples kystes de taille variable, qui ne communiquent pas, sans parenchyme normal entre les kystes. En cas de duplicité, le pyélon supérieur peut être le seul concerné par la dysplasie. Dans tous les cas, la recherche d'une dilatation des voies urinaires homo- et controlatérales, d'une structure anormale intra- et rétrovésicale et de signes de rétention vésicale est essentielle au diagnostic et au bilan malformatif. En effet, de nombreuses uropathies obstructives, notamment du bas appareil, s'accompagnent d'une hypodysplasie, éventuellement kystique, du parenchyme d'amont.

Une *polykystose autosomique dominante* se manifeste classiquement par deux reins un peu augmentés de volume, avec un parenchyme échogène et une différenciation corticomédullaire augmentée.

Dans la *polykystose autosomique récessive,* les deux reins sont typiquement très gros, hyperéchogènes, sans différenciation corticomédullaire reconnaissable, associés à un oligoamnios et à une hypoplasie pulmonaire.

Les *maladies kystiques médullaires* ont une présentation variable, selon l'extension de l'atteinte médullaire.

Dans le groupe des *maladies rénales syndromiques,* l'anomalie rénale peut être un signe majeur ou mineur du syndrome. La détection d'anomalies associées (polydactylie, malformation de la fosse postérieure, du rachis, des côtes, etc.) est un élément fondamental du diagnostic.

Ainsi, l'échographie anténatale permet le dépistage de nombreuses malformations congénitales du parenchyme rénal. Comme toujours, le bilan doit être complet : analyse précise du rein (volume, morphologie, échostructure), appréciation du volume de liquide amniotique, recherche de malformations associées, etc. L'évolution des anomalies au cours de la grossesse est également un élément fondamental du diagnostic et du pronostic fonctionnel rénal. Enfin, dans certaines situations, notamment en cas d'oligoamnios sévère ou d'obésité maternelle, l'échographie n'est pas contributive. L'IRM fœtale peut alors aider au diagnostic [130, 131].

Biologie fœtale

Au-delà des données morphologiques, on utilise également des données de biologie fœtale afin d'estimer aussi précisément que possible le pronostic fonctionnel rénal dans les cas d'uropathie sévère ou de néphropathie de diagnostic anténatal. Ces données de biologie fœtale ont d'abord concerné les urines fœtales et, plus récemment, le sang fœtal.

Analyse des urines fœtales

C'est dans les années 1980 que les premières études ont été pratiquées par Harrison et al [132]. On étudiait alors essentiellement les valeurs du sodium, du chlore et de l'osmolalité urinaire. Plus récemment, ce sont les données concernant le dosage du calcium dans l'urine fœtale, puis de la β2-microglobuline, qui ont été rapportées comme pouvant avoir une valeur pronostique [133-135].

De ces différentes études, il convient de retenir les points suivants concernant l'analyse des urines fœtales :

- il est important, dans la mesure du possible, de ponctionner pour analyse d'une part, l'urine présente dans la vessie (qui est un mélange des urines produites par les deux reins) et, d'autre part, l'urine présente dans le bassinet du rein qui semble le moins atteint si la ponction des deux bassinets n'est pas réalisable ;
- la qualité du prélèvement doit être évaluée et il faut, en particulier, vérifier l'absence de contamination sanguine. Le dosage des enzymes digestives est également nécessaire pour s'assurer de l'absence de contamination par des sécrétions digestives, faisant évoquer une communication urodigestive ;
- les valeurs mesurées sont à comparer à des valeurs obtenues chez des fœtus explorés pour une uropathie et dont l'évolution a été marquée par une normalité de la fonction rénale à l'âge d'un an [135]. Ces valeurs doivent également être interprétées en fonction du terme, en raison de la maturation du tubule rénal, qui les modifie significativement ;
- en pratique, le dosage du sodium dans les urines fœtales permet la meilleure approche sensibilité/spécificité pour différencier les enfants ayant une atteinte rénale dont la sévérité est incompatible avec la survie de ceux qui vont survivre malgré leur pathologie rénale. Cependant, le dosage de la β2-microglobuline donne une approche plus précise pour différencier ceux qui auront une fonction rénale qualifiée de normale à l'âge d'un an des autres enfants dont la fonction rénale sera alors perturbée ;
- l'interprétation des résultats permet de différencier trois situations [136] :
  - celle faisant suspecter une normalité de la fonction rénale à un an (mais qui ne permet pas de préjuger de son évolution ultérieure) ;
  - celle qui permet de confirmer une altération très sévère de la fonction rénale, incompatible avec la survie ;
  - celle, intermédiaire entre les deux précédents groupes, qui fait suspecter une évolution vers l'insuffisance rénale terminale à un âge impossible à préciser.

Étude du sang fœtal

Le dosage de la créatinine plasmatique chez le fœtus n'est pas utilisable, car la molécule traverse le placenta et est éliminée par la mère. Cette valeur, en anténatal et jusqu'à la naissance, est donc représentative de la fonction rénale maternelle. A contrario, la β2-microglobuline ne traverse pas le placenta et est filtrée et réabsorbée par le rein fœtal. Elle représente donc un bon reflet de la fonction glomérulaire fœtale ; elle est indépendante du terme de la grossesse et ne présente pas de risque d'erreur liée, par exemple, au site de ponction des urines fœtales. Elle présente également l'intérêt de pouvoir être utilisée dans l'évaluation de la fonction rénale dans les situations de néphropathies sans dilatation des voies urinaires [137, 138].

Dans tous les cas, il est important de retenir que, malgré le degré de précision obtenu dans l'analyse des données de biologie fœtale, celles-ci doivent être regardées comme un des éléments du diagnostic et du pronostic et doivent être interprétées avec les autres données fondamentales que sont :

- les antécédents familiaux ainsi que les données de biologie moléculaires, s'il y en a ;
- les données échographiques fœtales rénales et extrarénales, ainsi que leur évolution éventuelle au cours de la grossesse ;
- la présence d'anomalies extrarénales ;
- les résultats du caryotype, s'il est réalisé.

Malgré les progrès obtenus au cours des dernières années dans l'évaluation de la fonction rénale en période anténatale, il est important de noter que cet exercice reste difficile. En effet, s'il est possible de diagnostiquer de façon relativement fiable les formes de très mauvais pronostic et les formes de bon pronostic, les difficultés surgissent devant les formes intermédiaires, pour lesquelles il existe un haut risque d'insuffisance rénale, sans qu'il soit néanmoins possible d'en préciser l'importance et l'âge de survenue [136].

■ Conclusion

Les malformations congénitales du rein sont parmi les malformations les plus fréquentes. Le dépistage des malformations asymptomatiques par l'échographie anténatale a profondément modifié la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces enfants. L'analyse anatomique de la malformation ne suffit pas à elle seule et doit être complétée par l'évaluation des conséquences de cette malformation sur la fonction rénale. De même, la recherche d'une anomalie associée doit aider à préciser l'attitude thérapeutique la plus adaptée.

Références

[1] Smith E, Orkin L. A clinical and statistical study of 471 congenital anomalies of the kidney and ureter. *J Urol* 1945;**53**:11.

[2] Poirier J, Poirier I, Baudet J. *Embryologie humaine*. Paris: Maloine; 1993 (188p).

[3] Gersh I. The correlation of structure and function in the developping mesonephros and metanephros. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 1937; **26**:35.

[4] Gubler MC. Génétique du développement de l'appareil urinaire. In: Aigrain Y, editor. *Les malformations de l'appareil urinaire*. Paris: Doin; 2002. p. 3-15.

[5] Pohl M, Bhatnagar V, Mendoza SA, Nigam SK. Toward an etiological classification of developmental disorders of the kidney and upper urinary tract. *Kidney Int* 2002;**61**:10-9.

[6] Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007;**22**: 1675-84.

[7] Klemme L, Fish AJ, Rich S, Greenberg B, Senske B, Segall M. Familial ureteral abnormalities syndrome: genomic mapping, clinical findings. *Pediatr Nephrol* 1998;**12**:349-56.

[8] Pasch A, Hoefele J, Grimminger H, Hacker HW, Hildebrandt F. Multiple urinary tract malformations with likely recessive inheritance in a large Somalian kindred. *Nephrol Dial Transplant* 2004;**19**:3172-5.

[9] Davidson WM, Ross GI. Bilateral absence of the kidneys and related congenital anomalies. *J Pathol Bacteriol* 1954;**68**:459-74.

[10] Stroup NE, Edmonds L, O'Brien TR. Renal agenesis and dysgenesis: are they increasing? *Teratology* 1990;**42**:383-95.

[11] Rizza JM, Downing SE. Bilateral renal agenesis in two female siblings. *Am J Dis Child* 1971;**121**:60-3.

[12] Thomas IT, Smith DW. Oligohydramnios, cause of the nonrenal features of Potter's syndrome, including pulmonary hypoplasia. *J Pediatr* 1974;**84**:811-5.

[13] Stella A. Hereditary renal agenesis. Report of a case. *Minerva Ginecol* 1998;**50**:255-9.

[14] McPherson E, Carey J, Kramer A, Hall JG, Pauli RM, Schimke RN, et al. Dominantly inherited renal adysplasia. *Am J Med Genet* 1987;**26**: 863-72.

[15] Ashley DJ, Mostofi FK. Renal agenesis and dysgenesis. *J Urol* 1960; **83**:211-30.

[16] Potter E. Bilatreal renal agenesis. *J Pediatr* 1946;**29**:68.

[17] Klinger G, Merlob P, Aloni D, Maayan A, Sirota L. Normal pulmonary function in a monoamniotic twin discordant for bilateral renal agenesis: report and review. *Am J Med Genet* 1997;**73**:76-9.

[18] O'Connor TA, LaCour ML, Friedlander ER, Thomas R. Penile agenesis associated with urethral and bilateral renal agenesis. *Urology* 1993;**41**: 564-5.

[19] Carpentier PJ, Potter EL. Nuclear sex and genital malformation in 48 cases of renal agenesis, with especial reference to nonspecific female pseudoheramphroditism. *Am J Obstet Gynecol* 1959;**78**:235-58.

[20] Sepulveda W, Corral E, Sanchez J, Carstens E, Schnapp C. Sirenomelia sequence versus renal agenesis: prenatal differentiation with power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;**11**:445-9.

[21] Doroshow LW, Abeshouse BS. Congenital unilateral solitary kidney: report of 37 cases and a review of the literature. *Urol Surv* 1961;**11**: 219-29.

[22] Sipek A, Gregor V, Horacek J, Chudobova M, Korandova V, Skibova J. Incidence of renal agenesis in the Czech Republic from 1961 to 1995. *Ceska Gynekol* 1997;**62**:340-3.

[23] Arfeen S, Rosborough D, Luger AM, Nolph KD. Familial unilateral renal agenesis and focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1993;**21**:663-8.

[24] Selig AM, Benacerraf B, Greene MF, Garber MF, Genest DR. Renal dysplasia, megalocystis, and sirenomelia in four siblings. *Teratology* 1993;**47**:65-71.

[25] Uchida S, Akiba T, Sasaki S, Iino Y, Tomita K, Yoshiyama N, et al. Unilateral renal agenesis associated with various metabolic disorders in three siblings. *Nephron* 1990;**54**:86-8.

[26] Magee MC, Lucey DT, Fried FA. A new embryologic classification for uro-gynecologic malformations: the syndromes of mesonephric duct induced mullerian deformities. *J Urol* 1979;**121**:265-7.

[27] Longo VJ, Thompson GJ. Congenital solitary kidney. *J Urol* 1952;**68**: 63-8.

[28] Cascio S, Paran S, Puri P. Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. *J Urol* 1999;**162**(3Pt2):1081-3.

[29] Atiyeh B, Husmann D, Baum M. Contralateral renal abnormalities in patients with renal agenesis and noncystic renal dysplasia. *Pediatrics* 1993;**91**:812-5.

[30] Kenney PJ, Robbins GL, Ellis DA, Spirt BA. Adrenal glands in patients with congenital renal anomalies: CT appearance. *Radiology* 1985;**155**: 181-2.

[31] Mace JW, Kaplan JM, Schanberger JE, Gotlin RW. Poland's syndrome. Report of seven cases and review of the literature. *Clin Pediatr* 1972; **11**:98-102.

[32] Novak RW, Robinson HB. Coincident DiGeorge anomaly and renal agenesis and its relation to maternal diabetes. *Am J Med Genet* 1994; **50**:311-2.

[33] Zenteno JC, Mendez JP, Maya-Nunez G, Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S. Renal abnormalities in patients with Kallmann syndrome. *BJU Int* 1999;**83**:383-6.

[34] Kolon TF, Gray CL, Sutherland RW, Roth DR, Gonzales Jr. ET. Upper urinary tract manifestations of the VACTERL association. *J Urol* 2000; **163**:1949-51.

[35] Rugiu C, Oldrizzi L, Lupo A, Valvo E, Loschiavo C, Tessitore N, et al. Clinical features of patients with solitary kidneys. *Nephron* 1986;**43**: 10-5.

[36] Nomura S, Osawa G. Focal glomerular sclerotic lesions in a patient with unilateral oligomeganephronia and agenesis of the contralateral kidney: a case report. *Clin Nephrol* 1990;**33**:7-11.

[37] Argueso LR, Ritchey ML, Boyle Jr. ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992;**6**:412-6.

[38] Geisinger J. Supernumery kidney. *J Urol* 1937;**38**:331.

[39] Macpherson RI. Supernumerary kidney: typical and atypical features. *Can Assoc Radiol J* 1987;**38**:116-9.

[40] N'Guessan G. Stephens FD. Supernumerary kidney. *J Urol* 1983;**130**: 649-53.

[41] Oto A, Kerimoğlu U, Eskiçorapçi S, Hazirolan T, Tekgül S. Bilateral supernumerary kidney: imaging findings. *JBR-BTR* 2002;**85**(6):300-3.

[42] Carlson HE. Supernumerary kidney: a summary of 51 reported cases. *J Urol* 1950;**64**:224-9.

[43] Conrad GR, Loes DJ. Ectopic supernumerary kidney. Functional assessment using radionuclide imaging. *Clin Nucl Med* 1987;**12**:253-7.

[44] Bell E. *Renal disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1946.

[45] Campbell M. Renal ectopy. *J Urol* 1930;**24**:187.

[46] Abeshouse BS, Bhisitkul I. Crossed renal ectopia with and without fusion. *Urol Int* 1959;**9**:63-91.

[47] Stevens A. Pelvic single kidneys. *J Urol* 1937;**37**:610.

[48] Malek RS, Kelalis PP, Burke EC. Ectopic kidney in children and frequency of association with other malformations. *Mayo Clin Proc* 1971;**46**:461-7.

[49] Dretler SP, Olsson C, Pfister RC. The anatomic, radiologic and clinical characteristics of the pelvic kidney: an analysis of 86 cases. *J Urol* 1971;**105**:623-7.

[50] Gleason PE, Kelalis PP, Husmann DA, Kramer SA. Hydronephrosis in renal ectopia: incidence, etiology and significance. *J Urol* 1994;**151**: 1660-1.

[51] Downs RA, Lane JW, Burns E. Solitary pelvic kidney. Its clinical implications. *Urology* 1973;**1**:51-6.

[52] McCrea L. Congenital solitary pelvic kidneys. *J Urol* 1942;**48**:58.

[53] D'Alberton A, Reschini E, Ferrari N, Candiani P. Prevalence of urinary tract abnormalities in a large series of patients with uterovaginal atresia. *J Urol* 1981;**126**:623-4.

[54] Thompson GJ, Pace J. Ectopic kidney: a review of 97 cases. *Surg Gynecol Obstet* 1937;**64**:935.

[55] Borer JG, Bauer SB, Peters CA, Diamond DA, Decter RM, Shapiro E. A single-system ectopic ureter draining an ectopic dysplastic kidney: delayed diagnosis in the young female with continuous urinary incontinence. *Br J Urol* 1998;**81**:474-8.

[56] Pinckney LE, Moskowitz PS, Lebowitz RL, Fritsche P. Renal malposition associated with omphalocele. *Radiology* 1978;**129**: 677-82.

[57] Liddell RM, Rosenbaum DM, Blumhagen JD. Delayed radiologic appearance of bilateral thoracic ectopic kidneys. *AJR Am J Roentgenol* 1989;**152**:120-2.

[58] Lozano RH, Rodriguez C. Intrathoracic ectopic kidney: report of a case. *J Urol* 1975;**114**:601-2.

[59] N'Guessan G. Stephens FD, Pick J. Congenital superior ectopic (thoracic) kidney. *Urology* 1984;**24**:219-28.

[60] Donat SM, Donat PE. Intrathoracic kidney: a case report with a review of the world literature. *J Urol* 1988;**140**:131-3.
[61] Wilmer H. Unilateral fused kidney: a report of 5 cases and review of literature. *J Urol* 1938;**40**:551.
[62] Alexander JC, King KB, Fromm CS. Congenital solitary kidney with crossed ureter. *J Urol* 1950;**64**:230-4.
[63] Cook W, Stephens FD. Fused kidney: Morphologic studies and theory of embyogenesis. In: *Urinary system malformation in children*. New York: Alan R Liss; 1977.
[64] Kelalis PP, Malek RS, Segura JW. Observations on renal ectopia and fusion in children. *J Urol* 1973;**110**:588-92.
[65] Rubinstein ZJ, Hertz M, Shahin N, Deutsch V. Crossed renal ectopia: angiographic findings in six cases. *AJR Am J Roentgenol* 1976;**126**: 1035-8.
[66] Tanenbaum B, Silverman N, Weinberg SR. Solitary crossed renal ectopia. *Arch Surg* 1970;**101**:616-8.
[67] Yates-Bell AJ, Packham DA. Giant hydronephrosis in a solitary crossed ectopic kidney. *Br J Surg* 1972;**59**:104-7.
[68] Hendren WH, Donahoe PK, Pfister RC. Crossed renal ectopia in children. *Urology* 1976;**7**:135-44.
[69] Currarino G, Weisbruch GJ. Transverse fusion of the renal pelvis and single ureter. *Urol Radiol* 1989;**11**:88-91.
[70] Miles BJ, Moon MR, Belville WD, Kiesling VJ. Solitary crossed renal ectopia. *J Urol* 1985;**133**:1022-3.
[71] Gu LL, Alton DJ. Crossed solitary renal ectopia. *Urology* 1991;**38**: 556-8.
[72] Kakei H, Kondo A, Ogisu BI, Mitsuya H. Crossed ectopia of solitary kidney. A report of two cases and a review of the literature. *Urol Int* 1976;**31**:470-5.
[73] Nussbaum AR, Hartman DS, Whitley N, McCauley RG, Sanders RC. Multicystic dysplasia and crossed renal ectopia. *AJR Am J Roentgenol* 1987;**149**:407-10.
[74] Boatman DL, Culp Jr. DA, Flocks RH. Crossed renal ectopia. *J Urol* 1972;**108**:30-1.
[75] Semerci B, Verit A, Nazli O, Ilbey O, Ozyurt C, Cikili N. The role of ESWL in the treatment of calculi with anomalous kidneys. *Eur Urol* 1997;**31**:302-4.
[76] Campbell M. Anomalies of the kidney. In: *Urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1970.
[77] Segura JW, Kelalis PP, Burke EC. Horseshoe kidney in children. *J Urol* 1972;**108**:333-6.
[78] Bridge R. Horseshoe kidney in identical twins. *Br J Urol* 1960;**32**:32.
[79] David RS. Horseshoe kidney: a report of one family. *BMJ* 1974;**4**: 571-2.
[80] Love L, Wasserman D. Massive unilateral non-functioning hydronephrosis in horseshoe kidney. *Clin Radiol* 1975;**26**:409-15.
[81] Dajani AM. Horseshoe kidney: a review of twenty-nine cases. *Br J Urol* 1966;**38**:388-402.
[82] Glenn JF. Analysis of 51 patients with horseshoe kidney. *N Engl J Med* 1959;**261**:684-7.
[83] Boatman DL, Cornell SH, Kolln CP. The arterial supply of horseshoe kidneys. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;**113**:447-51.
[84] Kolln CP, Boatman DL, Schmidt JD, Flocks RH. Horseshoe kidney: a review of 105 patients. *J Urol* 1972;**107**:203-4.
[85] Boatman DL, Kolln CP, Flocks RH. Congenital anomalies associated with horseshoe kidney. *J Urol* 1972;**107**:205-7.
[86] Zondek LH, Zondek T. Horseshoe kidney and associated congenital malformations. *Urol Int* 1964;**18**:347-56.
[87] Voisin M, Djernit A, Morin D, Grolleau R, Dumas R, Jean R. Congenital heart diseases and urinary malformations. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1988;**81**:703-7.
[88] Whitaker RH, Hunt GM. Incidence and distribution of renal anomalies in patients with neural tube defects. *Eur Urol* 1987;**13**:322-3.
[89] Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangarloo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* 1988;**82**:852-6.
[90] Sharma SK, Bapna BC. Surgery of the horseshoe kidney--an experience of 24 patients. *Aust N Z J Surg* 1986;**56**:175-7.
[91] Sherer DM, Woods Jr. JR. Antenatal diagnosis of horseshoe kidney. *J Ultrasound Med* 1992;**11**:274.
[92] Buntley D. Malignancy associated with horseshoe kidney. *Urology* 1976;**8**:146-8.
[93] Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Lampel A, Steinbach F, Cramer BM, Thuroff JW. Tumor in the horseshoe kidney: clinical implications and review of embryogenesis. *J Urol* 1992;**147**:1098-102.
[94] Mesrobian HG, Kelalis PP, Hrabovsky E, Othersen Jr. HB, deLorimier A, Nesmith B. Wilms tumor in horseshoe kidneys: a report from the National Wilms Tumor Study. *J Urol* 1985;**133**:1002-3.
[95] McDonald R, Donaldson L, Emmett L, Tejani A. A decade of living donor transplantation in North American children: the 1998 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2000;**4**:221-34.
[96] Campbell M. Anomalies of the kidney. In: *Urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1963.
[97] Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukel T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000;**14**:1111-4.
[98] Weyrauch H. Anoamlies of renal rotation. *Surg Gynecol Obstet* 1939; **69**:183.
[99] Mackie GG, Awang H, Stephens FD. The ureteric orifice: the embryologic key to radiologic status of duplex kidneys. *J Pediatr Surg* 1975;**10**:473-81.
[100] Cochat P, Bandin F. Hypopoplasie et dysplasie rénales. In: Aigrain Y, editor. *Les malformations de l'appareil urinaire*. Paris: Doin; 2002. p. 113-22.
[101] Salomon R. Renal hypodysplasia. *Arch Pediatr* 2007;**14**:689-91.
[102] Decramer S, Parant O, Beaufils S, Clauin S, Guillou C, Kessler S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2007;**18**:923-33.
[103] Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, Guigonis V, Decramer S, Morin D, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**: 497-503.
[104] Cooperman LR, Lowman RM. Fetal lobulation of the kidneys. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1964;**92**:273-8.
[105] Merklin RJ, Michels NA. The variant renal and suprarenal blood supply with data on the inferior phrenic, ureteral and gonadal arteries: a statistical analysis based on 185 dissections and review of the literature. *J Int Coll Surg* 1958;**29**(1Part1):41-76.
[106] Geyer JR, Poutasse EF. Incidence of multiple renal arteries on aortography. Report of a series of 400 patients, 381 of whom had arterial hypertension. *JAMA* 1962;**182**:120-5.
[107] Graves FT. The anatomy of the intrarenal arteries in health and disease. *Br J Surg* 1956;**43**:605-16.
[108] Graves FT. The aberrant renal artery. *J Anat* 1956;**90**:553-8.
[109] Sampaio FJ, Aragao AH. Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. *J Urol* 1990;**143**: 679-81.
[110] Sampaio FJ, Aragao AH. Anatomical relationship between the renal venous arrangement and the kidney collecting system. *J Urol* 1990; **144**:1089-93.
[111] Crummy Jr. AB, Atkinson RJ, Caruthers Jr. SB. Congenital Renal Arteriovenous Fistulas. *J Urol* 1965;**93**:24-6.
[112] Cho KJ, Stanley JC. Non-neoplastic congenital and acquired renal arteriovenous malformations and fistulas. *Radiology* 1978;**129**: 333-43.
[113] Yazaki T, Tomita M, Akimoto M, Konjiki T, Kawai H, Kumazaki T. Congenital renal arteriovenous fistula: case report, review of Japanese literature and description of non-radical treatment. *J Urol* 1976;**116**: 415-8.
[114] Timmons Jr. JW, Malek RS, Hattery RR, Deweerd JH. Caliceal diverticulum. *J Urol* 1975;**114**:6-9.
[115] Wulfsohn MA. Pyelocaliceal diverticula. *J Urol* 1980;**123**:1-8.
[116] Lister J, Singh H. Pelvicalyceal cysts in children. *J Pediatr Surg* 1973; **8**:901-5.
[117] Amar AD. The clinical significance of renal caliceal diverticulum in children: relation to vesicoureteral reflux. *J Urol* 1975;**113**:255-7.
[118] Siegel MJ, McAlister WH. Calyceal diverticula in children: unusual features and complications. *Radiology* 1979;**131**:79-82.
[119] Goldfischer ER, Stravodimos KG, Jabbour ME, Klima WJ, Smith AD. Percutaneous removal of stone from caliceal diverticulum in patient with nephroptosis. *J Endourol* 1998;**12**:365-6.
[120] Baldwin DD, Beaghler MA, Ruckle HC, Poon MW, Juriansz GJ. Ureteroscopic treatment of symptomatic caliceal diverticular calculi. *Tech Urol* 1998;**4**:92-8.
[121] Malament M, Schwartz B, Nagamatsu GR. Extrarenal calyces: their relationship to renal disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1961;**86**:823-9.
[122] Blane CE, Barr M, DiPietro MA, Sedman AB, Bloom DA. Renal obstructive dysplasia: ultrasound diagnosis and therapeutic implications. *Pediatr Radiol* 1991;**21**:274-7.

[123] Kenneth. Renal dysplasia, renal hypoplasia and cystic disease of the kidney. In: *Clinical pediatric urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1992 (1121p).
[124] Bischel MD, Blustein WC, Kinnas NC, Valaitis J, Rubenstein M. Solitary renal calix. *JAMA* 1978;**240**:2467-8.
[125] Morimoto S, Sangen H, Takamatsu M, Kitagawa M, Fujinaga T, Kitamura S, et al. Solitary calix in siblings. *J Urol* 1979;**122**:690-1.
[126] Avni FE, Garel L, Hall M, Rypens F. Perinatal approach to anomalies of the urinary tract, adrenals and genital system. In: *Perinatal imaging medical radiology*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. p. 153-96.
[127] Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn* 2003;**23**:891-7.
[128] Avni F. Fetal renal hyperechogenicity in intrauterine growth retardation. *Pediatr Nephrol* 2002;**17**:222.
[129] Chaumoitre K, Brun M, Cassart M, Maugey-Laulom B, Eurin D, et al. Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidneys unrelated to renal tract anomalies: A multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;**28**:911-7.
[130] Cassart M, Eurin D, Didier F, Guibaud L, Avni EF. Antenatal renal sonographic anomalies and postnatal follow-up of renal involvement in Bardet-Biedl syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;**24**:51-4.
[131] Cassart M, Massez A, Metens T, Rypens F, Lambot MA, Hall M, et al. Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. *AJR Am J Roentgenol* 2004;**182**: 689-95.
[132] Crombleholme TM, Harrison MR, Golbus MS, Longaker MT, Langer JC, Callen PW, et al. Fetal intervention in obstructive uropathy: prognostic indicators and efficacy of intervention. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**162**:1239-44.
[133] Nicolaides KH, Cheng HH, Snijders RJ, Moniz CF. Fetal urine biochemistry in the assessment of obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**166**:932-7.
[134] Muller F, Dommergues M, Mandelbrot L, Aubry MC, Nihoul-Fekete C, Dumez Y. Fetal urinary biochemistry predicts postnatal renal function in children with bilateral obstructive uropathies. *Obstet Gynecol* 1993; **82**:813-20.
[135] Muller F, Dommergues M, Bussières L, Lortat-Jacob S, Loirat C, Oury JF, et al. Development of human renal function: reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine. *Clin Chem* 1996; **42**:1855-60.
[136] Dumez Y. Fetal renal impairment syndrome. *Ann Urol (Paris)* 2004; **38**:173-9.
[137] Muller F, Dreux S, Audibert F, Chabaud JJ, Rousseau T, D'Hervé D, et al. Fetal serum ss2-microglobulin and cystatin C in the prediction of post-natal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys. *Prenat Diagn* 2004;**24**:327-32.
[138] Dommergues M, Muller F, Ngo S, Hohlfeld P, Oury JF, Bidat L, et al. Fetal serum beta2-microglobulin predicts postnatal renal function in bilateral uropathies. *Kidney Int* 2000;**58**:312-6.

N. Kalfa (nicolaskalfa@gmail.com).
Service d'urologie pédiatrique, Hôpital Lapeyronie-Arnaud de Villeneuve, 271, avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.
Service de chirurgie viscérale pédiatrique, Hôpital Lapeyronie-Arnaud de Villeneuve, 271, avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.

C. Veyrac.
Service de radiologie pédiatrique, Hôpital Lapeyronie-Arnaud de Villeneuve, 271, avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.

C. Dubois.
Service d'anatomopathologie, Hôpital Lapeyronie-Arnaud de Villeneuve, 271, avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.

D. Morin.
Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Lapeyronie-Arnaud de Villeneuve, 271, avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.

C. Lopez.
M. Averous.
Service d'urologie pédiatrique, Hôpital Lapeyronie-Arnaud de Villeneuve, 271, avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Kalfa N., Veyrac C., Dubois C., Morin D., Lopez C., Averous M. Malformations congénitales du rein. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-125-A-10, 2009.



Anomalies congénitales du développement rénal

A. Bouty, A. Godron-Dubrasquet, F. Pelluard, B. Llanas, P. Pietrera, E. Dobremez

Les anomalies du développement rénal sont maintenant souvent diagnostiquées, ou au moins suspectées, en anténatal lors des échographies fœtales systématiques. Cela a mené à une meilleure gestion médicale de ces malformations, mais aussi à de nouvelles problématiques. La responsabilité des gènes du développement dans ces embryopathies étant de plus en plus documentée, les pathologies les plus graves et/ou bilatérales font rechercher une association syndromique. À l'inverse, on met souvent en évidence des malformations non pathogènes. Ces anomalies ont une incidence plus forte chez le garçon et affectent le plus souvent le rein gauche. Il faut savoir être rassurant et prévoir des examens raisonnables pour le suivi de ces patients. Restent des anomalies au pronostic incertain, pour lesquelles une prise en charge multidisciplinaire est importante. Sont abordées ici les anomalies de nombre, en insistant sur la conséquence clinique essentielle dans cette pathologie : la prise en charge d'un patient en situation de rein unique. Puis les anomalies de position et de fusion rénale sont décrites, avec un intérêt particulier pour le rein en fer à cheval. Les anomalies de taille et d'échogénicité permettent d'aborder la notion de dysplasie, dont la plus fréquente est la dysplasie rénale multikystique. Enfin les malformations calicielles, avec une présentation souvent décalée dans le temps, clôturent cet exposé. Ce dernier se veut pratique, pour aider les praticiens confrontés à des anomalies détectées en anténatal. Les hypothèses embryologiques ne sont pas détaillées. La thérapeutique est également largement abordée pour guider l'urologue pédiatre ou adulte dans ces situations où le traitement chirurgical est souvent spécifique et non dénué de risques.

Mots-clés : Rein ; Anomalie congénitale ; Rein unique ; Rein en fer à cheval ; Dysplasie rénale multikystique ; Anomalie calicielle

Plan

Introduction

Les anomalies congénitales du développement rénal ont toujours existé, mais, avant l'ère de l'échographie fœtale systématique, seules les formes devenues symptomatiques étaient prises en charge, et ce plus ou moins précocement. D'autres étaient découvertes fortuitement ou au cours d'autopsies. Cette pathologie historique doit maintenant être abordée à travers le

Volume 9 > n°4 > octobre 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)73252-3

prisme d'un diagnostic anténatal systématique et performant. Si la description anatomique est précise, le pronostic fonctionnel reste difficile à établir avant la naissance. Il convient donc d'être prudent dans les informations délivrées aux familles. Le développement de l'appareil urinaire étant intimement lié au développement de l'appareil génital, l'incidence des malformations associées est importante. On distingue les malformations entrant dans le cadre d'anomalies moléculaires, dont les gènes en cause sont de plus en plus souvent décrits, des anomalies liées à une embryofœtopathie accidentelle, les plus fréquentes. La présentation clinique d'anomalies non connues, révélées chez l'enfant ou l'adulte est également évoquée. Les auteurs n'insistent pas sur les théories embryologiques ou le support génétique des différentes anomalies, mais plutôt sur leur diagnostic, leur pronostic et surtout leur prise en charge.

■ Embryologie résumée

Les reins se développent dès la quatrième semaine de gestation [1] grâce à l'interaction entre :

- le bourgeon urétéral, issu du canal de Wolff qui donnera l'uretère, le bassinet, les grands et petits calices ainsi que les tubes collecteurs ;
- le blastème métanéphrogène, futur rein définitif qui donnera les glomérules, les tubes contournés et l'anse de Henlé.

Entre cinq et neuf semaines de gestation, les reins migrent vers la portion crâniale de l'embryon, pour rejoindre les glandes surrénales dans la région lombaire, réalisant dans le même temps une rotation. Leur vascularisation se fait successivement par des vaisseaux de proximité, jusqu'à une situation définitive directement sur l'aorte et la veine cave inférieure (Fig. 1).

Un défaut de connexion ou une destruction d'un de ces éléments expliquent les agénésies rénales. Un défaut, un excès de migration ou un accolement des deux reins expliquent la plupart des anomalies anatomiques de position et de fusion. Une dysplasie est volontiers la conséquence d'une anomalie de l'écoulement des urines. Parfois, c'est le signe d'appel d'une anomalie génétique notamment dans les formes bilatérales.

■ Reins normaux

Identifier les anomalies congénitales du développement sous-entend que l'on ait au préalable décrit la normalité des reins. Ce sont des organes pairs, distincts l'un de l'autre, situés dans les fosses lombaires dont le sinus se projette à la hauteur de D12. Leur taille est fonction de l'âge, avec des courbes disponibles depuis la période fœtale [2, 3]. Le rein contient au niveau de son cortex l'appareil de filtration et en son centre les voies excrétrices intrarénales. Pour la caractérisation d'une anomalie de migration ou de rotation, il est utile de disposer d'un outil de référence adapté à l'imagerie en coupe, comme celui décrit par Glodny [4] (Fig. 2).

■ Circonstances du diagnostic

La description anatomique des reins est habituellement réalisée sur l'échographie fœtale du deuxième, voire du troisième trimestre. Il y est décrit la position des reins, leur taille, qui est fonction du terme, et leur forme lobulée spécifique du fœtus et du petit enfant. L'analyse du parenchyme passe par la mesure de l'échogénicité du rein qui est importante avant 18 semaines d'aménorrhée (SA), puis inférieure à celle du foie dès 22 SA et inférieure à celle du poumon après 32 SA. Le rein fœtal normal doit présenter une différenciation corticomédullaire (DCM) avec un centre plus échogène que son cortex. L'absence de DCM à 20 SA est suspecte. En dernier lieu, l'épaisseur du parenchyme rénal (index parenchymateux) augmente de 5 mm à 22 SA à 10 mm à 32 SA. Un complément par imagerie par résonance magnétique (IRM) fœtale est intéressant, idéalement à 32 SA. À cette description anatomique du fœtus s'ajoute la mesure de la quantité de liquide amniotique (index de liquide amniotique). Toutes ces informations sont disponibles dans le traité de *Radiologie et Imagerie médicale* de cette collection [2].

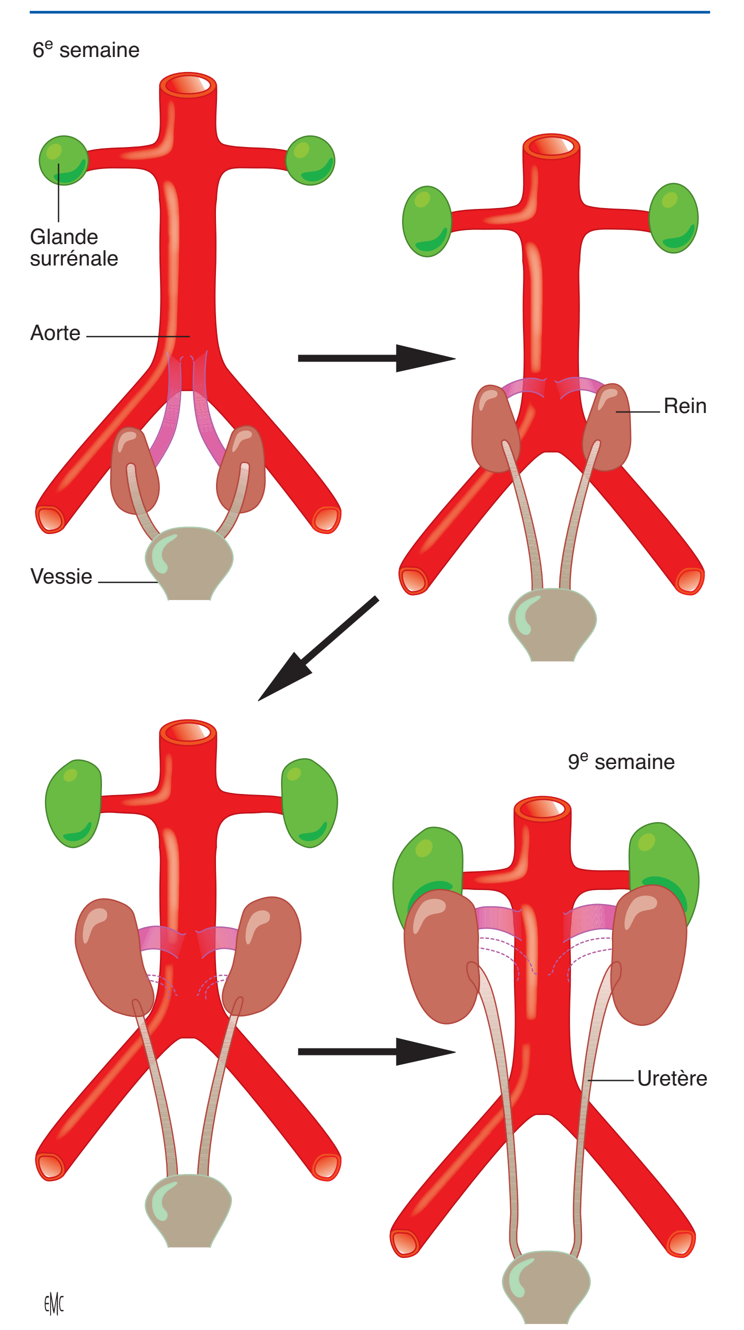
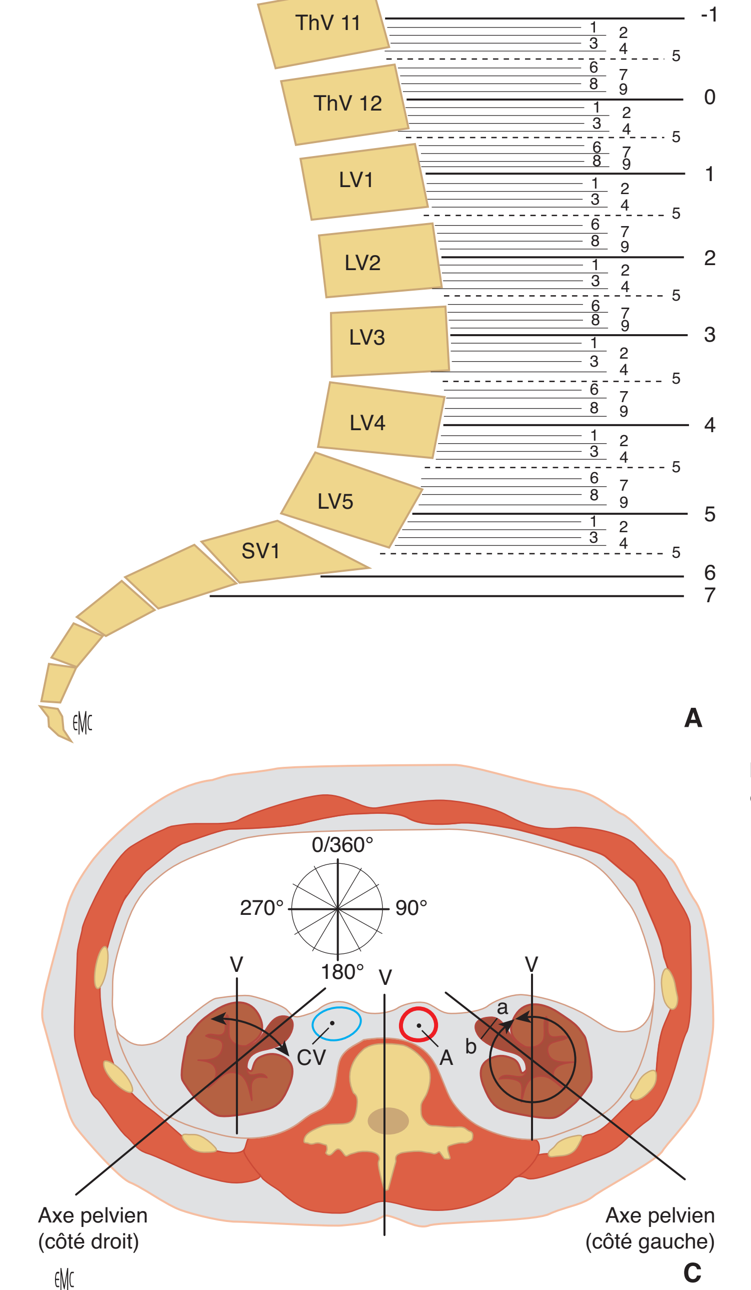


Figure 1. Les reins réalisent une migration vers l'extrémité crâniale de l'embryon de la sixième à la neuvième semaine de gestation. Ils passent d'une situation sacrée à une position iliaque puis lombaire. À dix semaines de gestation, ils sont fonctionnels et l'urine est drainée dans la cavité amniotique en cheminant dans les voies urinaires. Noter la grande taille des surrénales qui peuvent être confondues avec les reins lorsque ceux-ci ne sont pas dans leur loge.

La découverte d'une malformation rénale est une situation fréquente, représentant 17 % [5] des cas de malformation au cours de la grossesse. Cette découverte est habituellement fortuite, car les situations à risque génétique justifiant des examens orientés sont rares en pathologie rénale. Le diagnostic anténatal d'une malformation rénale doit faire rechercher, par une échographie dite de deuxième avis, des associations pathologiques pouvant intégrer un syndrome polymalformatif. Dans les troubles de l'échogénicité, une échographie des parents peut orienter vers un diagnostic étiologique. La quantité de liquide amniotique et, dans une moindre mesure, les données biologiques fœtales sont les seules données disponibles pour essayer d'évaluer la fonction rénale du fœtus. Bien que les familles soient en demande d'informations pronostiques sur la fonction rénale de l'enfant à naître, le praticien n'a comme support que l'imagerie du fœtus à



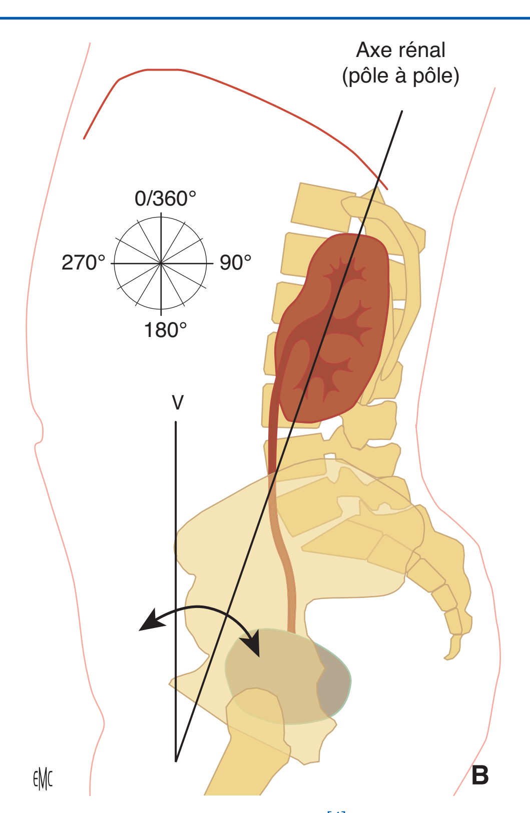


Figure 2. Imagerie en coupe (d'après [4]). Dans un plan sagittal, le groupe caliciel moyen du rein normal se projette en T12 (A). Le rein présente une obliquité par rapport à la verticale (B). Dans un plan transversal, le bassinet est en position médiale et ventrale et les calices en position latérale et dorsale (C).

un temps donné pour se prononcer. En dehors des situations très péjoratives ou tout à fait bénignes, il est difficile d'émettre un pronostic fonctionnel rénal avant la naissance, et même souvent les premières années de vie. On retient néanmoins comme facteurs de mauvais pronostic, l'oligoamnios, la découverte précoce de la malformation, sa bilatéralité, et les signes de dysplasie rénale qui sont décrits ici (cf. infra). Un index de liquide amniotique normal jusqu'à la fin de la grossesse est plutôt en faveur d'une bonne fonction rénale fœtale.

La confirmation diagnostique postnatale des anomalies du développement rénal fait appel en première intention à l'échographie rénale et vésicale à la fin de la première semaine de vie. Quelques jours après la naissance, l'étude de la fonction rénale est plus aisée grâce aux dosages biologiques, urinaires et sanguins. Différents examens isotopiques (scintigraphies rénales et clairances isotopiques) peuvent apporter des informations de fonction différentielle des reins et des mesures précises du débit de filtration glomérulaire.

■ Anomalies de nombre

Agénésie rénale bilatérale

Forme ultime de l'anomalie du développement, l'agénésie rénale bilatérale est rapidement létale après la naissance. Elle est observée dans un cas sur 3000 à 5000 [1, 6] avec une incidence plus importante chez le garçon. Elle est caractérisée par l'absence de parenchyme rénal (Fig. 3A), probablement par dégénérescence précoce du bourgeon urétéral [1] qui rend impossible le développement du blastème métanéphrogène. Son diagnostic est réalisé en anténatal avec comme signe d'appel échographique une absence de visualisation des structures rénales et un oligoamnios sévère (voire un anamnios) dès 14 semaines de gestation. En cas d'oligoamnios sévère, l'exploration échographique du fœtus est difficile. L'impossibilité d'éliminer les déchets métaboliques fœtaux ne produit pas de mort in utero, car les échanges maternels compensent l'absence de filtration glomérulaire du fœtus, et





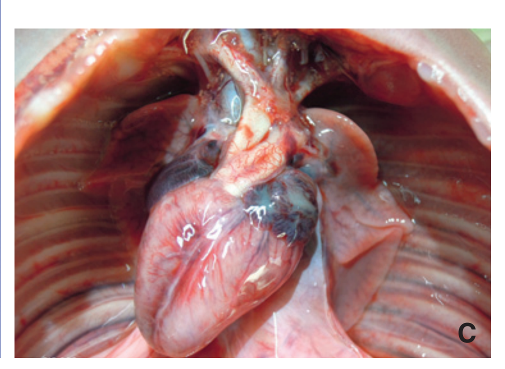


Figure 3. Agénésie rénale bilatérale (clichés de l'unité de fœtopathologie, CHU de Bordeaux).
A. L'agénésie rénale bilatérale est définie par l'absence de structure rénale. La région est alors occupée par des surrénales de grande taille avec un aspect en galette.
B. Le faciès de Potter est caractérisé par un nez aplati, un menton peu marqué et des oreilles bas implantées.
C. L'hypoplasie pulmonaire est un défaut de développement lié aux contraintes subies par la cage thoracique.

la grossesse se poursuit le plus souvent jusqu'au terme. Les anomalies associées sont fréquentes. Certaines, comme le syndrome de Potter (décrit en 1946 par Edith Potter), sont la conséquence de l'oligoamnios. Il associe un faciès caractéristique (Fig. 3B), lié à l'écrasement de la face sur la paroi utérine, une hypoplasie pulmonaire (Fig. 3C), par défaut d'expansion de la cage thoracique et des anomalies des membres, par contrainte d'espace. On peut l'observer dans toutes les autres causes d'oligoamnios, notamment en cas d'uropathie obstructive bilatérale. D'autres anomalies sont fréquemment associées à l'agénésie rénale bilatérale (85 % des cas) : anomalie génitale chez la fille, atrésie trachéale, atrésie duodénale, fente labiale et palatine ou encore malformations cérébrales [1]. Au niveau génétique, seules des mutations du gène *RET* (connu pour être un gène de différenciation de l'appareil urinaire) ont été retrouvées, chez seulement un tiers des nouveau-nés affectés [7].

Les conséquences médicales sont de deux ordres. De par la relative certitude diagnostique de l'échographie fœtale et considérant le pronostic sans appel, les demandes d'interruption médicale de grossesse sont systématiquement acceptées. Se discute ensuite le risque de récurrence pour les grossesses ultérieures. En l'absence de cause génétique clairement identifiée, les parents sont informés d'une augmentation du risque (× 15) de malformations rénales dans la fratrie des sujets atteints [8].

Agénésie rénale unilatérale

L'agénésie rénale unilatérale est plus fréquente que la forme bilatérale (environ 1 cas sur 2000 sur une méta-analyse de 4 253 483 patients [9]). On l'observe le plus souvent chez le garçon, mais sans prédominance de côté. Elle serait la conséquence d'un défaut de développement, d'une destruction, ou encore de l'absence de connexion du bourgeon urétéral avec le blastème métanéphrogène [1]. Il est difficile de définir exactement la fréquence de l'agénésie rénale vraie, car on considère comme agénésie toute situation où l'un des reins n'a pas été visualisé par les moyens morphologiques disponibles (échographie fœtale dans l'immense majorité des cas). Or ces examens peinent à retrouver de petits reins (inférieurs à 2 cm de grand axe) atrophiques ou dysplasiques. On sait notamment que les reins porteurs d'une dysplasie multikystique peuvent involuer en anténatal par un mécanisme d'apoptose. A contrario, l'absence d'un rein peut être méconnue car la glande surrénale, proportionnellement volumineuse en anténatal, occupe la loge rénale et peut être prise pour le rein. La mise en évidence d'une agénésie rénale unilatérale doit faire rechercher des associations malformatives syndromiques :

- syndrome de VACTERL : anomalie vertébrale, malformation anorectale, cardiopathie, atrésie de l'œsophage et anomalie des membres. L'agénésie rénale unilatérale est présente dans 30 % des syndromes de VACTERL [10] ;
- syndrome rein-colobome : dysplasie du nerf optique, insuffisance rénale terminale dès la période prénatale, par mutation de *PAX 2* (autosomique dominant) ;
- syndrome branchio-oto-rénal (BOR) : anomalie des arcs branchiaux, anomalies auditives par mutation de *EYA 1*, *SIX 1* et/ou *SIX 5* (autosomique dominant) [11] ;
- syndrome de Townes-Brocks : malformation anorectale, de l'oreille externe, de l'axe radial (pouce) et surdité par mutation du gène *SALL 1* [12].

Peuvent aussi être recherchés : l'anémie de Fanconi, les syndromes de DiGeorge (microdélétion 22q11.2), Fraser, Kallman, Klinefelter, Rokitansky-Kuster-Hauser, Poland, ou encore Williams-Beuren [13].

Comme diagnostic différentiel, des causes exogènes sont suspectées comme le diabète maternel [14] ou une prise médicamenteuse [15].

Associé à ces agénésies rénales unilatérales, des malformations génitales sont classiques, plus souvent chez la fille (duplication utérine ipsilatérale plus ou moins communicante) que chez le garçon (agénésie du canal déférent, de la vésicule séminale ou de l'épididyme ipsilatéral) [16–18]. Si, dans la population générale, les anomalies utérines sont présentes chez une femme sur 500, cette fréquence passe à une femme sur deux en cas d'agénésie rénale ipsilatérale [19]. Les parents doivent en être informés, afin de ne pas retarder la prise en charge pubertaire d'une duplication utérine non communicante, responsable d'une hématométrie douloureuse. Les gonades sont normales dans les deux sexes en cas d'agénésie rénale.

En cas d'agénésie rénale unilatérale, il est observé une hypertrophie rénale (dite compensatrice) sur le rein controlatéral dès la période anténatale [20]. La longueur rénale est d'environ 50 % supérieure à la normale [21]. Dans les modèles animaux, notamment ovins, qui partagent avec l'être humain le fait d'avoir une néphrogenèse terminée à la naissance, on peut réaliser une néphrectomie anténatale et juger du devenir à long terme des animaux. L'équipe de Lankadeva [22] a montré que, en cas de néphrectomie à une période correspondant au début du troisième

Tableau 1.
Fréquence du suivi médical en cas de rein unique.

Paramètres de surveillance	DFG > 60 ml/min Pas de malformation associée des voies urinaires	DFG > 60 ml/min Malformation associée des voies urinaires	DFG < 60 ml/min ou microalbuminurie positive ou HTA
Examen clinique avec poids/taille	Tous les ans	Tous les 6 mois	Tous les 4 à 6 mois
Mesure de la PA	Tous les ans	Tous les 6 mois	Tous les 4 à 6 mois
Albuminurie	Tous les ans	Tous les 6 mois	Tous les 4 à 6 mois
Créatininémie	Tous les 5 ans	Tous les 3 à 5 ans	Tous les 4 à 6 mois
Échographie rénale	Tous les 5 ans	Variable selon la malformation	Variable selon la malformation

La fréquence des examens cliniques et complémentaires est fonction du DFG et des signes associés. Plus la fonction rénale est altérée et plus il existe de signes associés, plus la surveillance est rapprochée.
DFG : débit de filtration glomérulaire ; PA : pression artérielle ; HTA : hypertension artérielle.

trimestre chez l'homme, la perte néphronique totale n'était que de 30 % (contre les 50 % attendus) grâce à un mécanisme de néphrogenèse compensatoire dans le rein controlatéral. Cela a été confirmé dans l'unique étude anatomopathologique d'un rein unique [23], avec une augmentation du nombre de néphrons, signant un mécanisme d'hyperplasie plus que d'hypertrophie.

Rein unique

Il convient de considérer le cadre du rein unique, qui représente une situation bien étudiée en néphrologie pédiatrique ces dernières années. Ce rein unique peut résulter d'une anomalie congénitale de type agénésie rénale, mais aussi de toute situation post-chirurgicale ou post-traumatique au cours de la vie.

Une méta-analyse récente sur 2684 cas de reins uniques congénitaux, chez des patients enfants et adultes, a montré une prévalence de 16 % d'hypertension artérielle (HTA), de 21 % de microalbuminurie et de 10 % d'insuffisance rénale [9]. Trente-deux pour cent des patients porteurs d'agénésie rénale unilatérale sont porteurs d'une uropathie controlatérale, avec par ordre décroissant de fréquence, reflux vésico-urétéral (24 %), méga-uretère (7 %) et syndrome de jonction pyélo-urétérale (JPU) (6 %) [9]. On trouve aussi 31 % de pathologies extrarénales : malformations intestinales (16 %), cardiaques (14 %), osseuses (13 %) ou génitales chez la fille (11 %). Trente pour cent de ces patients feront au moins un épisode d'infection urinaire [9]. Le statut de rein unique a un caractère plus rassurant en anténatal s'il est associé à une échogénicité rénale normale, l'absence d'anomalie des voies excrétrices et une quantité de liquide amniotique normale.

Physiologiquement, un nombre réduit de néphrons fonctionnels va entraîner une hyperfiltration glomérulaire compensatrice des néphrons restants. Cette hyperfiltration peut conduire, à long terme, à une glomérulosclérose et aggraver cette réduction néphronique [24, 25]. L'incidence de cette dernière est plus importante en cas de rein unique congénital, car la période d'hyperfiltration est plus longue.

Un suivi régulier des patients en situation de rein unique est préconisé en raison du risque d'évolution vers une maladie rénale chronique [26–28]. Une telle évolution est favorisée par certains facteurs de risque [29] :

- facteurs de risque majeurs :
  - présence d'anomalie du rein et/ou de la voie urinaire associée,
  - HTA,
  - obésité,
  - albuminurie (micro- ou macroalbuminurie) ;
- facteurs de risque mineurs :
  - cliniques : petit poids de naissance, antécédents d'infections urinaires, petite taille,
  - biologiques : anémie, hyperphosphorémie,
  - conditions socioéconomiques défavorables [30, 31],
  - sexe masculin (60 % des patients), avec risque cardiovasculaire plus important [22].

La surveillance doit comprendre [32] :

- un examen clinique avec surveillance de la croissance staturopondérale et mesure de la pression artérielle (PA), le holter tensionnel permettant un meilleur dépistage de l'HTA [33] ;
- une recherche de microalbuminurie et un dosage de la créatinine sanguine ;
- une échographie rénale et vésicale.

La fréquence de ce suivi dépend des facteurs de risque associés [34] (Tableau 1).

Devant l'apparition d'une microalbuminurie ou d'une HTA, un traitement néphroprotecteur par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine est à débuter [35]. D'autres mesures préventives sont à mettre en place telles que contre-indication des médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminosides), régime alimentaire contrôlé en protéines animales [25] et en sel, lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, surpoids, sédentarité) et bonne hydratation. Un document de la Société française de néphrologie pédiatrique [36] a été réalisé à l'attention des familles.

La question de la restriction de certaines activités physiques est débattue. Jusque dans les années 1970, de nombreuses réglementations issues des sociétés savantes avaient amené des restrictions sportives chez les patients porteurs d'un rein unique [37, 38]. Puis ces restrictions ont été levées pour faire place à des recommandations vis-à-vis des sports considérés comme « à risque » (sport de contact ou avec des vitesses élevées). Actuellement, de telles restrictions semblent difficiles à imposer et ces situations doivent plutôt faire l'objet d'une information claire et de protocoles précis en cas de traumatisme. Il serait intéressant de pouvoir comparer le bénéfice d'une activité physique par rapport à la sédentarité, mis en balance avec le risque très faible de traumatisme.

Rein surnuméraire

Si les duplications des voies urinaires supérieures sont fréquentes (et souvent rapportées comme antécédent pathologique par les patients sous la dénomination de « troisième rein »), la duplication du rein lui-même reste exceptionnelle, avec moins de 100 cas décrits dans la littérature [39]. Il s'agit d'un rein indépendant ayant sa propre vascularisation, une capsule et une voie excrétrice avec abouchement urétéral indépendant. Le rein surnuméraire est habituellement plus petit que le rein ipsilatéral, en position inféromédiale par rapport à ce dernier, bien que parfois supérieure [40]. Comme souvent en urologie, les complications peuvent être des pyélonéphrites, des douleurs, une hématurie ou encore une HTA. Dans la plupart des cas, une néphrectomie est indiquée, ce qui ne représente pas de difficulté particulière étant donné le caractère individualisé du rein surnuméraire.

■ Anomalies de position et de fusion

Anomalies de position

Un arrêt (fréquent) ou un excès (rare) de migration du blastème métanéphrogène pendant la vie fœtale expliquent les anomalies de position du rein. On définit des reins pelviens (les plus fréquents), iliaques (rares) et thoraciques (exceptionnels).



Figure 4. Tomodensitométrie d'un rein gauche en ectopie thoracique. La vascularisation artérielle reste issue de l'aorte sous-diaphragmatique et emprunte le foramen de Bochdalek.

Leur vascularisation se fait, habituellement, à partir de la structure artérielle la plus proche, sauf lorsque le rein se trouve en position thoracique où l'abouchement de l'artère rénale reste sous-diaphragmatique. La vascularisation de ces reins en position anormale est volontiers moins bien systématisée que la vascularisation rénale normale, et doit être précisément étudiée avant tout geste chirurgical. En cas de défaut de migration, la fonction de ce rein est souvent plus faible que le rein controlatéral, alors qu'elle est normale en cas d'excès. De la même façon, les uropathies sont plus fréquentes en présence d'un défaut de migration.

Rein thoracique

Avec une quinzaine de cas rapportés en 30 ans dans la littérature [41], cette situation rarissime est définie comme un rein siégeant dans la cavité thoracique, au-dessus du diaphragme dans la région postérieure (Fig. 4). Le plus souvent, c'est le rein gauche qui est ectopique et l'incidence semble un peu plus importante chez le garçon. La vascularisation rénale passe par le foramen de Bochdalek. La glande surrénale ipsilatérale est habituellement en position caudale, mais parfois en position crâniale par rapport au rein [42]. Plusieurs rapports ont fait état de reins thoraciques dans le cadre d'une hernie diaphragmatique à travers le foramen de Bochdalek. Il ne semble pas logique de retenir ces cas comme ectopiques thoraciques, mais plutôt comme des reins herniés en même temps que les organes intrapéritonéaux. D'ailleurs, lors de l'association avec une hernie diaphragmatique, il existe souvent des signes cliniques respiratoires, alors que, dans le rein thoracique isolé, les découvertes sont le plus souvent fortuites. En l'absence d'autres viscères herniés, l'abstention thérapeutique est d'ailleurs la règle [41]. Vu le faible risque d'uropathies associées, il n'est pas indiqué de les rechercher en cas d'excès de migration.

Rein iliaque ou pelvien

D'une fréquence d'environ un sur 1000 sur une série d'autopsies [43], les défauts de migration touchent plus souvent le rein gauche, sans prédisposition de sexe. Dix pour cent des cas de défaut de migration sont bilatéraux [44]. Le rein est habituellement plus petit qu'un rein normal (Fig. 5), avec une fonction diminuée [45], et souvent un trouble de rotation associé [46]. En l'absence de visualisation d'un rein dans la fosse lombaire en anténatal, il convient, avant de parler d'agénésie, de rechercher ce rein dans le pelvis. Le rein est dit pelvien lorsqu'il se situe entièrement en dessous de la bifurcation aortique (L4), et iliaque lorsqu'il a franchi le niveau de la crête iliaque, mais que son centre n'est pas au-dessus de L2 [47].



Figure 5. Échographie d'un rein pelvien hypotrophique, visible en rétrovésical, associé à une dilatation de ses cavités.

En l'absence d'anomalie associée, il n'existe pas d'indication opératoire de principe devant ces reins ectopiques. Dans 30 % des cas il existe un reflux vésico-urétéral chez ces enfants, touchant paradoxalement plus souvent le rein controlatéral orthotopique [45]. Si le devenir de ces reins est variable [48], la fonction rénale globale reste la plupart du temps normale dans les cas d'anomalies unilatérales et isolées. Une scintigraphie rénale associée ou non à une cystographie est indiquée en cas de dilatation des voies excrétrices supérieures associée. L'exploration scintigraphique d'un rein pelvien doit se faire avec une sonde urétrale en place, afin de ne pas voir le signal rénal masqué par le remplissage de la vessie. En cas d'intervention chirurgicale, la voie d'abord est adaptée à la position du rein et à sa vascularisation.

Ectopie rénale croisée

L'ectopie rénale peut être croisée, avec un rein qui est du côté opposé à son abouchement urétéral, franchissant par définition la ligne médiane [47]. Le rein en question est souvent caudal par rapport au rein normal. La fréquence serait comprise entre un pour 1300 et un pour 7000 toutes formes confondues, avec une prédominance masculine et plus volontiers un passage du rein gauche vers la droite [49]. Cette ectopie croisée sans fusion surajoutée est rare, puisqu'elle ne concerne que 10 % des ectopies croisées. On distingue trois formes d'ectopie rénale croisée :

- l'ectopie rénale croisée simple (sans fusion) (Fig. 6A) ;
- l'ectopie rénale croisée sur rein unique (Fig. 6B) ;
- l'ectopie rénale croisée bilatérale (Fig. 6C).

Pour ces deux dernières, en dehors de toute dilatation associée, l'uretère n'est pas visible et le diagnostic prénatal est rare. Ce n'est que dans le cas d'uropathies ou d'examen avec opacification des voies urinaires supérieures (urétéropyélographie rétrograde, angiographie par tomodensitométrie [angio-TDM] avec coupes tardives ou urographie par résonance magnétique [uro-IRM]) que ces diagnostics sont posés. La vascularisation artérielle est issue de l'aorte et/ou de l'artère iliaque primitive ipsilatérale [49].

■ Symphyses rénales

La symphyse rénale est la fusion partielle ou totale des parenchymes des deux reins, en position normale ou ectopique. Ces symphyses sont dues à la fusion des ébauches rénales au cours du deuxième mois de la vie intra-utérine. Les reins sont habituellement normaux, avec pour chacun une voie excrétrice fonctionnelle. Lorsque les reins sont en position normale (ou avec

Figure 6. Ectopie rénale croisée.
A. Sans fusion.
B. Sur rein unique.
C. Bilatérale.

un simple défaut de migration), la symphyse réalise un rein en fer à cheval qui est la plus fréquente des symphyses. Lorsqu'il existe une ectopie croisée d'un des reins, la fusion crée six types différents de malformations. Le diagnostic est posé :

- en anténatal, sur les échographies fœtales de dépistage ;
- dans l'enfance, pour préciser des anomalies suspectées en anténatal ou réaliser un bilan de malformations associées ;
- à tout âge, sur des examens réalisés en cas de traumatismes, tumeurs ou infections urinaires.

Rein en fer à cheval

Les deux reins sont reliés par un pont parenchymateux, le plus souvent inférieur, fait de tissu fonctionnel (dans la grande majorité des cas) ou fibreux, passant en avant des gros vaisseaux et en arrière des uretères. La fréquence est de un sur 666 si l'on considère des études sur une grande population [50]. La vascularisation de ce rein est particulière, impossible à classifier [4], avec de nombreuses anastomoses au niveau du pont parenchymateux unissant les deux reins. Sur une analyse systématique de 90 cas, de multiples variations des artères et veines rénales ont été identifiées, tant au niveau de leur nombre, de leur origine que de leur trajet [4], avec, dans les cas extrêmes, l'ensemble de la vascularisation rénale partant de l'isthme. Une dilatation est fréquente pour ces uretères qui passent en avant du pont parenchymateux. Le diagnostic peut être posé dès la période anténatale lorsque le pont parenchymateux est épais (Fig. 7). Un trouble de rotation, avec bassinets antérieurs, est fréquemment associé. Ce rein est habituellement plus bas qu'un rein normal, avec un isthme situé sous l'artère mésentérique inférieure, car la fusion gênerait la migration normale. En cas de diagnostic prénatal, un syndrome polymalformatif doit être recherché, en particulier syndrome de Turner et trisomie 18. Dans les autres cas, c'est une découverte fortuite (la plupart des patients sont asymptomatiques) ou au cours d'une chirurgie, car un tiers des patients sont porteurs d'une uropathie. Les pathologies associées à cette malformation sont, par ordre décroissant de fréquence, les syndromes de JPU, les reflux vésicorénaux ou encore les dysplasies multikystiques. Il convient de toujours garder à l'esprit la possibilité d'une symphyse rénale lors de l'abord chirurgical du rein, car des lésions rénales bilatérales iatrogènes ont été rapportées [51]. Si cette malformation n'a pas été diagnostiquée en préopératoire, il convient d'être attentif aux petits signes échographiques d'orientation, comme la mauvaise visibilité ou l'élongation du pôle inférieur du rein ou un trouble

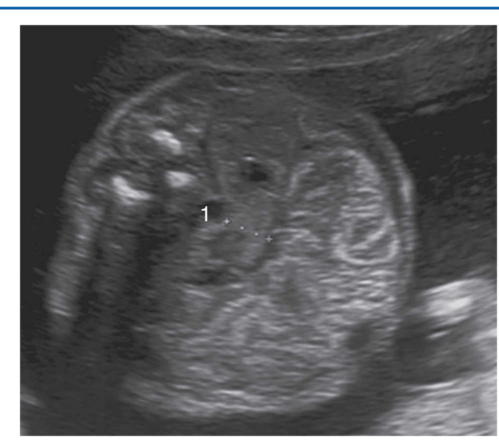


Figure 7. Rein en fer à cheval de diagnostic anténatal. Entre les croix, le pont parenchymateux prévertébral. 1. Aorte.

de rotation avec un pyélon antérieur [52]. Bien que les indications chirurgicales soient de plus en plus rares, une grande prudence s'impose en cas de néphrectomie pour dysplasie multikystique (Fig. 8). En effet, le risque de dégénérescence étant extrêmement faible, il est préférable de laisser en place du tissu dysplasique lors de la recoupe de l'isthme. En cas de cure de JPU, l'intervention peut être menée par voie ouverte ou cœlioscopique sans que la section de l'isthme ne soit nécessaire dans la majorité des cas [53]. Au cours du temps, il existe un risque accru de développement d'une tumeur de Wilms. Dans le registre américain, sur 8617 patients porteurs d'une tumeur de Wilms, 41 étaient porteurs d'une symphyse rénale, soit 0,48 % [54]. On en conclut qu'en présence de cette malformation, le risque de développer une tumeur de Wilms est deux fois plus fréquent que dans la population générale. Mais 18 enfants (44 %) étaient porteurs d'une anomalie chromosomique et/ou d'une malformation associée, faisant suspecter une mutation du gène *WT1* pour expliquer le surrisque. Par conséquent, il ne semble pas justifié de proposer un suivi spécifique à la recherche d'une tumeur de Wilms chez les patients porteurs d'une symphyse rénale isolée [54], comme on peut le proposer en cas d'aniridie, d'hémi-hypertrophie corporelle ou de syndrome de Beckwith-Wiedemann. Le diagnostic de symphyse rénale associée à la tumeur de Wilms n'était fait, en préopératoire, que dans 70 % des cas, malgré des examens IRM ou scanographiques. De par

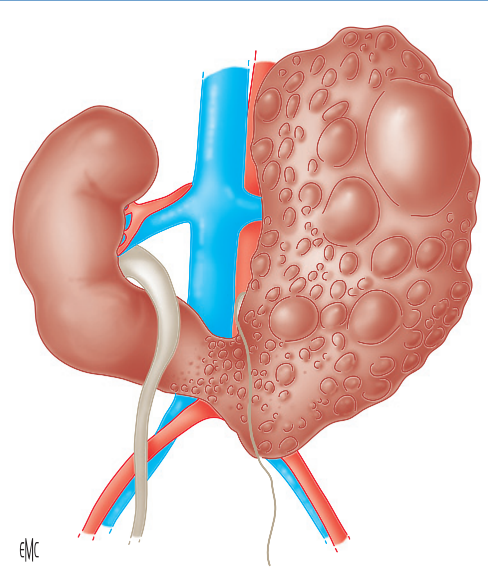


Figure 8. Rein en fer à cheval avec dysplasie multikystique d'un des reins. L'ablation du rein pathologique peut se solder par une lésion du rein sain ou de sa vascularisation.

les variations de la systématisation vasculaire, la chirurgie de ces tumeurs est complexe. Une exploration par angio-TDM de T11 à S5 est indiquée en préopératoire, avec néanmoins un risque persistant de méconnaître certains vaisseaux [4]. Malgré tout, la fréquence des complications postopératoires ne semble pas augmentée. Lors du traitement chirurgical des anévrismes de l'aorte abdominale, la présence d'un rein en fer à cheval pose à la fois des problèmes d'accès mais aussi de risque de perte de fonction rénale par lésion artérielle. Les traitements endovasculaires ne sont pour autant pas dénués de risque par occlusion d'artères rénales accessoires.

Ectopie rénale croisée avec fusion

Sous-type dans la classification des ectopies rénales croisées, leur fréquence serait d'environ un pour 4000 [4]. La fréquence des anomalies associées (urogénitale, cardiaque, gastro-intestinale, squelettique ou chromosomique) est de 50 % [4]. Ces diagnostics d'ectopie rénale croisée avec fusion sont souvent pris pour des duplications des voies excrétrices sur rein unique en anténatal.

Six variétés d'ectopies rénales croisées avec fusions sont décrites :

- ectopie rénale inférieure avec fusion (Fig. 9A). C'est la forme la plus fréquente, avec fusion du pôle supérieur du rein ectopique avec le pôle inférieur du rein normal ;
- ectopie rénale supérieure avec fusion (Fig. 9B). Situation inversée par rapport à la précédente, c'est la forme la plus rare ;
- rein sigmoïde ou rein en S (Fig. 9C). Il ressemble au rein avec ectopie croisée inférieure, mais il s'y rajoute un trouble de rotation avec un bassinet latéral pour ce rein ectopique, d'où sa forme en S ;
- rein en motte ou en galette (Fig. 9D). Les reins sont accolés latéralement avec des bassinets dirigés vers l'avant. Il s'y associe un défaut de migration ;
- rein en L (Fig. 9E). Le rein en ectopie croisée est en position transverse, avec un grand axe perpendiculaire au rein normal ;
- rein discoïde (Fig. 9F). Les deux reins sont fusionnés avec leurs bassinets se faisant face, pour prendre un aspect d'anneau.

Comme dans le rein en fer à cheval, la vascularisation échappe à toute classification [4]. Il existe un trouble de rotation important, notamment sur le rein en ectopie croisée. Si le rein normal a une fonction habituellement conservée, le rein ectopique présente plus de dysplasies et d'uropathies. Le suivi de la croissance rénale par échographie est rendu difficile par la forme de ces reins et la difficulté à reproduire un plan de référence d'un examen à l'autre.

■ Anomalies de rotation axiale (dystopie)

En situation normale, le bassinet est médial et les calices en position latérale. Il existe de multiples variantes de rotations dont le caractère pathologique est minime. Le bassinet est ventral en cas de rotation insuffisante, et dorsal en cas d'excès. Lorsque le bassinet est en position latérale, il est difficile de savoir s'il s'agit d'un défaut ou d'un excès important de rotation. Il est à noter que ces anomalies étaient fréquemment décrites lorsque l'urographie intraveineuse (UIV) était l'examen de référence en urologie. Depuis l'essor de l'échographie, les troubles mineurs de rotation sont de description plus difficile. Ils sont rarement rapportés en anténatal. Ce type d'anomalies est fréquemment présent dans le syndrome de Turner [55]. Au cours du développement, rotation et ascension du rein sont simultanées, et les anomalies de rotation sont par conséquent souvent associées aux anomalies de migration.

■ Anomalies de taille et/ou anomalies parenchymateuses

Étant donné leur fréquente association, il a été choisi de réunir ces deux situations. Un rein ayant eu un développement anormal est souvent plus petit et présente une anomalie d'échogénicité. Un rein porteur de kystes volumineux, à l'inverse, est plus gros qu'un rein normal.

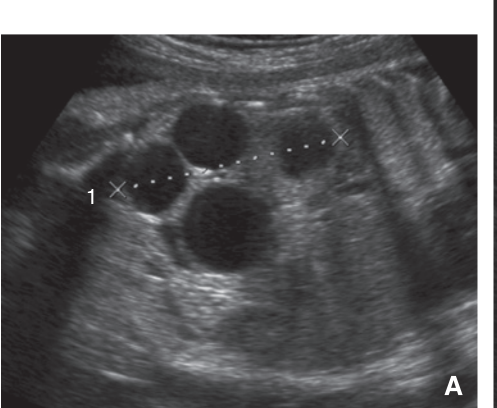
Hypoplasie, dysplasie ou hypodysplasie rénale

Bien que ce diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique, il est souvent évoqué sur des arguments échographiques en anténatal. L'hypoplasie est définie par un rein de petite taille avec une histologie normale. Échographiquement, la DCM est donc respectée. La dysplasie est caractérisée par un défaut de développement et/ou d'organisation parenchymateuse. En échographie, on observe un parenchyme rénal plus échogène que le foie, une perte de DCM et l'éventuelle présence de microkystes corticaux. En pratique, on parle souvent d'hypodysplasie, devant l'association d'une diminution de taille (inférieure à –2 déviations standard [DS]), qui signe l'hypoplasie et d'une hyperéchogénicité (plus ou moins présence de kystes), signant la dysplasie. Parfois la dysplasie est sévère et bilatérale, rendant la description anatomique difficile en l'absence de liquide amniotique. La découverte d'une hypodysplasie rénale doit faire rechercher des anomalies associées chez le fœtus, très fréquentes en cas d'atteinte bilatérale. L'indication d'un caryotype fœtal est retenue en cas d'atteinte bilatérale ou d'hypodysplasie unilatérale avec anomalie associée. La banque de données Orphanet enregistre 125 syndromes ou maladies comprenant « hypoplasie rénale » comme signe obligatoire. Des médicaments pris par la mère peuvent aussi perturber le développement rénal [2] (gentamicine, ciclosporine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II, indométacine, inhibiteur des prostaglandines).

Dysplasie rénale multikystique (DMK)

Il s'agit d'un défaut de développement du rein se présentant sous forme de kystes multiples, de taille variable et non communicants. Il semble que ce soit la forme extrême de la dysplasie obstructive [56] avec, dans l'immense majorité des cas, un caractère sporadique [57]. Son incidence est de une sur 4300 naissances [58], avec une prédominance masculine et pour le côté gauche [57]. Le diagnostic est habituellement posé à l'échographie fœtale du deuxième trimestre (Fig. 10A) devant des kystes rénaux de taille inégale, juxtaposés, non communicants, à paroi fine. Les kystes sont répartis de façon aléatoire, donnant un aspect irrégulier aux contours du rein, lui faisant perdre sa forme normale. Le pyélon

Figure 9. Variétés d'ectopies rénales croisées avec fusions.
A. Ectopie rénale inférieure avec fusion.
B. Ectopie rénale supérieure avec fusion.
C. Rein sigmoïde ou rein en S.
D. Rein en motte ou en galette.
E. Rein en L.
F. Rein discoïde.



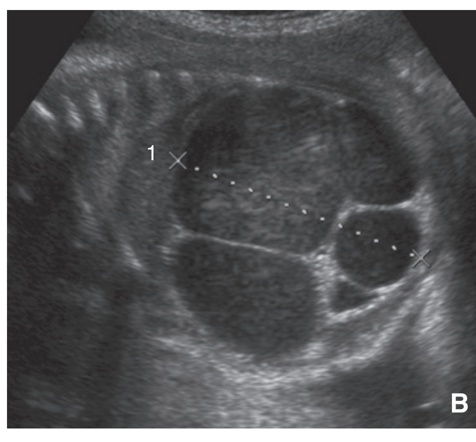


Figure 10. Dysplasie rénale multikystique. 1. Aorte.
A. Image échographique anténatale.
B. Évolution pseudotumorale en anténatal.

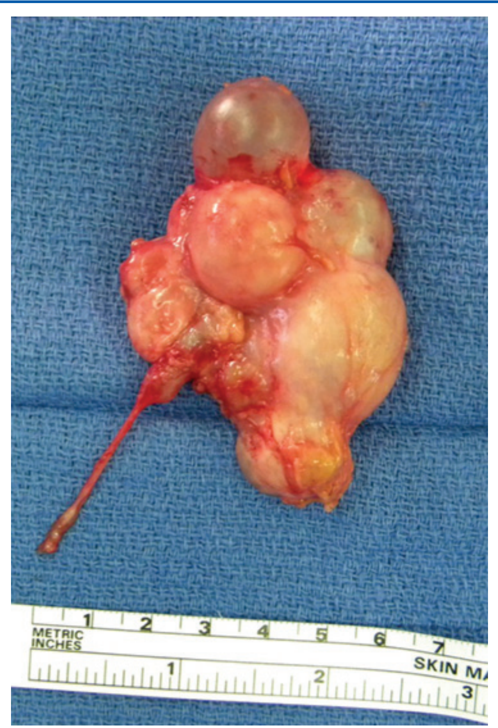


Figure 11. Image d'une dysplasie rénale multikystique après résection chirurgicale. Noter l'aspect très grêle de l'uretère.

n'est pas visible. Le tissu entre les kystes est habituellement hyperéchogène. L'artère rénale en Doppler est grêle ou absente. Tous ces arguments donnent à l'échographie une sensibilité proche de 100 % pour le diagnostic de DMK. Seuls quelques rares syndromes de JPU très sévères peuvent représenter un diagnostic différentiel. Les hypothèses embryologiques varient, d'une anomalie d'induction du métanéphros par le bourgeon urétéral à une sténose sévère et précoce de la voie urinaire supérieure [59]. Il convient de bien expliquer ce terme aux parents afin qu'il n'existe pas de confusion avec la polykystose rénale, à l'étymologie proche mais au pronostic différent. Une attention particulière doit être portée au rein controlatéral, affecté, dans un tiers des cas, par une uropathie [58], à type de duplication des voies excrétrices supérieures, syndrome de JPU ou reflux vésico-urétéral [60]. Ce sont ces atteintes du rein controlatéral qui fixent le pronostic en termes de fonction rénale. Des anomalies génitales ipsilatérales peuvent être observées : kystes sur la vésicule séminale ou duplications génitales chez la fille. Une fois le diagnostic posé, une surveillance échographique anténatale est proposée afin de juger du profil évolutif de la DMK qui peut être stable, régresser ou progresser au cours de la vie fœtale (Fig. 10B) [57]. L'involution postnatale de la DMK est la règle (75 % des cas) [61]. Celle-ci est souvent complète dans la première année de vie, mais peut parfois être décalée jusqu'à l'âge de 10 ans. Une augmentation de taille apparaît dans 10 % des cas, entraînant parfois des complications à type de compression des organes adjacents, HTA (avec la même incidence néanmoins que dans la population générale pédiatrique) ou encore une rarissime cancérisation [57, 62]. Le risque de cancérisation sous forme d'une tumeur de Wilms a été évalué à 0,05 % [57].

La conduite à tenir devant une DMK est sujette à controverse.

Il convient de ne pas réaliser de néphrectomie systématique, comme cela pouvait être le cas il y a plusieurs dizaines d'années. Un suivi échographique spécifique à un mois puis à un, cinq et dix ans est proposé. Une scintigraphie est à notre sens indiquée en cas d'anomalie controlatérale ou en préopératoire de la néphrectomie pour les DMK, afin de vérifier l'absence de fonction rénale. La cystographie a une place en cas de pyélonéphrite ou de dilatation des voies excrétrices supérieures controlatérales. L'ablation d'un rein multikystique de grande taille symptomatique reste justifiée (Fig. 11).

Anomalie de l'échogénicité

Sans reprendre l'ensemble des pathologies à évoquer qui fait l'objet d'un article dans ce traité [2], seul l'aspect anténatal des principales pathologies malformatives rénales isolées est décrit en excluant les étiologies infectieuses, vasculaires, toxiques ou liées à une uropathie obstructive.

Polykystose rénale autosomique dominante

Les reins sont de taille normale ou peu augmentée (+1 à +2 DS), avec un cortex hyperéchogène (Fig. 12A) et une accentuation de la DCM (75 % des cas). Des kystes sous-corticaux sont parfois observés (10 % des cas). La quantité de liquide amniotique est normale. La visualisation de kystes rénaux sur une échographie des parents (s'ils sont âgés de plus de 30 ans) permet d'orienter vers ce diagnostic.

Polykystose rénale autosomique récessive

La taille des reins en anténatal est importante (+5 à +15 DS) avec une hyperéchogénicité médullaire ou diffuse (Fig. 12B). La DCM est absente ou inversée, avec des kystes médullaires fréquemment observés (30 % des cas). La gravité de cette pathologie est confirmée par la présence d'un oligoamnios.

Syndrome anomalie rénale/diabète

La dysplasie rénale est associée à un diabète précoce MODY-5 par mutation du gène codant pour le facteur de transcription HNF-1β. Sa transmission est autosomique dominante avec une grande variabilité d'expression. Les reins sont hyperéchogènes, mais de taille normale avec parfois des kystes sous-corticaux (Fig. 12C). Il s'y associe une pyélectasie dans 40 % des cas, mais la quantité de liquide amniotique est normale.

Syndrome néphrotique congénital (finlandais)

Une discrète néphromégalie est observée (Fig. 12D), avec un hydramnios. On observe un placenta épais et un dosage d'alphafœtoprotéine élevé.

Autres syndromes

Syndromes de Meckel Grüber (létal), Ivemark II, Bardet-Biedl, Beckwith-Wiedemann, de Jeune, trisomie 13 et 21.

Idiopathique

On observe parfois des reins hyperéchogènes, plus ou moins augmentés de volume, sans kyste, avec une DCM conservée et un liquide amniotique normal. Sans histoire familiale ni anomalie associée, la normalisation de l'échogénicité apparaît dans un cas sur deux. Pour l'autre moitié, ce sont des signes d'entrée dans une polykystose rénale autosomique dominante (PKAD) par mutation de novo ou une dysplasie rénale [63].

Hypertrophie rénale

La cause la plus fréquente d'augmentation de la hauteur du rein objectivée en anténatal est la duplication des voies excrétrices supérieures. Le rein présente alors une longueur supérieure au 95e percentile [64]. L'hyperplasie compensatrice sur rein unique fonctionnel représente la deuxième cause. Rarement l'hypertrophie s'intègre dans le cas d'une viscéralomégalie comme dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann (dysmorphie craniofaciale, macroglossie, omphalocèle et hémihypertrophie corporelle). D'autres syndromes, tels que Perlman ou Simpson-Golabi-Behmel, peuvent être évoqués. Chez l'adulte, l'hypertrophie d'installation rapide observée dans le diabète de type 1 ne doit pas être confondue avec une hypertrophie congénitale [65].

CAKUT

Comme synthèse de ces chapitres, il convient d'introduire la notion de CAKUT *(congenital anomalies of the kidney and urinary*

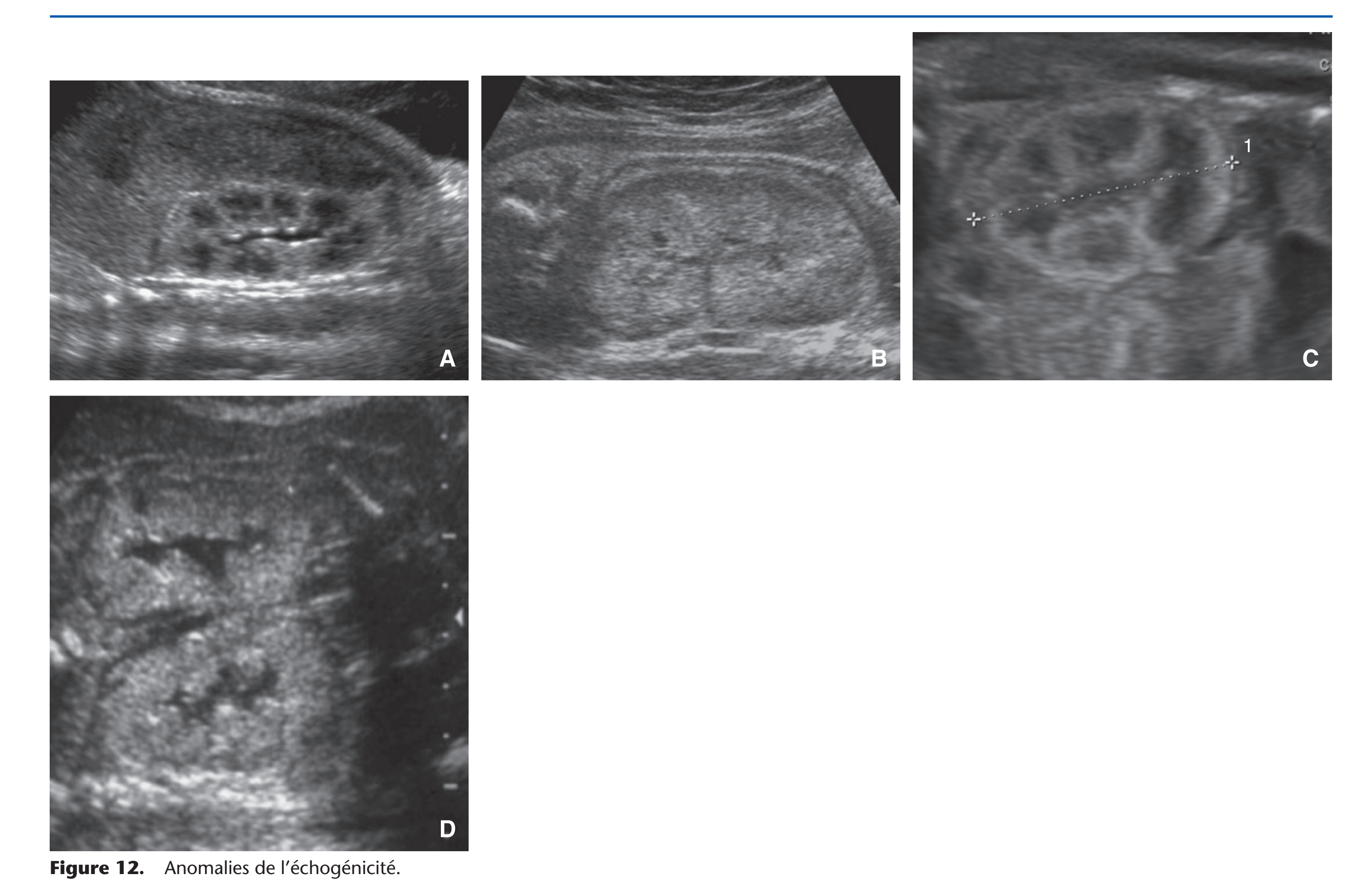


Figure 12. Anomalies de l'échogénicité.
A. Image échographique d'une polykystose rénale autosomique dominante en anténatal.
B. Image échographique d'une polykystose rénale autosomique récessive en anténatal.
C. Image échographique anténatale d'un syndrome anomalie rénale/diabète. 1. Rein long.
D. Image échographique d'un syndrome néphrotique congénital (finlandais) en anténatal.

tract) qui correspond à l'association, dans une même famille et/ou chez un même patient, d'une hypodysplasie rénale et d'une anomalie des voies urinaires. Si, dans quelques rares cas, il existe une histoire familiale informative avec parfois une mutation identifiée, le plus souvent, l'atteinte est sporadique et isolée [66]. Le mode de présentation est très variable au sein de cet ensemble. Une étiologie multifactorielle (génétique et environnementale) est évoquée.

■ Anomalies calicielles

Il existe plusieurs malformations pouvant toucher les calices, avec une présentation clinique variable apparaissant plutôt chez le grand enfant et l'adulte.

Diverticule caliciel

Appelé aussi kyste pyélogénique, il représente une cavité située à l'intérieur du tissu rénal, communicant avec les voies excrétrices intrarénales. Deux types sont définis [67], selon que la cavité communique avec un calice (type I) ou le bassinet (type II) (Fig. 13). Les diverticules de type I siègent souvent sur le calice supérieur et parfois moyen. Ils sont non sécrétants et se remplissent d'urine refluant du calice adjacent. La communication peut être courte et large ou au contraire étroite et longue avec un défaut de vidange. Les symptômes présentés peuvent être des infections urinaires récidivantes, une hématurie et/ou des douleurs par formation de calculs [68]. Le diagnostic de diverticule est suspecté sur l'échographie et peut être confirmé par cystographie en cas de reflux vésicorénal associé (situation fréquente). En l'absence de reflux, la TDM avec injection à un temps tardif démontre la présence de cette cavité qui se remplit alors de produit de contraste. Le traitement de la lithiase fait appel aux stratégies classiques d'endo-urologie ou à la lithotritie extracorporelle. Quant au diverticule, il est proposé de le marsupialiser et de le scléroser par un abord mini-invasif [69] ou encore d'inciser son collet au laser en laissant une sonde urétérale pour la cicatrisation [70].

Hydrocalice

Il s'agit de la dilatation isolée d'un ou de plusieurs calices (Fig. 14). Son origine peut être extrinsèque, par compression vasculaire, ou intrinsèque, par sténose infundibulaire. Le diagnostic se fait devant une dilatation calicielle qui tranche avec l'absence de dilatation pyélique. La compression infundibulaire du calice supérieur par une artère segmentaire réalise le syndrome de Fraley décrit en 1966, associant douleur lombaire et hématurie. Le diagnostic est confirmé par l'angiographie par IRM (angio-IRM) ou l'angiographie par TDM (angio-TDM), qui montrent l'artère responsable de la compression. Une évaluation scintigraphique du rénicule permet dans les cas symptomatiques de choisir le traitement allant de la réimplantation de la tige calicielle après décroisement vasculaire [71] à la néphrectomie partielle. Lorsqu'il n'existe pas de compression vasculaire en imagerie, on est en présence d'une sténose infundibulaire intrinsèque. En cas de douleurs, un test thérapeutique par dérivation de l'hydrocalice (par voie endoscopique, ou percutanée lorsque l'infundibulum est très étroit) peut être indiqué. Le traitement étiologique fait appel à la dilatation endoscopique si elle est possible ou à la plastie d'élargissement chirurgicale de l'infundibulum sous couvert d'une sonde urétérale [72].

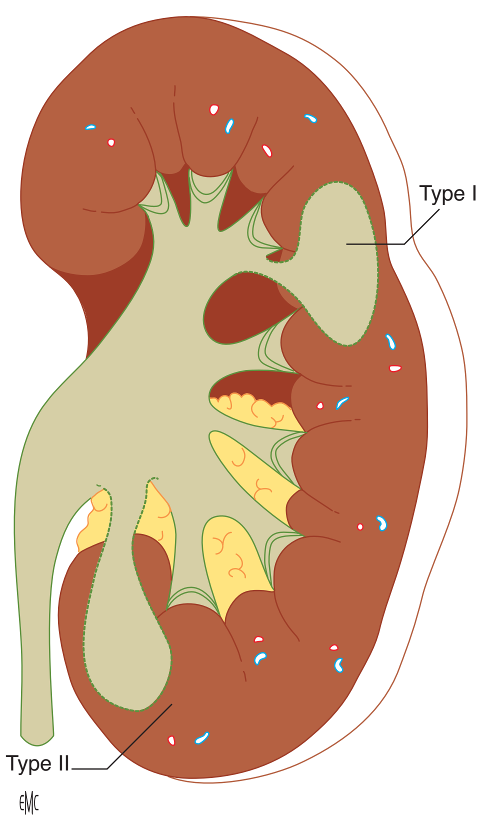


Figure 13. Diverticule caliciel. Type I : communicant avec un calice ; type II : communicant avec le bassinet.

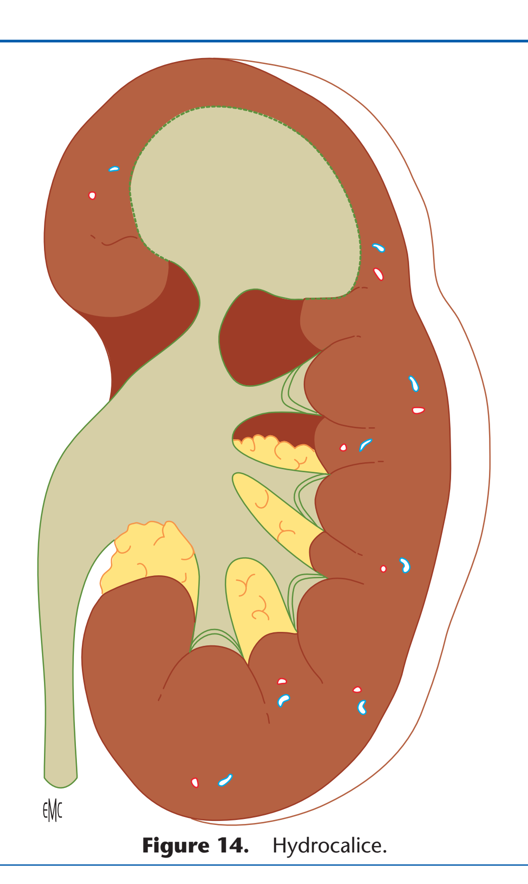


Figure 14. Hydrocalice.

Kyste parapyélique

Il s'agit d'un kyste rénal situé dans le sinus du rein et ne communiquant pas avec les voies excrétrices. Il ne prend pas le contraste lors de l'opacification des voies excrétrices supérieures et déforme l'architecture pyélique et calicielle (Fig. 15). En fonction de sa taille et de sa position, il peut être responsable de douleurs, d'obstruction, voire d'HTA par mécanisme rénovasculaire [73]. Son observation chez de très jeunes enfants plaide pour une origine congénitale. Son traitement est percutané, par sclérose, ou chirurgical, par résection, en fonction de sa taille et de l'importance des signes cliniques associés.

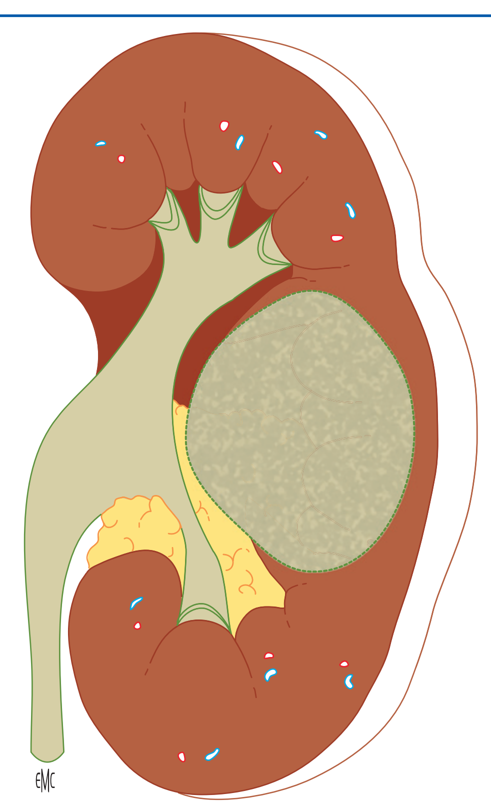


Figure 15. Kyste parapyélique.

Conclusion

Les anomalies congénitales du développement rénal regroupent de multiples pathologies au pronostic très différent. Leur diagnostic est le plus souvent porté en anténatal lors des échographies de dépistage. Il convient alors de réaliser une échographie de deuxième avis pour confirmer le diagnostic et rechercher des anomalies associées pouvant entrer dans un cadre syndromique. Dès l'information délivrée, les parents souhaitent connaître le pronostic de la malformation. Lorsqu'un risque évolutif est suspecté, le dossier doit être présenté à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Trois situations se présentent alors :

- la pathologie est grave et létale (exemple, une DMK bilatérale) et la demande d'interruption médicale de grossesse est étudiée. Un conseil génétique ainsi qu'une autopsie (recommandée) tentent de confirmer la pathologie suspectée et son étiologie. Le risque de récurrence pour une grossesse à venir est évalué au mieux ;
- la pathologie ne présente aucun signe de gravité (exemple, une ectopie rénale thoracique unilatérale). Le suivi de la grossesse et de l'enfant est clinique, avec des examens morphologiques non invasifs (échographie), habituellement jusqu'à la fin de la croissance pour confirmer l'absence de caractère pathogène de la malformation ;
- la pathologie présente un pronostic réservé (exemple, une hyperéchogénicité rénale bilatérale). Ce sont les cas les plus fréquents. Le pronostic s'appuie sur le suivi de la grossesse et l'évolutivité des lésions. Des examens morphologiques complémentaires sont proposés (IRM). Des présentations régulières auprès du CPDPN sont réalisées en fonction des résultats. Des dosages urinaires et sanguins chez le fœtus sont éventuellement discutés. Une consultation multidisciplinaire auprès d'un néphrologue et d'un urologue pédiatres est proposée. Au terme des investigations actuellement disponibles reste souvent une

incertitude quant au devenir de la fonction rénale de l'enfant. Néanmoins, tout est mis en œuvre pour tenter de préciser le pronostic et délivrer une information claire et appropriée aux parents.

Restent finalement les cas où l'anomalie n'a pas fait l'objet d'un diagnostic anténatal et n'est pas symptomatique. Sa découverte fortuite est souvent rassurante. En présence de signes pathologiques, et notamment si un traitement chirurgical est indiqué, il est important de préciser les particularités anatomiques (particulièrement la vascularisation rénale) pour proposer une stratégie adaptée et personnalisée.

" Points essentiels

- Le patient en situation de rein unique n'est pas malade, mais son état justifie un suivi néphrologique et des précautions diététiques.
- La dysplasie rénale multikystique (DMK) est différente de la polykystose rénale. C'est habituellement un accident du développement qui a entraîné la DMK. Si l'évolution de cette dysplasie dans le temps se fait souvent vers une disparition, le suivi médical du patient est nécessaire.
- Le rein en fer à cheval est une situation classique, mais dont le diagnostic n'est pas toujours fait en préopératoire. Cette hypothèse doit toujours être présente à l'esprit du chirurgien notamment lorsqu'il envisage une néphrectomie.
- Les malformations calicielles sont souvent découvertes chez le grand enfant et l'adulte, mais ne sont à traiter que dans les situations symptomatiques.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Sadler TW, Langman J. *Langman's medical embryology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.

[2] Maugey-Laulom B, Chateil JF. Diagnostic anténatal des uronéphropathies malformatives. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et Imagerie médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale - Mammaire, 34-760-A-25, 2001.

[3] Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, Prijic S, Milicic B, Igrutinovic Z. Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life–a study of 992 healthy infants. *Pediatr Nephrol* 2007;**22**:1143–50.

[4] Glodny B, Petersen J, Hofmann KJ, Schenk C, Herwig R, Trieb T, et al. Kidney fusion anomalies revisited: clinical and radiological analysis of 209 cases of crossed fused ectopia and horseshoe kidney. *BJU Int* 2009;**103**:224–35.

[5] Stefos T, Plachouras N, Sotiriadis A, Papadimitriou D, Almoussa N, Navrozoglou I, et al. Routine obstetrical ultrasound at 18-22 weeks: our experience on 7,236 fetuses. *J Matern Fetal Med* 1999;**8**:64–9.

[6] Wilson RD, Baird PA. Renal agenesis in British Columbia. *Am J Med Genet* 1985;**21**:153–69.

[7] Skinner MA, Safford SD, Reeves JG, Jackson ME, Freemerman AJ. Renal aplasia in humans is associated with RET mutations. *Am J Hum Genet* 2008;**82**:344–51.

[8] Roodhooft AM, Birnholz JC, Holmes LB. Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. *N Engl J Med* 1984;**310**:1341–5.

[9] Westland R, Schreuder MF, Ket JC, Van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013;**28**:1844–55.

[10] Barry JE, Auldist AW. The Vater association; one end of a spectrum of anomalies. *Am J Dis Child* 1974;**128**:769–71.

[11] Pierides AM, Athanasiou Y, Demetriou K, Koptides M, Deltas CC. A family with the branchio-oto-renal syndrome: clinical and genetic correlations. *Nephrol Dial Transplant* 2002;**17**:1014–8.

[12] Nishinakamura R, Takasato M. Essential roles of Sall1 in kidney development. *Kidney Int* 2005;**68**:1948–50.

[13] Woolf AS, Hillman KA. Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: developmental, genetic and clinical perspectives. *BJU Int* 2007;**99**:17–21.

[14] Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE. Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes. *Diabet Med* 2005;**22**:693–6.

[15] Boix E, Zapater P, Pico A, Moreno O. Teratogenicity with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2005;**28**:1029–31.

[16] Kolettis PN, Sandlow JI. Clinical and genetic features of patients with congenital unilateral absence of the vas deferens. *Urology* 2002;**60**:1073–6.

[17] Dursun H, Bayazit AK, Buyukcelik M, Soran M, Noyan A, Anarat A. Associated anomalies in children with congenital solitary functioning kidney. *Pediatr Surg Int* 2005;**21**:456–9.

[18] Heinonen PK. Gestational hypertension and preeclampsia associated with unilateral renal agenesis in women with uterine malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;**114**:39–43.

[19] Semmens JP. Congenital anomalies of female genital tract. Functional classification based on review of 56 personal cases and 500 reported cases. *Obstet Gynecol* 1962;**19**:328–50.

[20] Mandell J, Peters CA, Estroff JA, Allred EN, Benacerraf BR. Human fetal compensatory renal growth. *J Urol* 1993;**150**:790–2.

[21] Hill LM, Nowak A, Hartle R, Tush B. Fetal compensatory renal hypertrophy with a unilateral functioning kidney. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;**15**:191–3.

[22] Lankadeva YR, Singh RR, Tare M, Moritz KM, Denton KM. Loss of a kidney during fetal life: long-term consequences and lessons learned. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;**306**:791–800.

[23] Maluf N. On the enlargement of the normal congenitally solitary kidney. *Br J Urol* 1997;**79**:836–41.

[24] Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;**241**:F85–93.

[25] Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;**49**:1774–7.

[26] Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, Van Wijk JA. Renal injury in children with a solitary functioning kidney—the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;**26**:1533–41.

[27] Corbani V, Ghiggeri GM, Sanna-Cherchi S. Congenital solitary functioning kidneys: which ones warrant follow-up into adult life? *Nephrol Dial Transplant* 2011;**26**:1458–60.

[28] Chevalier RL. When is one kidney not enough? *Kidney Int* 2009;**76**:475–7.

[29] Westland R, Kurvers RA, Van Wijk JA, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics* 2013;**131**:478–85.

[30] Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;**6**:2132–40.

[31] Hidalgo G, Ng DK, Moxey-Mims M, Minnick ML, Blydt-HansenT, Warady BA, et al. Association of income level with kidney disease severity and progression among children and adolescents with CKD: a report from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *Am J Kidney Dis* 2013;**62**:1087–94.

[32] Vu KH, Van Dyck M, Daniels H, Proesmans W. Renal outcome of children with one functioning kidney from birth. A study of 99 patients and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008;**167**:885–90.

[33] Westland R, Schreuder MF, Van der Lof DF, Vermeulen A, Dekker-Van der Meer IM, Bökenkamp A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring is recommended in the clinical management of children with a solitary functioning kidney. *Pediatr Nephrol* 2014;**29**:2205–11.

[34] Westland R, Schreuder MF, Van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, Van Wijk JA. Clinical implications of the solitary functioning kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;**9**:978–86.

[35] Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al. ESCAPE Trial Group: Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;**361**:1639–50.

[36] Société de néphrologie pédiatrique. Qu'est-ce qu'un rein unique ? Fiche d'information pour les parents. www.sfndt.org/sn/epublic/information/rein_unique.htm.

[37] Committee on Sports Medicine and Fitness. American Academy of Pediatrics: medical conditions affecting sports participation. *Pediatrics* 2001;**107**:1205–9.
[38] Wichmann S, Martin DR. Single-organ patients: balancing sports with safety. *Phys Sportsmed* 1992;**20**:176–82.
[39] Shapiro E, Bauer BS, Chow JS. Anomalies of the upper urinary tract. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Elsevier; 2007. p. 2272–87.
[40] N'Guessan G, Stephen FD. Supernumerary kidney. *J Urol* 1983;**130**:649–53.
[41] Murphy JJ, Altit G, Zerhouni S. The intrathoracic kidney: should we fix it? *J Pediatr Surg* 2012;**47**:970–3.
[42] Donat SM, Donat PE. Intrathoracic kidney: a case report with a review of the world literature. *J Urol* 1988;**140**:131–3.
[43] Campbell MF. Renal ectopy. *J Urol* 1930;**24**:187–98.
[44] Malek R, Kelalis P, Burke E. Ectopic kidney in children and frequency of association with other malformations. *Mayo Clin Proc* 1971;**46**:461–7.
[45] Guarino N, Tadini B, Camardi P, Silvestro L, Lace R, Bianchi M. The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. *J Urol* 2004;**172**:1757–9.
[46] Hill LM, Grzybek P, Mills A, Hogge WA. Antenatal diagnosis of fetal pelvic kidneys. *Obstet Gynecol* 1994;**83**:333–6.
[47] Woodward M, Frank JD. Abnormal migration and fusion of the kidney. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand P, editors. *Pediatric urology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 213–7.
[48] Masnata G, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Pelvic kidneys before and after birth. *BJU Int* 2000;**85**:12–74.
[49] Bhatt K, Herts BR. Crossed fused renal ectopia. *J Urol* 2014;**191**: 475–6.
[50] Weizer AZ, Silverstein AD, Auge BK, Delvecchio FC, Raj G, Albala DM, et al. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiographic data at a single institution. *J Urol* 2003;**170**: 1722–6.
[51] Grapin C, Coupris L, Fremont B, Sapin E, Alessandrini P, Bondonny JM. Dysplasie multikystique sur rein en fer à cheval chez l'enfant : un redoutable piège diagnostique pour le chirurgien. Communication du 11 janvier 2006 à l'Académie nationale de chirurgie.
[52] Strauss S, Dushnitsky T, Peer A, Manor H, Libson E, Lebensart PD. Sonographic features of horseshoe kidney: review of 34 patients. *J Ultrasound Med* 2000;**19**:27–31.
[53] Schuster T, Dietz HG, Schütz S. Anderson-Hynes pyeloplasty in horseshoe kidney in children: is it effective without symphysiotomy? *Pediatr Surg Int* 1999;**15**:230–3.
[54] Neville H, Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, Perlman S, Yoshioka T. The occurrence of Wilms tumor in horseshoe kidneys: a report from the National Wilms Tumor Study Group (NWTSG). *J Pediatr Surg* 2002;**37**:1134–7.
[55] Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukel T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000;**14**:1111–4.
[56] Diard F, de Lambilly C, Nicolau A, Chateil JF, Bondonny JM. The multicystic kidney. Anatomo-radiological study of 19 operative specimens. Practical and pathogenic consequences. *J Radiol* 1987;**68**:365–71.
[57] Kozakowski KA, Shah SM, Glassberg KI. Multicystic dysplastic kidney disease. In: Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand P, editors. *Pediatric urology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 218–25.
[58] Schreuder MF, Westland R, Van Wijk JA. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;**24**:1810–8.
[59] Peters CA, Carr MC, Lais A, Retik AB, Mandell J. The response of the fetal kidney to obstruction. *J Urol* 1992;**148**:503–9.
[60] Atiyeh B, Husmann D, Baum M. Contralateral renal abnormalities in multicystic-dysplastic kidney disease. *J Pediatr* 1992;**121**:65–7.
[61] Rottenberg GT, Gordon I, de Bruyn R. The natural history of the multicystic dysplastic kidney in children. *Br J Radiol* 1997;**70**:347–50.
[62] Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;**90**:147–9.
[63] Estroff JA, Mandell J, Benacerraf BR. Increased renal parenchymal echogenicity in the fetus: importance and clinical outcome. *Radiology* 1991;**181**:135–9.
[64] Abuhamad AZ, Horton CE, Horton SH, Evans AT. Renal duplication anomalies in the fetus: clues for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;**7**:174–7.
[65] Christiansen JS, Gammelgaard J, Frandsen M, Parving HH. Increased kidney size, glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term insulin-dependent diabetics. *Diabetologia* 1981;**20**:451–6.
[66] Song R, Yosypiv IV. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2011;**26**:353–64.
[67] Wulfsohn MA. Pyelocaliceal diverticula. *J Urol* 1980;**123**:1–8.
[68] Chong TW, Bui MH, Fuchs GJ. Calyceal diverticula. Ureteroscopic management. *Urol Clin North Am* 2000;**27**:647–54.
[69] Hoznek A, Herard A, Ogiez N, Amsellem D, Chopin DK, Abbou CC. Symptomatic caliceal diverticula treated with extraperitoneal laparoscopic marsupialization fulguration and gelatin resorcinol formaldehyde glue obliteration. *J Urol* 1998;**160**:352–5.
[70] Silay MS, Koh CJ. Management of the bladder and calyceal diverticulum: options in the age of minimally invasive surgery. *Urol Clin North Am* 2015;**42**:77–87.
[71] D'amico A, Lusuardi L, Ficarra V, Beltrami P, Malossini G, Tallarigo C, et al. Experience in the surgical treatment of Fraley's syndrome. *Eur Urol* 2000;**38**:410–4.
[72] Rigaud J, Cathelineau X, Vasse N, Karam G, Buzelin JM, Bouchot O. Lumbar pain and hydrocalyx. *Prog Urol* 2001;**11**:498–501.
[73] Dobremez E, Llanas B, Harper L, Bondonny JM. The parapelvic renal cyst. A rare aetiology of blood hypertension in children. *Eur J Pediatr Surg* 2006;**16**:61–3.

A. Bouty, Chef de clinique des Universités, assistant des hôpitaux.
Service de chirurgie pédiatrique, Hôpital Pellegrin-Enfants, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France.
Université de Bordeaux, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

A. Godron-Dubrasquet, Praticien hospitalier.
Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Pellegrin-Enfants, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France.

F. Pelluard, Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.
Unité de fœtopathologie, Hôpital Pellegrin-Enfants, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France.
Université de Bordeaux, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

B. Llanas, Praticien hospitalier.
Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Pellegrin-Enfants, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France.

P. Pietrera, Radiologue.
Service de radiologie, polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, 15-35, rue Claude-Boucher, 33300 Bordeaux, France.

E. Dobremez, Professeur des Universités, praticien hospitalier (eric.dobremez@chu-bordeaux.fr).
Service de chirurgie pédiatrique, Hôpital Pellegrin-Enfants, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France.
Université de Bordeaux, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bouty A, Godron-Dubrasquet A, Pelluard F, Llanas B, Pietrera P, Dobremez E. Anomalies congénitales du développement rénal. EMC - Urologie 2016;9(4):1-14 [Article 18-125-B-20].



Syndrome de la jonction pyélo-urétérale

S. Doizi

Le syndrome de la jonction pyélo-urétérale (SJPU) se définit par une dilatation du bassinet et des calices avec un uretère d'aval de calibre normal. Chez l'adulte, les examens de référence permettant de confirmer ou d'infirmer ce diagnostic sont l'uroscanner et la scintigraphie mercaptoacétyltriglycine (MAG3). Ils permettent d'étudier la morphologie et la fonction rénale, ainsi que la qualité de sa vidange. En cas d'obstruction confirmée, l'indication opératoire dépend de la présence de symptômes (douleur lombaire), d'une complication (calcul rénal, infection urinaire) ou d'une altération de la fonction rénale globale ou ipsilatérale à l'obstruction. En cas de traitement chirurgical, la pyéloplastie, quelle que soit sa voie d'abord (chirurgie ouverte ou cœlioscopique robot-assistée ou non), reste le traitement de référence. Chez l'enfant, le diagnostic de dilatation des cavités pyélocalicielles (DCPC) se fait désormais au cours de la grossesse du fait de la généralisation de l'échographie anténatale. Contrairement à l'adulte, la découverte d'une DCPC unilatérale anténatale peut correspondre à un SJPU, mais aussi à un reflux vésico-urétéral ou un méga-uretère du fait de la difficulté à les différencier. Une évaluation postnatale afin de confirmer ce SJPU est indispensable, celle-ci reposant sur une échographie rénovésicale. Une urétrocystographie rétrograde et mictionnelle est indiquée lorsque la dilatation des cavités est confirmée. Après la réalisation de ces deux examens et dans le cas d'une DCPC non liée à un reflux vésico-urétéral, une scintigraphie MAG3 est indiquée afin de rechercher une obstruction. La décision de savoir qui et quand opérer est probablement la plus difficile à prendre du fait de la variabilité de l'histoire naturelle du syndrome de la jonction pyélo-urétérale, certains s'améliorant alors que d'autres amènent à une altération de la fonction rénale. En cas de traitement pour SJPU, la pyéloplastie, comme chez l'adulte, est le traitement de référence.

Mots-clés : Syndrome de la jonction pyélo-urétérale ; Jonction pyélo-urétérale ; Pyéloplastie ; Endopyélotomie

Plan

Introduction

Cet article a pour but de donner les éléments physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques nécessaires à la prise en charge du syndrome de la jonction pyélo-urétérale (SJPU), anciennement appelé hydronéphrose.

Étymologiquement, le terme hydronéphrose vient du grec « húdrios » (eau, aqueux) et « nephrós » (rein) se définissant

Volume 10 > n°1 > janvier 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)50612-8

littéralement par de l'eau dans le rein. Il a été employé pour la première fois par Rayer en 1841 dans l'ouvrage intitulé *Maladies des reins* [1].

Le SJPU correspond à une dilatation du bassinet et des calices avec un uretère d'aval de calibre normal, ce qui la différencie de l'urétéro-hydronéphrose. Ce syndrome peut être associé ou non à la présence d'un obstacle au niveau de la jonction pyélo-urétérale (JPU) quelle qu'en soit sa nature. La cause de l'obstruction peut être congénitale (ou primaire) ou acquise (ou secondaire). Les conséquences rénales de l'obstruction dépendent du degré d'obstruction sur les voies urinaires ainsi que de son mode de survenue : aigu ou chronique. Une obstruction chronique peut aboutir à une destruction du parenchyme rénal et donc à un rein non fonctionnel en absence de prise en charge.

Le diagnostic de SJPU est radiologique. Quelle que soit la modalité d'imagerie utilisée, il n'y a pas de mesure objective seuil définissant le syndrome de la jonction pyélo-urétérale.

Les questions qui se posent une fois une dilatation des cavités pyélocalicielles (DCPC) découverte à l'imagerie sont :

- y a-t-il une cause obstructive à cette DCPC ?
- est-elle uni- ou bilatérale ?
- son caractère, aigu ou chronique ?
- en cas d'obstruction, est-elle complète ou partielle ?
- l'étiologie de l'obstruction est-elle intrinsèque ou extrinsèque ?

■ Syndrome de la jonction pyélo-urétérale

Définition

Le SJPU correspond à une altération du transport de l'urine du pyélon vers l'uretère, dont la conséquence est une DCPC, qui, si elle n'est pas traitée, entraîne un risque d'altération progressive de la fonction du rein concerné [2–4]. Bien que ce syndrome soit majoritairement d'origine congénitale, il peut se manifester qu'à partir de l'âge adulte [5]. La cause peut aussi être acquise, soit du fait d'une obstruction par un calcul urinaire, d'une sténose postopératoire ou inflammatoire, d'une tumeur de la voie excrétrice supérieure, d'un polype fibroépithélial, d'une compression extrinsèque (adénopathies, fibrose rétropéritonéale), etc. [6, 7].

Physiopathologie et étiologies

SJPU congénital (ou primaire)

Il existe trois explications physiopathologiques principales au SJPU congénital.

Étiologie intrinsèque

Le SJPU primaire ou congénital résulte typiquement d'une étiologie intrinsèque correspondant le plus fréquemment à la présence d'un segment apéristaltique de l'uretère, comme ce qui est observé au niveau de l'uretère terminal dans les méga-uretères obstructifs primitifs. Il est alors retrouvé au niveau histologique un remplacement de la musculeuse circulaire par des faisceaux musculaires longitudinaux ou par du tissu fibreux avec excès de dépôts collagéniques [8–11]. La conséquence de ce changement est une altération de l'activité péristaltique du pyélon vers l'uretère. Le calibre de l'uretère peut quant à lui apparaître tout à fait normal puisqu'il s'agit uniquement d'une altération de la fonction due à un remaniement histologique. D'autres hypothèses étiologiques intrinsèques ont été proposées telles qu'une raréfaction des cellules interstitielles de Cajal au niveau de la JPU, la présence de valves muqueuses ou bien la présence d'une vraie sténose au niveau de la JPU [12–14].

Insertion anormale de l'uretère

Il a été décrit dans certains cas qu'une insertion haute de l'uretère sur le pyélon était la cause de l'obstruction, cette anomalie ayant été rapportée plus fréquemment dans les cas de rein ectopique ou d'anomalie de fusion rénale [15, 16].

Étiologie extrinsèque : responsabilité des vaisseaux croisant la JPU

L'imputabilité des vaisseaux polaires croisant la jonction dans l'étiologie du SJPU reste controversée. La prévalence de ces derniers a été rapportée jusqu'à 63 % des cas de SJPU contre 20 % en cas de JPU normale [17–19]. L'hypothèse physiopathologique à l'origine du SJPU en cas de vaisseau croisant la jonction serait la présence d'une lésion intrinsèque, conséquence d'un vaisseau croisant situé en regard de celle-ci, entraînant alors une DCPC. Mais une étude rapportant les données histologiques de patients ayant un SJPU avec un vaisseau croisant la jonction ne retrouvait pas de lésion intrinsèque dans 43 % des cas [19]. De plus, de récents travaux ont démontré par des reconstructions scanographiques tridimensionnelles l'absence de correspondance entre le niveau de croisement du vaisseau polaire avec l'uretère et la localisation exacte de l'obstruction de la JPU [20]. A contrario, un autre groupe retrouvait une amélioration du SJPU après ligature exclusive du vaisseau polaire, indiquant l'effet de ce dernier dans la genèse de l'obstruction [21].

SJPU acquis (ou secondaire)

Le SJPU acquis peut être la conséquence de plusieurs étiologies telles qu'une obstruction par un calcul urinaire enclavé au niveau de la jonction, une sténose inflammatoire, une tumeur de la voie excrétrice supérieure, un polype fibroépithélial, une compression extrinsèque (adénopathies, fibrose rétropéritonéale). Mais il peut aussi résulter d'une sténose secondaire à une intervention chirurgicale antérieure pour cure de SPJU et dont le mécanisme de formation est alors un engainement fibreux. L'origine de ce dernier réside dans la formation d'une fibrose pariétale urétérale par dévascularisation due à la chirurgie initiale et de la fibrose périurétérale.

■ Épidémiologie

L'incidence des malformations urogénitales congénitales représente environ 2 % de toutes les malformations anténatales diagnostiquées. Le SJPU représente 48 % des anomalies congénitales urogénitales diagnostiquées [22, 23]. L'incidence du SJPU congénital est d'une naissance sur 1500 avec un sex-ratio hommes/femmes de 2/1 chez les nouveau-nés [24–26]. Il est plus fréquent du côté gauche que du côté droit (environ 67 % pour le côté gauche en période néonatale). Le SJPU bilatéral a été rapporté dans 10 à 40 % des cas [24–29]. Il peut être associé à d'autres anomalies urologiques dans 10 à 15 % des cas.

■ Anomalies associées

Anomalies rénales du rein controlatéral

Le SJPU est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée dans le rein controlatéral et a été rapporté dans 10 à 40 % des cas. Suivent la dysplasie rénale et le rein multikystique en termes de fréquence [30]. L'agénésie rénale unilatérale a été notée chez 5 % des enfants [24–26].

Anomalies vésico-urétérales associées

Le SJPU est associé à un reflux vésicorénal dans 10 % des cas. L'uretère dilaté s'allonge et adopte un trajet tortueux à l'origine d'une possible plicature de celui-ci au niveau de la JPU et peut causer ainsi secondairement l'obstruction [31]. Le SJPU est alors corrigé en priorité, puis le reflux vésico-urétéral (RVU).

Autres anomalies associées

Dix à 25 % des reins en fer à cheval sont le siège d'une sténose de la JPU [32].

Le SJPU a été noté chez 21 % des enfants atteints du syndrome de VATER *(Vertebral defects, imperforate Anus, Tracheo-Esophageal fistula, and radial and Renal dysplasia)* [33].

L'association SJPU et duplicité urétérale est rare, l'obstruction concernant alors majoritairement le pyélon inférieur [34].

■ Présentation clinique

Bien que le plus souvent d'étiologie congénitale (cf. supra), le SJPU peut se manifester à tout âge de la vie [5]. La symptomatologie habituelle se manifeste par des douleurs abdominales ou lombaires, allant de la simple pesanteur à la véritable crise colique néphrétique, intermittentes plus ou moins associées à des nausées, vomissements. Le SJPU peut être découvert à l'occasion d'une complication infectieuse à type de pyélonéphrite aiguë, par exemple. L'hématurie macroscopique spontanée ou associée à un traumatisme mineur peut être aussi le mode de présentation initiale. Il peut aussi être totalement asymptomatique et découvert fortuitement à l'occasion d'un examen d'imagerie demandé pour un autre motif.

■ Imagerie

Le diagnostic de SJPU est radiologique. Les objectifs de l'imagerie sont de : poser le diagnostic de SJPU, rechercher une étiologie, évaluer le retentissement fonctionnel rénal, rechercher les anomalies associées, dépister une complication (lithiase urinaire contemporaine, infection urinaire, destruction parenchymateuse rénale, rupture pyélique), surveiller les patients non opérés ou faire le bilan préopératoire.

Une fois le diagnostic de SJPU posé, il est nécessaire de préciser les éléments suivants : la sténose (longueur, nature et degré de l'obstacle), l'unité rénale (fonction rénale, degré du SJPU, l'uretère sous-jacent), les facteurs extrinsèques (vaisseaux polaires croisant la jonction).

Échographie rénovésicale

L'échographie demeure l'examen de première intention dans l'évaluation d'une DCPC du fait qu'il s'agit d'un examen facile d'accès, peu onéreux, non irradiant et pouvant ainsi être utilisé chez les enfants et femmes enceintes.

Le SJPU se caractérise alors par la présence d'une dilatation anéchogène des cavités pyélocalicielles facilement identifiable et l'absence de visualisation de l'uretère, celui-ci étant de calibre normal. L'analyse de l'épaisseur et de la morphologie du parenchyme rénal permet d'évaluer le retentissement fonctionnel et être le témoin d'une obstruction chronique. Il faut cependant garder à l'esprit que l'échographie n'est pas un examen fonctionnel et ne permet de donner qu'un diagnostic morphologique (une DCPC peut être présente sans obstacle). L'exploration du rein controlatéral est indispensable afin de rechercher un SJPU bilatéral et/ou une hypertrophie compensatrice. Une vigilance particulière doit être apportée à la possibilité de faux positifs tels que les kystes parapyéliques ou un pyélon extrasinusal pouvant être pris pour une DCPC, et de faux négatifs tels qu'une obstruction aiguë à son début ou un patient avec obstruction mais déshydraté [35]. L'étude de Laing et al. avait rapporté 35 % de faux négatifs en cas d'obstruction aiguë [36].

Le reste de l'examen s'attache à étudier l'ensemble de l'appareil urinaire à la recherche d'une étiologie possible telle qu'un calcul ou un vaisseau polaire croisant la jonction, par exemple.

L'évaluation comparative de l'index de résistance artériel rénal par Doppler a été proposée afin de déterminer l'étiologie obstructive du SJPU, mais son intérêt reste controversé. En revanche, l'étude Doppler permet de rechercher la présence ou non d'un vaisseau polaire inférieur pouvant être associé à un SJPU. Une autre modalité technique pour la détection de vaisseau croisant la jonction, l'échographie-Doppler de contraste, repose sur l'utilisation de produits de contraste constitués de microbulles d'un diamètre inférieur à celui d'un globule rouge et remplies de gaz injectés par voie veineuse et qui vont en modifier les propriétés acoustiques en renforçant fortement les échos renvoyés par le sang. Cette dernière technique a été comparée dans une étude à d'autres modalités d'imagerie dans la détection de vaisseau croisant la jonction et obtenait un taux de détection de 100 % contre 100 % et 93 % pour le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), respectivement [37].

Échographie endo-urétérale

L'échographie endo-urétérale (EEU) consiste en l'utilisation d'une sonde d'échographie miniature (6,2-Fr) à haute fréquence (12,5 à 20 MHz) introduite de manière rétrograde sous contrôle cystoscopique et fluoroscopique dans l'uretère. Elle permet l'étude à haute résolution sur 360° de l'uretère (épaisseur, longueur de la sténose en cas de SJPU) et ses structures avoisinantes sur 1,5 à 2 cm de profondeur. Une reconstruction tridimensionnelle est possible et améliore la précision de cet outil pour la recherche d'un vaisseau polaire croisant la jonction [38, 39]. Cet examen peut s'avérer utile avant la réalisation d'une endopyélotomie.

Urographie intraveineuse

L'urographie intraveineuse (UIV) comporte un cliché d'abdomen sans préparation chez un patient couché permettant d'identifier d'éventuelles opacités de tonalité calcique se projetant sur l'arbre urinaire. Puis sont réalisés les clichés urographiques après injection intraveineuse de produit de contraste iodé. Les clichés sont minutés, ce qui permet l'appréciation fonctionnelle comparative des reins en plus de l'évaluation morphologique. Des clichés tardifs jusqu'à plus de 24 heures après l'injection peuvent être réalisés en cas d'important retard de sécrétion, particulièrement indiqués en cas de SJPU [40].

Longtemps considéré comme la référence pour l'évaluation morphologique et fonctionnelle du haut appareil urinaire, cet examen a été supplanté par d'autres modalités d'imagerie comme l'uroscanner et l'uro-IRM.

Tomodensitométrie, uroscanner (Fig. 1)

Comparé à l'échographie et l'UIV, le scanner permet d'obtenir une qualité d'imagerie nettement supérieure. De plus, il s'agit d'un examen facile d'accès, rapide à exécuter, reproductible car non soumis à la variabilité interobservateur, et il permet la détection d'éventuelles pathologies annexes grâce à l'analyse des structures adjacentes. L'uroscanner se divise schématiquement en deux phases : avant et après injection de produit de contraste iodé. Le premier temps consiste en une acquisition abdominopelvienne sans injection, méthode la plus sensible pour détecter la présence d'un calcul dans l'arbre urinaire, quelle que soit la nature du calcul (hormis les calculs composés d'inhibiteurs de protéase). Il s'agit de la modalité d'imagerie la plus couramment utilisée en cas de suspicion de colique néphrétique. Des éléments indirects peuvent orienter vers une obstruction aiguë tels que la dilatation urétérale, la néphromégalie, la densité du rein concerné comparé au rein controlatéral, l'infiltration périrénale. Le scanner non injecté permet aussi d'évaluer les patients insuffisants rénaux avec obstruction chronique à la recherche d'un amincissement du parenchyme cortical. La deuxième phase, après injection de produit de contraste, comporte trois temps : la phase corticomédullaire (25 à 80 secondes après injection), la phase tubulaire (85 à 120 secondes après injection), puis la phase tardive excrétoire (150 à 300 secondes). La phase de rehaussement artériel correspond au tout début de l'opacification corticomédullaire (20e–40e seconde). Ce temps permet d'étudier les axes vasculaires principaux et les branches de bifurcation rénale avant que celles-ci ne soient cachées par l'opacification du parenchyme (recherche de vaisseau polaire) [41]. Les sensibilité et spécificité sont respectivement de 97 % et 96 % pour la recherche d'un vaisseau polaire chez les patients ayant un SJPU [42]. La phase excrétoire étudiant l'ensemble de l'arbre urinaire a nettement amélioré la sensibilité

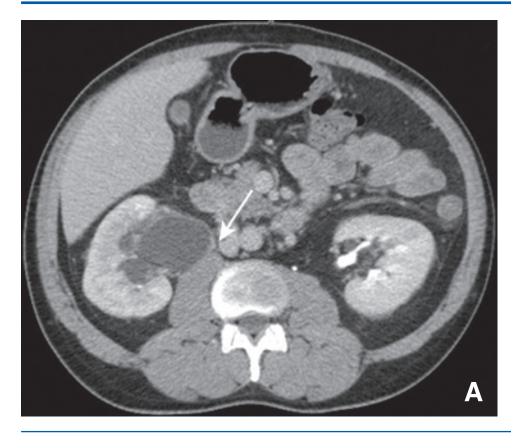




Figure 1. Uroscanner au temps excrétoire : syndrome de la jonction pyélo-urétérale droite avec retard sécrétoire sur sténose de la jonction pyélo-urétérale (JPU). La flèche indique la sténose de la JPU avec la disparité de calibre entre le pyélon et l'uretère.
A. Coupe coronale.
B. Coupe axiale.

pour l'identification de la cause de l'obstruction en comparaison du cliché d'UIV [43]. Cette phase permet aussi d'évaluer la fonction rénale (évaluation de la perfusion rénale et recherche d'un retard d'excrétion du produit de contraste).

L'uroscanner, devenu l'examen de référence dans l'évaluation du SJPU chez l'adulte, a l'avantage d'en poser le diagnostic (disparité de calibre entre le pyélon dilaté et l'uretère fin) tout en recherchant une étiologie (permet de différencier la nature congénitale ou acquise de l'étiologie du SJPU comme un vaisseau polaire croisant la jonction, une tumeur) et évaluant le retentissement fonctionnel rénal (sécrétion et excrétion, épaisseur corticale). Par ailleurs, cet examen permet de rechercher des anomalies rénales associées, dépister des complications comme un calcul urinaire et réaliser le bilan préopératoire. L'uroscanner cumule donc de nombreux avantages aux dépens d'un surcroît d'irradiation.

IRM, uro-IRM

Les progrès récents de l'IRM ont permis une meilleure exploration de l'appareil urinaire grâce à une réduction importante du temps d'acquisition, une augmentation de la résolution spatiale, et aux progrès en matière d'antenne et de séquences. La technique d'exploration complète de l'appareil urinaire comporte plusieurs acquisitions [44] :

- exploration des voies excrétrices : uro-IRM T2 non injectée ;
- exploration parenchymateuse : T1 et T2 ;
- exploration vasculaire : T1 + gadolinium + *maximum intensity projection* (MIP = image de projection du volume sur un plan)
- exploration urographique T1 tardive 3 à 5 min après injection intraveineuse (IV) de gadolinium T1 + gadolinium + faible dose de furosémide (équivaut au cliché UIV post-scanner).

L'examen complet peut être réalisé en 30 minutes.

L'IRM peut être proposée en première intention ou bien en cas de contre-indication à l'uroscanner. De la même façon que le scanner, elle fait le diagnostic de SJPU tout en recherchant une étiologie, évalue le retentissement fonctionnel rénal (symétrie de perfusion rénale, recherche d'un retard d'excrétion du produit de contraste) et recherche des anomalies rénales associées. L'avantage de l'IRM par rapport au scanner est qu'elle ne comporte pas d'injection d'iode et n'irradie pas. Cependant son utilisation est limitée du fait de sa disponibilité, du temps de réalisation de l'examen, d'une moins bonne résolution spatiale que le scanner et de l'absence de visualisation des calculs urinaires.

Urétéropyélographie rétrograde

Réalisée par cathétérisme de l'orifice urétéral et injection rétrograde de produit de contraste lors d'une cystoscopie, l'urétéropyélographie rétrograde (UPR) permet l'étude de l'uretère et des cavités pyélocalicielles et de définir la localisation d'une obstruction et éventuellement son étendue si celle-ci n'est pas complète. Son usage est désormais très limité en raison de la précision des autres modalités d'imagerie et de leurs rares contre-indications.

Scintigraphie rénale

Il s'agit d'une méthode non invasive à faible irradiation (100 fois moins qu'une UIV) permettant d'évaluer les patients chez qui une obstruction est suspectée. Contrairement aux autres modalités d'imagerie citées précédemment, la scintigraphie ne permet qu'une étude de la fonction rénale. Elle repose alors sur l'utilisation de radiotraceurs (acide diéthylène triamine-pentacétate [DTPA] ou mercaptoacétyltriglycine [MAG3]) marqués au technétium (Tc) 99m et administrés par voie intraveineuse. La sélection du radiotraceur dépend de la fonction à étudier : le ^{99m}Tc-DTPA est éliminé par filtration glomérulaire et n'est ni réabsorbé ni sécrété au niveau tubulaire (représente la fonction glomérulaire), alors que le ^{99m}Tc-MAG3 est excrété majoritairement par un mécanisme de transport actif au niveau du tubule contourné proximal et représente la fonction tubulaire (environ 10 % du MAG3 est excrété par voie extrarénale, voie hépatobiliaire essentiellement). La clairance du ^{99m}Tc-MAG3 est rapide puisque environ 90 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine 3 heures après injection [45–48].

Les données qui suivent décrivent la scintigraphie ^{99m}Tc-MAG3. Cet examen, sensibilisé par une épreuve au furosémide, est le meilleur pour différencier une DCPC sur obstruction d'une DCPC sans obstacle. La dose recommandée de furosémide doit être de 1 mg/kg chez le nourrisson, de 0,5 mg/kg chez l'enfant de 1 à 16 ans et 40 mg chez l'adulte. L'injection du diurétique est réalisée 20 minutes après celle du traceur.

Les critères analysés sont la fonction rénale séparée, puis la qualité de la vidange rénale.

L'acquisition des images peut être réalisée en position debout ou allongée. Chacune de ces positions a ses avantages et inconvénients. En position allongée le patient est moins susceptible de bouger et la profondeur des reins est minimisée, alors qu'en position debout la pression hydrostatique est augmentée, améliorant le drainage de l'urine.

Après l'injection du radiotraceur, la morphologie rénale apparaît, suivie rapidement de l'excrétion du traceur. Le rénogramme obtenu correspond à une courbe d'activité en fonction du temps (clairance du traceur), avec une phase de perfusion rénale (segment ascendant), puis une phase de filtration glomérulaire (60 secondes après injection) et enfin une phase d'excrétion (segment descendant) [49] (Fig. 2, 3).

En cas d'obstruction ou d'atteinte de la fonction rénale, le sommet de la courbe se transforme en plateau et la pente descendante est beaucoup plus faible (Fig. 2, 3). L'étude du sommet de la courbe ou phase glomérulaire ou corticale permet d'apprécier la fonction de chaque rein. L'injection de furosémide permet de préciser les obstacles selon le *wash out* obtenu. Le temps de demi-vie d'élimination du traceur (T1/2) est le critère le plus couramment utilisé pour déterminer la qualité du drainage pyélocaliciel et correspond au temps nécessaire au système collecteur pour éliminer 50 % du traceur après injection de furosémide. Un T1/2 supérieur à 20 minutes est en faveur d'une obstruction, alors qu'un T1/2 inférieur à 10 minutes exclut un syndrome obstructif dans la plupart des cas. Entre 10 et 20 minutes, le T1/2 est considéré comme équivoque ou non contributif [49].

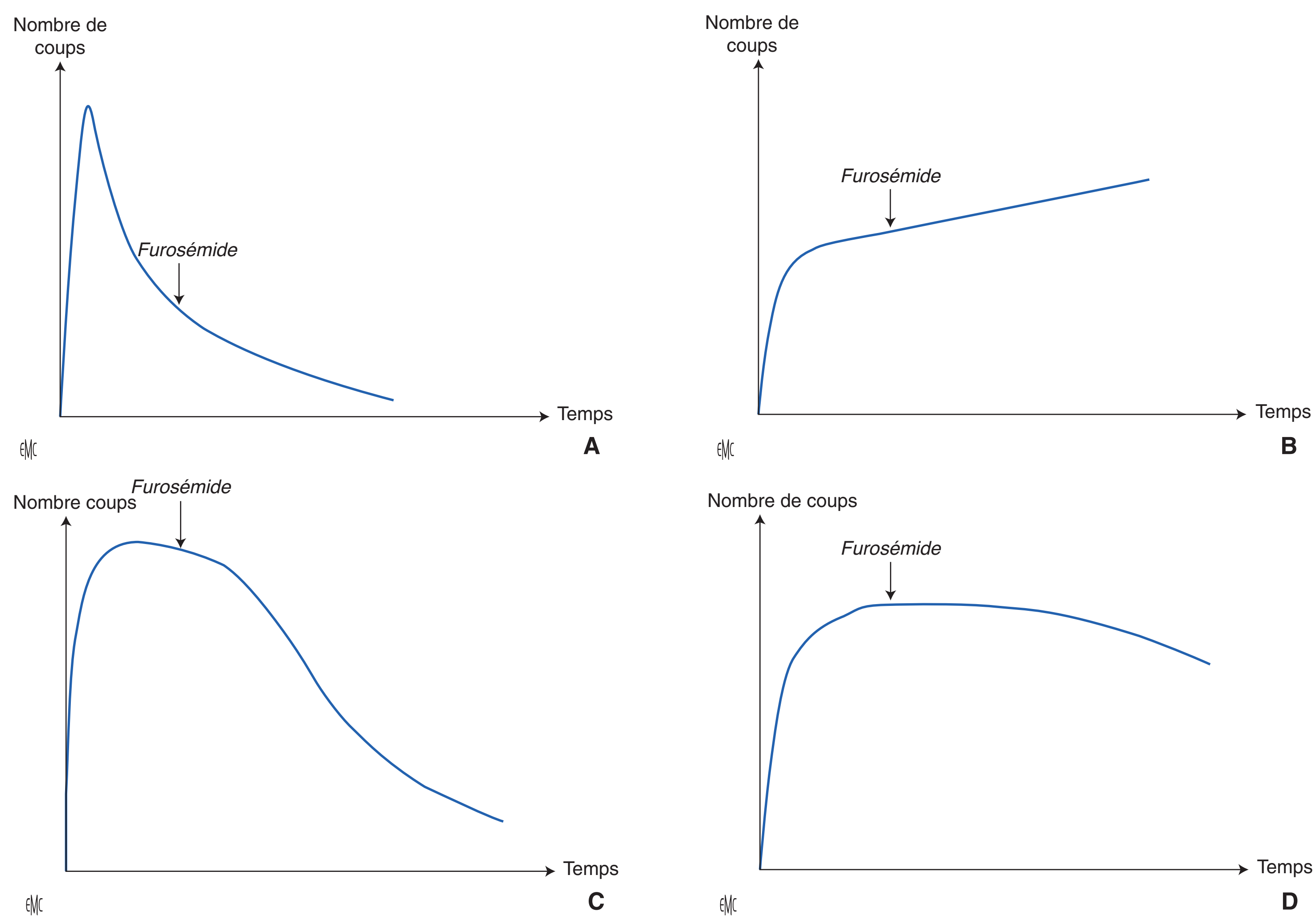


Figure 2. Classification des différentes courbes de scintigraphie mercaptoacétyltriglycine (MAG3) au temps excrétoire selon O'Reilly.
A. Courbe de type I, rénogramme normal non obstructif (élimination spontanée du traceur).
B. Courbe de type II, accumulation progressive du traceur au niveau des cavités pyélocalicielles évoquant un syndrome obstructif.
C. Courbe de type IIIa, accumulation initiale du traceur sans élimination spontanée, mais réponse complète et rapide au furosémide (stase avec vidange complète). Si le T1/2 de vidange du pyélon est inférieur à 10–15 minutes ce type de courbe exclut un syndrome obstructif dans la majorité des cas.
D. Courbe de type IIIb, accumulation initiale du traceur sans élimination spontanée et réponse partielle au furosémide (stase avec vidange incomplète). Cette courbe est décrite comme non contributive ou équivoque.

À noter que les patients doivent être correctement hydratés afin de ne pas commettre d'erreur d'interprétation des courbes. Les patients avec problème de vidange vésicale doivent théoriquement avoir une sonde vésicale afin de maintenir une basse pression vésicale pour ne pas interférer sur le rénogramme, éviter les faux positifs et diminuer la dose de radiation délivrée à la vessie et aux gonades. Des faux positifs peuvent aussi être retrouvés chez les patients ayant un drainage des cavités rénales par une sonde double J sans sonde urétrovésicale, les urines refluent vers le rein et donnent alors l'impression d'une meilleure fonction qu'elle ne l'est réellement.

Test de Whitaker

Cet examen, décrit par Whitaker en 1973, permet de mesurer la pression intrapyélique lors de la perfusion de sérum physiologique ou de produit de contraste à un débit constant de 10 ml/min par l'intermédiaire d'une sonde de néphrostomie. Parallèlement, un cathéter urétral muni d'un capteur de pression placé au niveau de la vessie enregistre la pression intravésicale. Les deux pressions sont enregistrées en continu. La pression intrapyélique réelle est représentée par la différence entre la pression intrapyélique mesurée et la pression intravésicale. Lorsque cette différence de pression est inférieure à 15 cm d'eau, celle-ci est considérée comme normale, alors qu'une pression supérieure à 22 cm d'eau signifie une obstruction. Entre les deux niveaux de pression, il n'est pas possible de conclure. Les résultats discordants sur la reproductibilité de cet examen ainsi que son caractère invasif ont fortement limité son utilisation aujourd'hui [50, 51].

■ Traitement (Fig. 4)

Le traitement du SJPU repose essentiellement sur la chirurgie. Cependant, l'abstention surveillance est une alternative envisageable chez les patients asymptomatiques dont l'obstruction est incertaine. Le suivi porte alors essentiellement sur la répétition de la scintigraphie MAG3.

Indications

Les indications chirurgicales pour SJPU sont la présence de symptômes associés à l'obstruction (existence de douleurs rénales aiguës ou chroniques), une dégradation de la fonction rénale globale ou ipsilatérale à l'obstruction dont l'appréciation se fait par la scintigraphie rénale, le développement de calculs rénaux, les complications infectieuses ou, plus rarement, l'hypertension artérielle.

Quel que soit le traitement chirurgical proposé, le but est de traiter l'obstacle pour préserver, voire améliorer la fonction rénale, éviter les complications, et soulager les symptômes.

Techniques chirurgicales

Les résultats des différentes techniques chirurgicales présentées ci-après doivent être interprétés avec prudence du fait de la variabilité de la définition du succès employée, certaines séries définissant le succès sur des données subjectives telles que la sédation des douleurs, et d'autres sur des données objectives telles que l'imagerie avec ou sans la combinaison de plusieurs modalités radiographiques (UIV, uroscanner, scintigraphie rénale MAG3). De plus, il faut noter que les progrès technologiques réalisés pour certaines techniques chirurgicales comme l'urétéroscopie ont pu influencer la réussite de l'intervention et rendre difficilement comparables les séries les plus anciennes des plus récentes. Enfin, les critères de sélection des patients pour une technique donnée diffèrent d'une étude à l'autre, les rendant difficilement comparables. Par conséquent, les écarts de succès pour une même technique chirurgicale peuvent être très importants.

À noter que la grande majorité des études est basée sur l'analyse de séries rétrospectives.

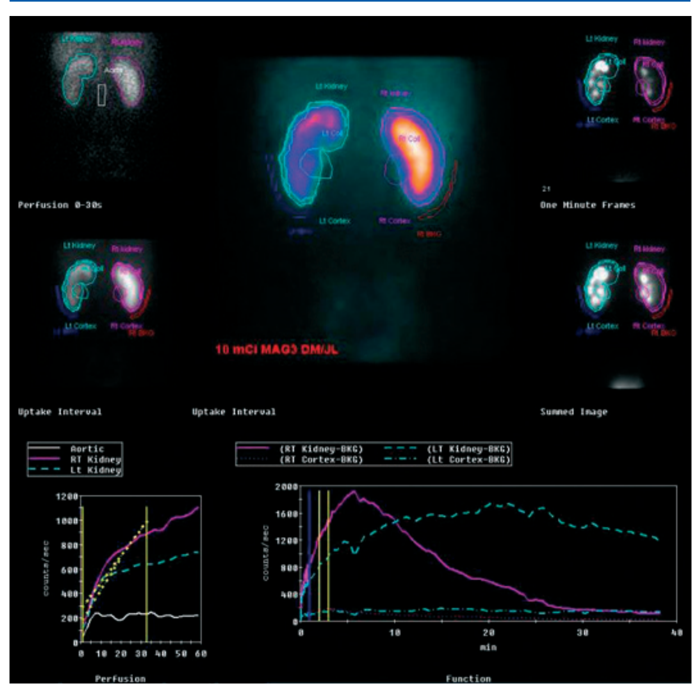


Figure 3. Exemple de scintigraphie mercaptoacétyltriglycine (MAG3) d'un patient ayant un syndrome de la jonction pyélo-urétérale gauche (courbe de type II en pointillés bleus) et une courbe d'excrétion normale pour le rein droit (courbe de type I en ligne continue violette).

Pyéloplastie (Fig. 5)

La pyéloplastie reste le traitement de référence du SJPU quelle que soit la voie d'abord utilisée [52–56]. Actuellement, cette intervention peut être réalisée par chirurgie ouverte, cœliochirurgie conventionnelle ou robot-assistée.

L'intervention d'Anderson-Hynes *(dismembered pyeloplasty)* est la technique classique et consiste en une résection de la JPU et de la portion redondante du pyélon. L'uretère est ensuite spatulé, puis anastomosé au fil résorbable à la partie inférieure du bassinet en position déclive. Une transposition de l'uretère est effectuée en présence d'un vaisseau polaire.

Les techniques utilisant un *flap* telles que la plastie YV sont de moins en moins pratiquées. Cette dernière est par exemple réservée aux insertions hautes de l'uretère sur le bassinet et ne comporte pas de temps de résection de la sténose.

Le drainage préopératoire des cavités rénales n'est recommandé qu'en cas de pyélonéphrite aiguë obstructive, insuffisance rénale sur rein unique, atteinte bilatérale ou lorsque le résultat de l'évaluation scintigraphique est incertain sur la non-fonctionnalité du rein concerné.

La pyéloplastie est recommandée en cas d'échec d'un traitement endo-urologique premier.

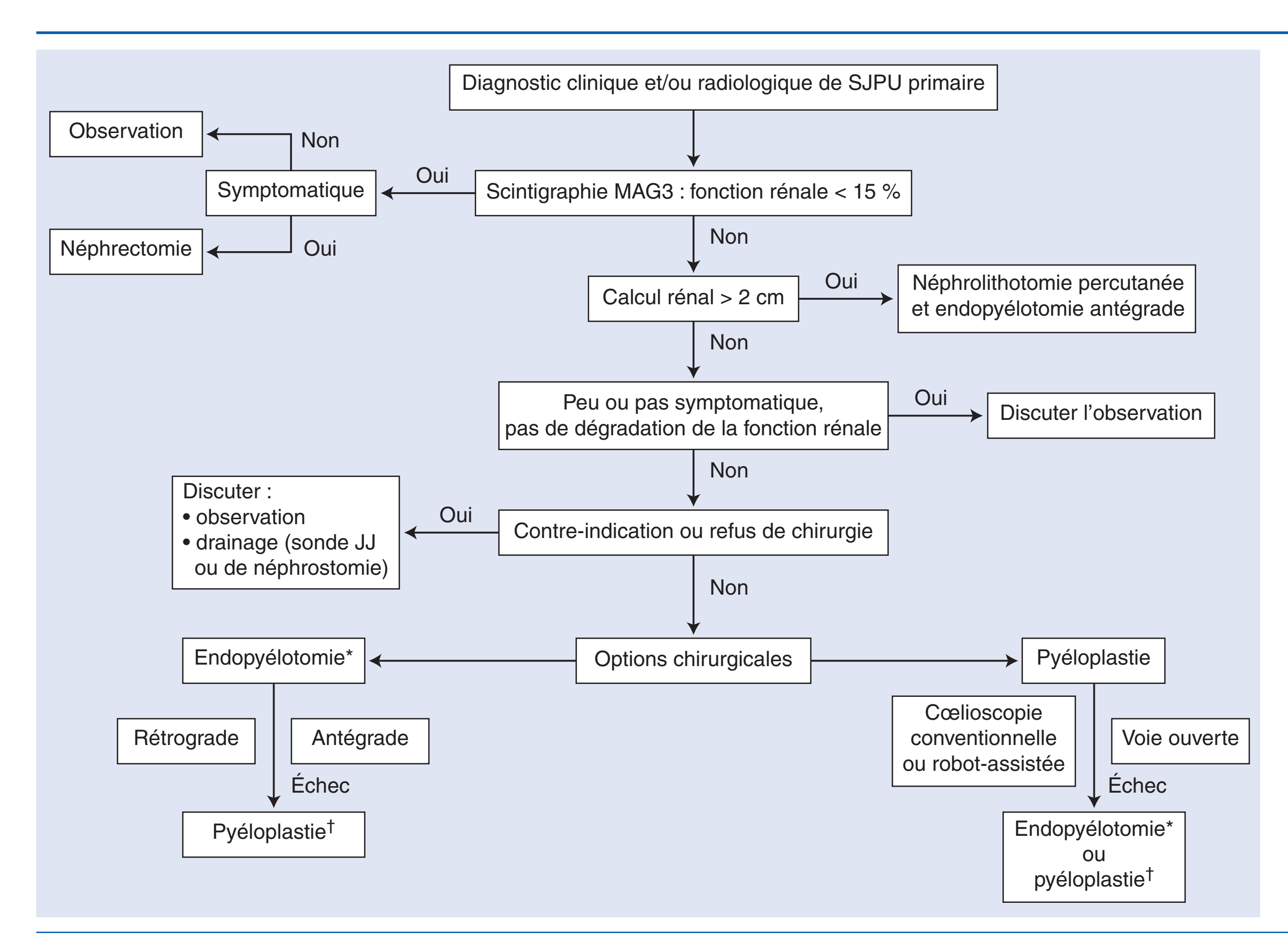


Figure 4. Arbre décisionnel. SJPU : syndrome de la jonction pyélo-urétérale ; MAG3 mercaptoacétyltriglycine.
*En l'absence de facteurs défavorables (vaisseau polaire croisant la jonction, sténose > 2 cm de longueur).
†Voie ouverte ou cœlioscopique robot assistée ou non.

Figure 5. Pyéloplastie selon Anderson-Hynes, quelle que soit la voie d'abord utilisée.
A. Tracé de l'incision en L du bassinet, en vue de la pyéloplastie selon Anderson-Hynes.
B. Réalisation du point d'angle, démarrant l'anastomose.
C. Fermeture de la queue de la raquette par un surjet.
D. Fermeture de la queue de la raquette à points séparés.

Pyéloplastie à ciel ouvert [57–60]

Résultats. Le taux de succès des séries les plus importantes (au moins 30 cas) est compris entre 82 et 97,5 % pour un suivi moyen allant de 23 à 113 mois. Le temps opératoire est d'environ 120 minutes et la durée d'hospitalisation, de 9 jours.

Complications. Le taux de complications global est compris entre 7,5 et 11,4 %. Les complications les plus fréquentes sont l'hémorragie (1 à 8,6 % des cas) et la fuite anastomotique (3,4 à 5 %). Les autres complications rapportées sont l'infection de paroi (2,5 %) et la survenue de pneumothorax (0,5 %).

Pyéloplastie par approche cœlioscopique

L'avantage de la voie cœlioscopique est qu'elle permet de reproduire l'intervention classique d'Anderson-Hynes par voie ouverte tout en associant les bénéfices liés à cette approche (amélioration de la douleur postopératoire et la durée de convalescence) [60–62]. La plupart des séries rapportent les résultats de la technique d'Anderson-Hynes.

Voie extrapéritonéale [53–55]. *Résultats.* Le taux de succès des séries les plus importantes (au moins 50 patients) va de 88,9 à 100 % pour un suivi moyen de 12 à 63 mois. La durée opératoire est comprise entre 80 et 185 minutes, la durée d'hospitalisation entre 2,8 et 7,4 jours.

Complications. Le taux de conversion en chirurgie ouverte atteint 5,4 % au maximum. Le taux global de complications postopératoires varie de 3,6 à 12,7 %. Les plus rencontrées sont l'hématome de paroi (3 à 5,4 %), puis l'urinome (2 à 3,6 %).

Voie transpéritonéale [53–55]. *Résultats.* Le taux de succès des séries les plus importantes (au moins 50 patients) va de 90 à 98 % pour un suivi moyen de 12 à 68 mois. La durée opératoire est comprise entre 105 et 252 minutes, la durée d'hospitalisation entre 1 et 4,7 jours.

Complications. Une conversion en chirurgie ouverte a été rapportée dans 6,4 % des cas au maximum. Le taux global de complications varie entre 2 et 19,1 %. Les complications les plus rapportées sont l'urinome (2 à 7,6 %) et l'hématome (jusqu'à 5,7 %), la migration de la sonde double J (jusqu'à 5,6 %), l'obstruction à l'ablation de la sonde double J (jusqu'à 5,6 %), l'hémorragie (jusqu'à 4,3 %) et l'infection urinaire (jusqu'à 3,3 %).

Voie cœlioscopique robot-assistée [53–55]

Résultats. Les séries les plus importantes (plus de 50 cas) ont retrouvé un taux de réussite allant de 81 à 100 % pour un suivi allant de 11,7 à 39,1 mois. Le temps opératoire varie entre 105 et 335 minutes, et la durée d'hospitalisation de 1,1 à 4,6 jours.

Complications. Le taux de conversion en chirurgie ouverte atteint 2,3 % des cas au maximum. Le taux global de complications s'échelonne entre 2 et 11,5 %. L'urinome est la complication la plus rapportée, jusqu'à 6,6 % des cas, suivi de la migration de sonde double J (jusqu'à 5 %), puis de l'iléus

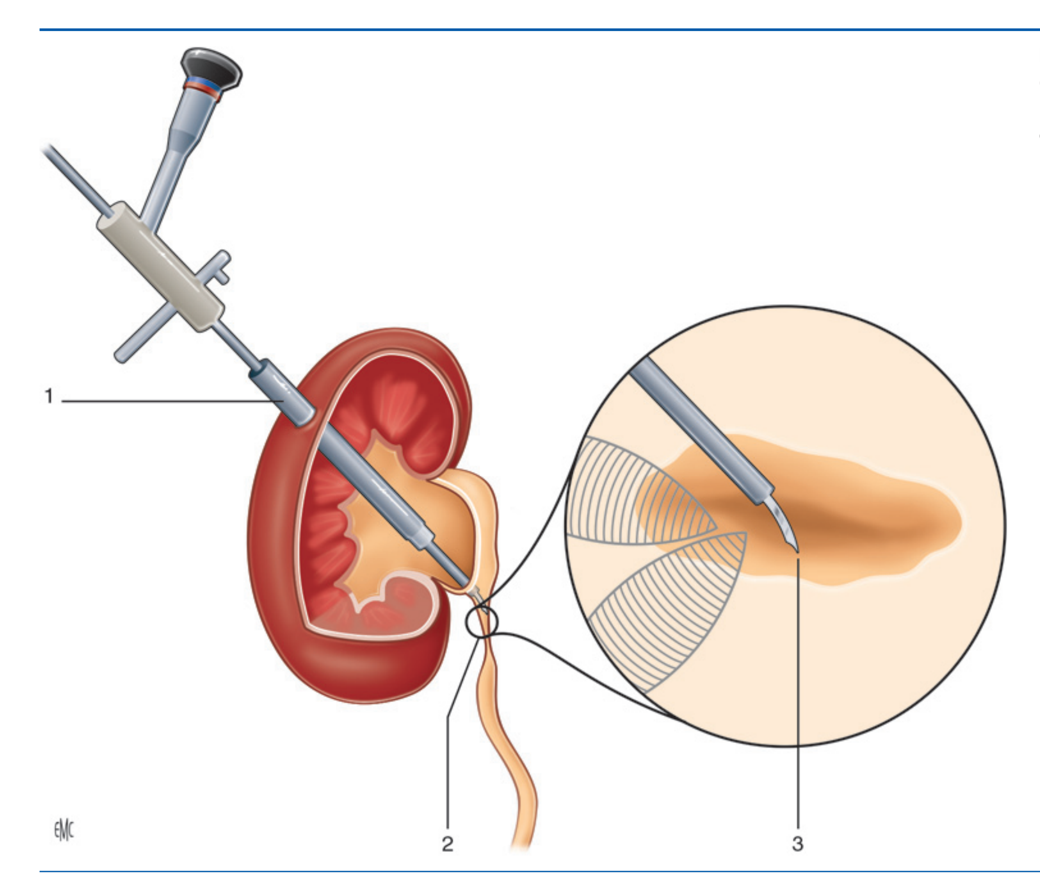


Figure 6. Endopyélotomie par voie antégrade (ou percutanée). 1. Néphroscope ; 2. jonction pyélo-urétérale ; 3. incision de la jonction à l'aide d'une lame froide.

(jusqu'à 2,4 %). Les autres complications telles que l'hémorragie et l'infection urinaire ont été rapportées dans moins de 2 % des cas.

Commentaire général

Les trois approches cœlioscopiques obtiennent d'excellents résultats et des taux de complications similaires. La présence d'un vaisseau polaire croisant la jonction n'impacte pas le taux de réussite. Il est à noter que la majorité des échecs de la pyéloplastie par voie cœlioscopique a lieu dans les deux premières années qui suivent l'intervention, bien que 30 % des échecs interviennent après ce délai [63]. En cas d'échec de la pyéloplastie par voie cœlioscopique, une réintervention par voie ouverte atteint un taux de succès d'environ 86 % [64]. Cependant, la majorité des échecs est prise en charge par voie endoscopique avec un taux de réussite de 70 % [65].

La seule étude prospective randomisée comparant la voie ouverte à la voie cœlioscopique retrouvait des taux de réussite et de complications similaires entre les deux groupes, mais un temps opératoire significativement plus long pour la voie cœlioscopique. La cœlioscopie avait en revanche l'avantage de durées d'hospitalisation et de convalescence significativement plus courtes [66]. Les autres études, rétrospectives, comparant ces deux approches ont retrouvé des résultats similaires [53, 57, 60–62].

Interventions endo-urologiques [56]

L'intervention, appelée endopyélotomie, consiste à inciser par voie endoscopique la JPU par voie antégrade ou rétrograde. Le matériel employé pour l'incision de la jonction peut varier : lame froide, électrode avec courant de section, ballon avec courant de section, laser.

Endopyélotomie par voie antégrade (ou percutanée) [54, 55] (Fig. 6)

Technique. Elle repose sur un accès percutané du rein au niveau du calice supérieur ou moyen, puis la section de la JPU sous contrôle visuel direct. L'incision, qui doit concerner toute l'épaisseur pariétale et aller jusqu'à la graisse péripyélique, est réalisée en latéral externe pour éviter les risques de complications vasculaires (vaisseau croisant la jonction). Cette technique permet de réaliser de manière concomitante l'ablation de calculs rénaux grâce à l'abord percutané. Elle est en revanche contre-indiquée en cas de longueur de la sténose supérieure à 2 cm, d'infection en cours, de troubles de la coagulation. La présence d'un vaisseau croisant la jonction ne représente pas une contre-indication.

Résultats. Le taux de succès des séries les plus importantes (au moins 50 patients) est compris entre 61 et 89 % pour un suivi moyen de 12 à 55 mois. Le temps opératoire varie de 70 à 113 minutes et la durée d'hospitalisation, de 2,5 à 6,5 jours.

Complications. Le taux de complications global s'échelonne entre 6 et 59 %. Les complications les plus souvent rapportées sont l'hémorragie (1 à 8 %), la fièvre (5 à 46 %). Plus rarement ont été rapportées des complications liées à la sonde double J (3,6 à 13,7 %), un sepsis (jusqu'à 2,5 %) et l'urinome (2 %).

Endopyélotomie rétrograde par urétéroscopie [54, 55, 67] (Fig. 7)

Technique. Elle repose classiquement sur la réalisation d'une urétéroscopie souple, puis la section de la JPU au niveau postérolatéral jusqu'à la graisse péripyélique à l'aide d'une fibre laser. Elle peut être suivie d'une dilatation au ballon à 24-Fr afin de compléter l'incision. Les contre-indications sont : une longueur de sténose supérieure à 2 cm, une lithiase rénale. La présence d'un vaisseau croisant la jonction ne représente pas une contre-indication.

Résultats. Le taux de succès des séries les plus importantes (au moins 25 patients) est compris entre 60 et 90 % pour un suivi moyen de 10 à 78 mois. Le temps opératoire varie de 34 à 95 minutes et la durée d'hospitalisation de 0,95 à 4,9 jours.

Complications. Le taux de complications global va de 5,3 à 28 %. Les complications les plus souvent rapportées sont l'infection urinaire (2 à 7,4 %), le sepsis (2 à 3,4 %), l'hématurie (2 à 3,4 %), puis l'hémorragie (2 à 9 %).

Endopyélotomie par électro-incision au ballon Acucise® [54, 55] (Fig. 8)

Technique. Elle repose sur l'emploi d'un ballon à basse pression de 10/24-Fr muni d'une électrode longitudinale permettant l'incision grâce à un courant de section. Contrairement aux techniques endo-urologiques suscitées dont l'incision se fait sous contrôle visuel direct, l'endopyélotomie par électro-incision se fait sous contrôle fluoroscopique uniquement.

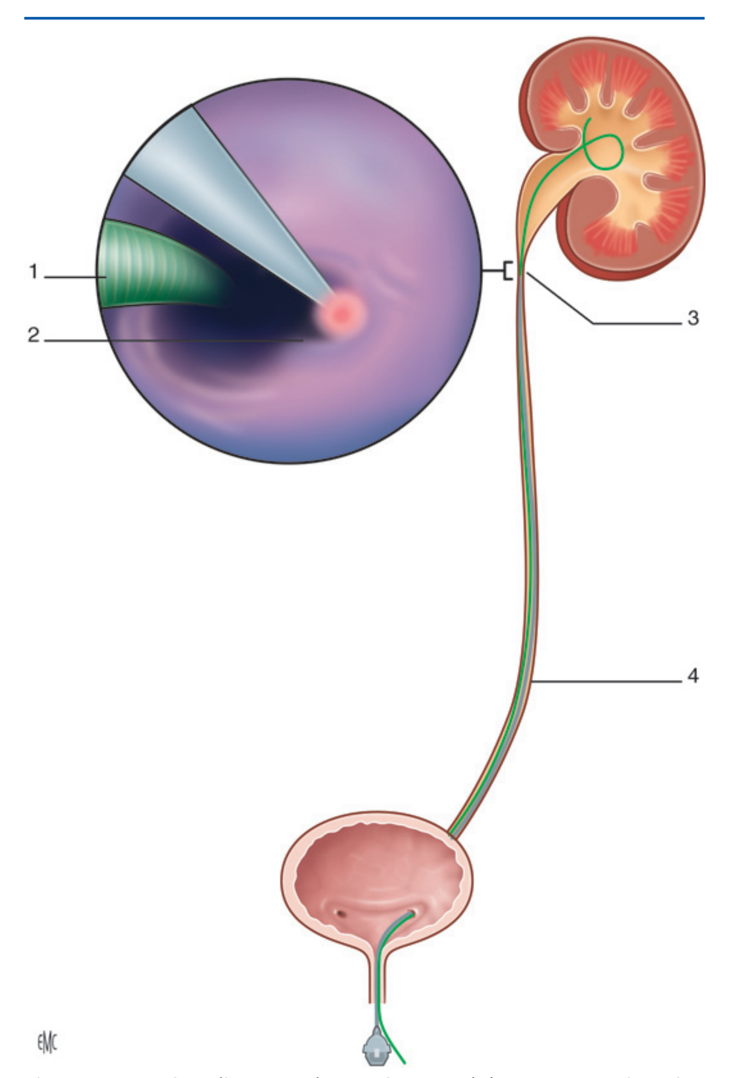


Figure 7. Endopyélotomie rétrograde par urétéroscopie. 1. Fil guide ; 2. incision de la jonction à l'aide d'une fibre laser ; 3. jonction pyélo-urétérale ; 4. urétéroscope souple.

Résultats. Le taux de succès des séries les plus importantes (au moins 30 patients) varie de 45,2 à 81,2 % pour un suivi moyen de 12 à 27 mois. Le temps opératoire varie de 30 à 65 minutes et la durée d'hospitalisation, de 1,8 à 6 jours.

Complications. Le taux de complications global varie de 7,9 à 23 %. La complication la plus fréquente représentée par l'hémorragie, dont la cause est une lésion vasculaire lors de la section, a été rapportée jusqu'à 8 % des cas. Ont été rapportées de manière plus aléatoire des complications dues au mode de drainage (2,3 à 13 %), la fièvre (jusqu'à 6 %), l'urinome (jusqu'à 4 %).

Dilatation simple au ballon par voie rétrograde [54, 55]

Technique. Il s'agit d'une dilatation au ballonnet à 30-Fr entraînant la rupture de la sténose de la jonction pyélo-urétérale. L'intervention se réalise sous contrôle fluoroscopique uniquement.

Résultats. Le taux de succès varie de 47 à 81 % pour un suivi de 9,9 à 33 mois. La durée d'hospitalisation moyenne est de 4,6 jours.

Complications. Le taux de complication varie de 13,2 à 25,9 %. La complication la plus fréquente est l'infection urinaire (4,8 à 13,8 %). Ont été rapportées avec une fréquence moindre les complications suivantes : migration de la sonde double J (2,6 à 6,5 %), la fièvre (jusqu'à 14,3 %), l'urinome (jusqu'à 3,2 %), le sepsis (jusqu'à 3,2 %).

Commentaire général

Les avantages de la voie endo-urologique sont un temps opératoire et une durée de séjour globalement plus courte, ainsi qu'une meilleure récupération postopératoire par rapport à la pyéloplastie [55]. Cependant, les taux de réussite n'atteignent pas ceux rapportés pour la pyéloplastie indépendamment de l'approche utilisée. Néanmoins, il est possible d'améliorer ce taux en sélectionnant les patients pouvant bénéficier au mieux de cette voie. Ainsi, Van Cangh et al. rapportaient que le taux de réussite en présence d'un vaisseau croisant la jonction n'était que de 42 % contre 86 % en leur absence [68]. Il était rapporté dans cette même étude qu'en cas de sténose très serrée le taux de succès était de 60 % contre 81 % en cas de sténose modérée. Au total, le taux de succès pouvait être porté à 95 % en excluant les patients avec un vaisseau croisant la jonction et une sténose très serrée de la jonction, soit un taux similaire à celui rapporté pour la pyéloplastie. Malgré ce taux de succès global moindre, la voie endoscopique peut être proposée en première intention après exposition au patient des bénéfices et risques fondés sur l'étude morphologique et fonctionnelle. L'endopyélotomie peut aussi être proposée après échec d'une pyéloplastie.

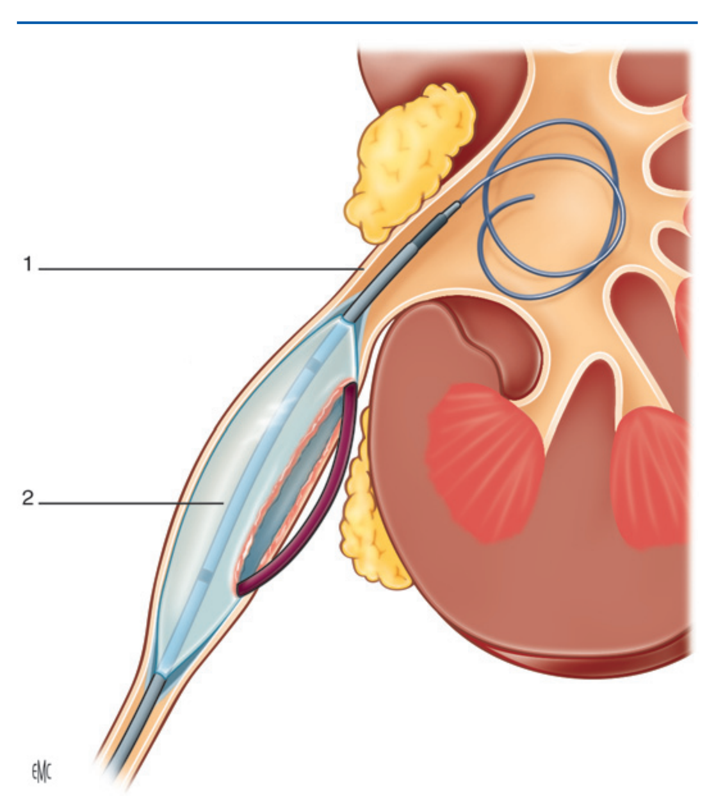


Figure 8. Endopyélotomie par électro-incision au ballon Acucise®. 1. Jonction pyélo-urétérale ; 2. dispositif Acucise® avec l'électrode longitudinale permettant l'incision grâce à un courant de section.

Néphrectomie totale

La néphrectomie totale peut être proposée en traitement primaire chez les patients ayant un SJPU symptomatique (douleur, infections, rein multilithiasique avec infection chronique) avec un rein non fonctionnel ou dont la fonction est inférieure à 15 % (fonction rénale non récupérable en deçà) sur la scintigraphie MAG3, et un rein controlatéral sain. À noter qu'en cas de doute sur la non-fonctionnalité du rein concerné, un drainage des cavités pyélocalicielles (sonde de néphrostomie ou sonde double J) doit être effectué, puis la fonction rénale de nouveau évaluée par scintigraphie.

Cas particulier : lithiase rénale associée

L'abord percutané peut être utilisé afin de traiter concomitamment le calcul rénal dans un premier temps, puis la sténose jonctionnelle. Le calcul sera traité en premier. La question qui se pose est de savoir si l'obstruction pyélo-urétéale n'est pas simplement le fait d'un œdème causé par la lithiase rénale, en particulier en cas de calcul pyélique. Dans ce cas, il est préférable de traiter le

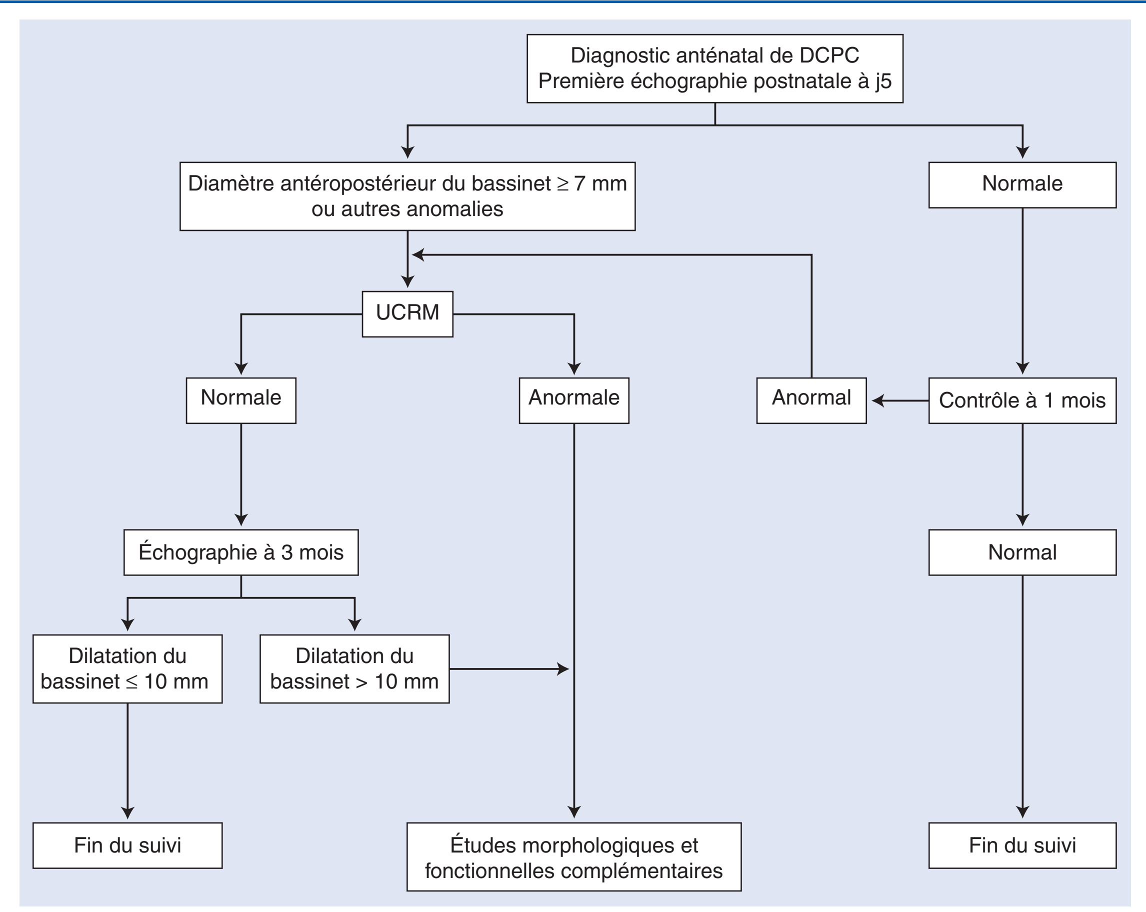


Figure 9. Stratégie des examens radiologiques en période postnatale chez les nouveau-nés ayant un diagnostic de SJPU. DCPC : dilatation des cavités pyélocalicielles ; UCRM : urétrocystographie rétrograde et mictionnelle.

calcul, puis d'évaluer à nouveau l'obstruction pyélo-urétérale. En revanche, en cas de calcul caliciel inférieur, il y a peu de chance que celui-ci ait provoqué un œdème de la jonction, le traitement de la JPU et du calcul pouvant alors être réalisé lors de la même intervention.

L'autre possibilité thérapeutique est la réalisation d'une pyéloplastie avec extraction lithiasique, quelle que soit l'approche.

Concernant la physiopathologie des calculs survenant chez les patients ayant un SJPU, il est à préciser que l'obstruction liée au SJPU, par la stase qu'elle entraîne, contribue seulement en partie à la formation des calculs. Des facteurs métaboliques primaires sont souvent à l'origine de la formation des calculs. Ainsi, un bilan métabolique est indiqué de manière systématique chez ces patients avec une prise en charge médicale afin d'éviter la récidive lithiasique [69].

■ Particularités pédiatriques

Généralités

Historiquement, le mode de découverte du SJPU se faisait lors de l'examen physique des nouveau-nés avec la palpation d'une masse au niveau du flanc. Grâce au développement et à la généralisation des échographies anténatales, la découverte d'une DCPC se fait actuellement au cours de la grossesse. De fait, la prévalence de la DCPC anténatale s'est retrouvée augmentée, atteignant jusqu'à 4,5 % des grossesses, ce qui en fait l'anomalie congénitale la plus fréquente [70]. Il faut noter que cette anomalie ne peut être dépistée qu'à partir du début du deuxième trimestre de grossesse.

Bien que la découverte d'une DCPC anténatale soit un indicateur d'une pathologie urogénitale sous-jacente, celle-ci ne se confirme que dans 36 à 80 % des cas lors de l'évaluation postnatale [71]. Il est globalement admis qu'un bassinet avec un diamètre antéropostérieur inférieur à 7 mm au cours du troisième trimestre de grossesse est considéré comme normal [72]. Au-delà de cette limite, il a été rapporté que les échographies postnatales sont anormales dans 66 % des cas et qu'une anomalie rénale sous-jacente est présente dans 73 % des cas [73]. La probabilité qu'une uropathie se confirme est proportionnelle à la sévérité de cette DCPC [74].

Grâce au dépistage échographique anténatal, la prise en charge de la DCPC s'est retrouvée modifiée car la suspicion diagnostique se fait avant l'apparition de tout symptôme. Toute la difficulté réside dans le fait qu'il n'existe pas de test permettant de prédire l'origine obstructive de la DCPC qui amènera à une détérioration de la fonction rénale et qui pourra alors bénéficier d'un traitement chirurgical.

Prise en charge en période postnatale (Fig. 9)

Après la découverte d'une DCPC anténatale, le problème diagnostique est de définir les patients requérant une intervention chirurgicale de ceux nécessitant une simple surveillance.

Certains auteurs recommandent la mise immédiate sous antibiotiques des nouveau-nés de manière prophylactique (amoxicilline) avant tout examen, mais cette initiative reste débattue.

La découverte d'une DCPC unilatérale anténatale implique une évaluation postnatale sans degré d'urgence. La plupart des diagnostics associés à cette découverte sont : le SJPU, le reflux vésico-urétéral (RVU) et l'obstruction de la jonction vésico-urétérale (ou méga-uretère obstructif primitif). Ces diagnostics sont parfois difficiles à distinguer lors de l'échographie anténatale puisqu'ils ne peuvent se manifester que par une simple DCPC, le bilan postnatal permettra alors de les différencier. Ce dernier repose sur l'imagerie dont les objectifs sont les mêmes que ceux exposés précédemment (cf. supra).

Le principe de base de cette évaluation est d'utiliser les moyens d'investigation les plus appropriés afin de conforter ou d'infirmer un diagnostic tout en privilégiant les moyens d'imagerie les moins irradiants et les moins invasifs. L'échographie se trouve donc être l'examen de choix après la naissance. Celle-ci doit être réalisée vers le cinquième jour de vie. Il est important de préciser que la réalisation de l'échographie dans les 48 heures suivant la naissance peut ne pas retrouver ou sous-estimer la DCPC retrouvée lors de la grossesse du fait de l'oligurie du nouveau-né, d'où la nécessité de répéter cet examen.

En cas de normalité de l'échographie réalisée à j5, celle-ci est répétée à 1 mois. En effet, la fonction rénale du nouveau-né n'est pas totalement acquise dans les deux premières semaines de vie et une pathologie rénale obstructive peut alors être sous-évaluée. Une uropathie est alors retrouvée dans 3 % des cas [73].

Le deuxième examen réalisé dans cette évaluation initiale est l'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle (UCRM) dont l'objectif est de préciser la présence ou non d'un RVU. Certains auteurs proposent de la réaliser de manière systématique, alors que d'autres la recommandent en cas d'anomalie retrouvée lors de l'échographie rénovésicale faite au cinquième jour.

Après la réalisation de ces deux examens et dans le cas d'une DCPC non liée à un RVU, une scintigraphie MAG3 est indiquée. Comme précédemment (cf. supra), elle étudie la fonction rénale séparée et la qualité de la vidange rénale.

Points essentiels

Le syndrome de la jonction pyélo-urétérale se définit par une dilatation du bassinet et des calices avec un uretère d'aval de calibre normal.

Chez l'adulte :

• Les examens de référence permettant de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de SJPU sont l'uroscanner et la scintigraphie MAG3.

• Si l'obstruction est confirmée, l'indication opératoire dépend de la présence de symptômes (douleur lombaire), d'une complication (calcul rénal, infection urinaire) ou d'une altération de la fonction rénale globale ou ipsilatérale à l'obstruction.

• Le traitement de référence est la pyéloplastie selon Anderson-Hynes, quelle que soit la voie d'abord utilisée (chirurgie à ciel ouvert, cœlioscopie conventionnelle, cœlioscopie robot-assistée). L'endopyélotomie peut atteindre un taux de succès similaire après sélection des patients (non recommandée en cas de vaisseau croisant la jonction et une sténose très serrée de la jonction).

• La néphrectomie totale peut être proposée chez un patient symptomatique avec fonction rénale inférieure à 15 % sur la scintigraphie MAG3.

Chez l'enfant :

• La découverte d'une DCPC unilatérale anténatale implique une évaluation postnatale afin de confirmer cette dilatation des cavités rénales.

• L'évaluation postnatale repose principalement sur l'échographie rénovésicale. Une urétrocystographie rétrograde et mictionnelle est indiquée lorsque la dilatation des cavités rénales est confirmée. En cas de DCPC non liée à un reflux vésico-urétéral, une scintigraphie MAG3 est indiquée afin de rechercher une obstruction.

• Le syndrome de la jonction pyélo-urétérale peut s'améliorer spontanément. En cas d'indication à un traitement chirurgical pour SJPU, la pyéloplastie est le traitement de référence.

Traitement

La décision de savoir qui et quand opérer est probablement la plus difficile à prendre du fait de la variabilité de l'histoire naturelle du SJPU, certains s'améliorant, alors que d'autres amènent à une altération de la fonction rénale [75]. Le débat entre traitement conservateur et traitement chirurgical précoce reste d'actualité du fait de l'absence d'étude randomisée ou de séries avec un suivi à très long terme afin de savoir si l'effet de la chirurgie, qu'elle soit précoce ou non, reste stable dans le temps [76, 77].

Concernant les résultats des différentes techniques chirurgicales pour le SJPU, ceux-ci sont similaires à ceux observés dans la population adulte, à savoir des taux de succès de : 85 à 100 % pour la pyéloplastie à ciel ouvert, 92 à 100 % pour la pyéloplastie par voie cœlioscopique (suivi moyen de 13,9 à 41,5 mois), 46 à 89 % pour l'endopyélotomie (suivi moyen de 8,5 à 50 mois) [53, 78–81].

■ Conclusion

Cet article a traité les aspects diagnostiques et thérapeutiques du syndrome de la jonction pyélo-urétérale chez l'enfant et l'adulte, ainsi que leurs particularités. Du fait de prises en charge distinctes, deux arbres décisionnels sont proposés afin de clarifier cet aspect (Fig. 4 et 9).

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

■ Références

[1] Anderson JC. *Hydronephrosis*. London: Butterworth-Heinemann; 1963.
[2] Koff SA, Hayden LJ, Cirulli C, Shore R. Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction: experimental and clinical observations. *J Urol* 1986;**136**(1Pt2):336–8.
[3] Koff SA. Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction. Clinical and experimental observations. *Urol Clin North Am* 1990;**17**:263–72.
[4] Whitaker RH. Equivocal pelvi-ureteric obstruction. *Br J Urol* 1975;**47**:771–9.
[5] Jacobs JA, Berger BW, Goldman SM, Robbins MA, Young Jr JD. Ureteropelvic obstruction in adults with previously normal pyelograms: a report of 5 cases. *J Urol* 1979;**121**:242–4.
[6] Berger RM, Lebowitz JM, Carroll PA. Ureteral polyps presenting as ureteropelvic junction obstruction in children. *J Urol* 1982;**128**:805–7.
[7] Macksood MJ, Roth DR, Chang CH, Perlmutter AD. Benign fibroepithelial polyps as a cause of intermittent ureteropelvic junction obstruction in a child: a case report and review of the literature. *J Urol* 1985;**134**:951–2.
[8] Allen TD. Congenital ureteral strictures. *J Urol* 1970;**104**:196–204.
[9] Foote JW, Blennerhassett JB, Wiglesworth FW, Mackinnon KJ. Observations on the ureteropelvic junction. *J Urol* 1970;**104**:252–7.
[10] Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure. Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. *J Urol* 1976;**116**:725–30.
[11] Gosling JA, Dixon JS. Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study. *Br J Urol* 1978;**50**:145–52.
[12] Solari V, Piotrowska AP, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2003;**170**(6Pt1):2420–2.
[13] Chiou YY, Shieh CC, Cheng HL, Tang MJ. Intrinsic expression of Th2 cytokines in urothelium of congenital ureteropelvic junction obstruction. *Kidney Int* 2005;**67**:638–46.
[14] Maizels M, Stephens FD. Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: anatomic, embryologic and clinical aspects. *J Urol* 1980;**123**:742–7.
[15] Zincke H, Kelalis PP, Culp OS. Ureteropelvic obstruction in children. *Surg Gynecol Obstet* 1974;**139**:873–8.
[16] Das S, Amar AD. Ureteropelvic junction obstruction with associated renal anomalies. *J Urol* 1984;**131**:872–4.

[17] Quillin SP, Brink JA, Heiken JP, Siegel CL, McClennan BL, Clayman RV. Helical (spiral) CT angiography for identification of crossing vessels at the ureteropelvic junction. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**166**:1125–30.
[18] Zeltser IS, Liu JB, Bagley DH. The incidence of crossing vessels in patients with normal ureteropelvic junction examined with endoluminal ultrasound. *J Urol* 2004;**172**(6Pt1):2304–7.
[19] Richstone L, Seideman CA, Reggio E, Bluebond-Langner R, Pinto PA, Trock B, et al. Pathologic findings in patients with ureteropelvic junction obstruction and crossing vessels. *Urology* 2009;**73**:716–9.
[20] Lawler LP, Jarret TW, Corl FM, Fishman EK. Adult ureteropelvic junction obstruction: insights with three-dimensional multi-detector row CT. *Radiographics* 2005;**25**:121–34.
[21] Keeley Jr FX, Bagley DH, Kulp-Hugues D, Gomella LG. Laparoscopic division of crossing vessels at the ureteropelvic junction. *J Endourol* 1996;**10**:163–8.
[22] Snyder 3rd HM, Lebowitz RL, Colodny AH, Bauer SB, Retik AB. Ureteropelvic junction obstruction in children. *Urol Clin North Am* 1980;**7**:273–90.
[23] Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1987;**148**:959–63.
[24] Robson WJ, Rudy SM, Johnston JH. Pelviureteric obstruction in infancy. *J Pediatr Surg* 1976;**11**:57–61.
[25] Williams DI, Kenawi MM. The prognosis of pelviureteric obstruction in childhood: a review of 190 cases. *Eur Urol* 1976;**2**:57–63.
[26] Johnston JH, Evans JP, Glassberg KI, Shapiro SR. Pelvic hydronephrosis in children: a review of 219 personal cases. *J Urol* 1977;**117**:97–101.
[27] Nixon HH. Hydronephrosis in children; a clinical study of seventy-eight cases with special reference to the role of aberrant renal vessels and the results of conservative operations. *Br J Surg* 1953;**40**:601–9.
[28] Uson AC, Cox LA, Lattimer JK. Hydronephrosis in infants and children. I. Some clinical and pathological aspects. *JAMA* 1968;**205**:323–6.
[29] Lebowitz RL, Griscom NT. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. *Radiol Clin North Am* 1977;**15**:49–59.
[30] Williams DI, Karlaftis CM. Hydronephrosis due to pelvi-ureteric obstruction in the newborn. *Br J Urol* 1966;**38**:138–44.
[31] Lebowitz RL, Blickman JG. The coexistence of ureteropelvic junction obstruction and reflux. *AJR Am J Roentgenol* 1983;**140**:231–8.
[32] Ross JH, Kay R. Ureteropelvic junction obstruction in anomalous kidneys. *Urol Clin North Am* 1998;**25**:219–25.
[33] Uehling DT, Gilbert E, Chesney R. Urologic implications of the VATER association. *J Urol* 1983;**129**:352–4.
[34] Fernbach SK, Zawin JK, Lebowitz RL. Complete duplication of the ureter with ureteropelvic junction obstruction of the lower pole of the kidney: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995;**164**:701–4.
[35] Amis Jr ES, Cronan JJ, Pfister RC, Yoder IC. Ultrasonic inaccuracies in diagnosing renal obstruction. *Urology* 1982;**19**:101–5.
[36] Laing FC, Jeffrey Jr RB, Wing VW. Ultrasound versus excretory urography in evaluating acute flank pain. *Radiology* 1985;**154**:613–6.
[37] Hubert J, Descotes JL, Claudon M. Urology imaging: ultrasonography. *Prog Urol* 2003;**13**:773–81.
[38] Mitterberger M, Pinggera GM, Neururer R, Peschel R, Colleselli D, Aigner F, et al. Comparison of contrast-enhanced color Doppler imaging (CDI), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) for the detection of crossing vessels in patients with ureteropelvic junction obstruction (UPJO). *Eur Urol* 2008;**53**:1254–60.
[39] Hendrikx AJ, Nadorp S, De Beer NA, Van Beekum JB, Gravas S. The use of endoluminal ultrasonography for preventing significant bleeding during endopyelotomy: evaluation of helical computed tomography vs endoluminal ultrasonography for detecting crossing vessels. *BJU Int* 2006;**97**:786–9.
[40] Hubert J, Descotes JL. Urology imaging: intravenous urography. *Prog Urol* 2003;**13**:763–6.
[41] Hubert J, Descotes JL, Blum A. Urology imaging: tomodensitometry. *Prog Urol* 2003;**13**:783–94.
[42] El-Nahas AR, Abou-El-Ghar M, Shoma AM, Eraky I, El-Kenawy MR, El-Kappany H. Role of multiphasic helical computed tomography in planning surgical treatment for pelvi-ureteric junction obstruction. *BJU Int* 2004;**94**:582–7.
[43] Kemper J, Adam G, Nolte-Ernsting C. Modern diagnostic assessment of the upper urinary tract using multislice CT urography. *Rofo* 2006;**178**:1086–94.
[44] Hubert J, Descotes JL, Lefevre F, Roy C. Urology imaging: MRI of the urinary tract. *Prog Urol* 2003;**13**:795–805.
[45] Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, Johnson DL. Synthesis and biological evaluation of technetium-99m MAG3 as a hippuran replacement. *J Nucl Med* 1986;**27**:111–6.
[46] Eshima D, Fritzberg AR, Taylor Jr A. 99mTc renal tubular function agents: current status. *Semin Nucl Med* 1990;**20**:28–40.
[47] Itoh K. 99mTc-MAG3: review of pharmacokinetics, clinical application to renal diseases and quantification of renal function. *Ann Nucl Med* 2001;**15**:179–90.
[48] Roarke MC, Sandler CM. Provocative imaging. Diuretic renography. *Urol Clin North Am* 1998;**25**:227–49.
[49] Ell PJ, Gambhir S. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Amsterdam: Elsevier Science; 2004.
[50] Mortensen J, Djurhuus JC, Laursen H, Bisballe S. The relationship between pressure and flow in the normal pig renal pelvis. An experimental study of the range of normal pressures. *Scand J Urol Nephrol* 1983;**17**:369–72.
[51] Wåhlin N, Magnusson A, Persson AE, Läckgren G, Stenberg A. Pressure flow measurement of hydronephrosis in children: a new approach to definition and quantification of obstruction. *J Urol* 2001;**166**:1842–7.
[52] Klingler HC, Remzi M, Janetschek G, Kratzik C, Marberger MJ. Comparison of open versus laparoscopic pyeloplasty techniques in treatment of uretero-pelvic junction obstruction. *Eur Urol* 2003;**44**:340–5.
[53] Autorino R, Eden C, El-Ghoneimi A, Guazzoni G, Buffi N, Peters CA, et al. Robot-assisted and laparoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2014;**65**:430–52.
[54] Gallo F, Schenone M, Giberti C. Ureteropelvic junction obstruction: which is the best treatment today? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;**19**:657–62.
[55] Manikandan R, Saad A, Bhatt RI, Neilson D. Minimally invasive surgery for pelviureteral junction obstruction in adults: a critical review of the options. *Urology* 2005;**65**:422–32.
[56] Descotes JL. Management of adult uretero-pelvic junction obstruction. *Prog Urol* 2013;**23**:1172–6.
[57] Bauer JJ, Bishoff JT, Moore RG, Chen RN, Iverson AJ, Kavoussi LR. Laparoscopic versus open pyeloplasty: assessment of objective and subjective outcome. *J Urol* 1999;**162**(3Pt1):692–5.
[58] Göğüş C, Karamürsel T, Tokatli Z, Yaman O, Ozdiler E, Göğüş O. Long-term results of Anderson-Hynes pyeloplasty in 180 adults in the era of endourologic procedures. *Urol Int* 2004;**73**:11–4.
[59] Dimarco DS, Gettman MT, McGee SM, Chow GK, Leroy AJ, Slezak J, et al. Long-term success of antegrade endopyelotomy compared with pyeloplasty at a single institution. *J Endourol* 2006;**20**:707–12.
[60] Zhang X, Li HZ, Ma X, Zheng T, Lang B, Zhang J, et al. Retrospective comparison of retroperitoneal laparoscopic versus open dismembered pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2006;**176**:1077–80.
[61] Soulié M, Thoulouzan M, Seguin P, Mouly P, Vazzoler N, Pontonnier F, et al. Retroperitoneal laparoscopic versus open pyeloplasty with a minimal incision: comparison of two surgical approaches. *Urology* 2001;**57**:443–7.
[62] Simforoosh N, Basiri A, Tabibi A, Danesh AK, Sharifi-Aghdas F, Ziaee SA, et al. A comparison between laparoscopic and open pyeloplasty in patients with ureteropelvic junction obstruction. *Urol J* 2004;**1**:165–9.
[63] Madi R, Roberts WW, Wolf Jr JS. Late failures after laparoscopic pyeloplasty. *Urology* 2008;**71**:677–80 [discussion 680–1].
[64] Thomas JC, DeMarco RT, Donohoe JM, Adams MC, Pope 4th JC, Brock 3rd JW. Management of the failed pyeloplasty: a contemporary review. *J Urol* 2005;**174**:2363–6.
[65] Varkarakis IM, Bhayani SB, Allaf ME, Inagaki T, Ong AM, Kavoussi LR, et al. Management of secondary ureteropelvic junction obstruction after failed primary laparoscopic pyeloplasty. *J Urol* 2004;**172**:180–2.
[66] Bansal P, Gupta A, Mongha R, Narayan S, Das RK, Bera M, et al. Laparoscopic versus open pyeloplasty: comparison of two surgical approaches- a single centre experience of three years. *Indian J Surg* 2011;**73**:264–7.
[67] Savoie PH, Lechevallier E, Crochet P, Saïdi A, Breton X, Delaporte V, et al. Retrograde endopyelotomy using Holmium-Yag laser for ureteropelvic junction obstruction. *Prog Urol* 2009;**19**:27–32.
[68] Van Cangh PJ, Wilmart JF, Opsomer RJ, Abi-Aad A, Wese FX, Lorge F. Long-term results and late recurrence after endoureteropyelotomy: a critical analysis of prognostic factors. *J Urol* 1994;**151**:934–7.
[69] Saussine C, Lechevallier E, Traxer O. Urolithiasis and ureteropelvic junction obstruction. *Prog Urol* 2008;**18**:986–8.
[70] Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeylen D, Avni FE, et al. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2003;**188**:242–6.

[71] Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Alexander M, Schulman C, Avni FE. Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with renal pelvis dilatation. *Eur Urol* 2005;**48**:207–14.
[72] Avni EF, Ayadi K, Rypens F, Hall M, Schulman CC. Can careful ultrasound examination of the urinary tract exclude vesicoureteric reflux in the neonate? *Br J Radiol* 1997;**70**:977–82.
[73] Ismaili K, Avni FE, Wissing KM, Hall M, Brussels Free University Perinatal Nephrology Study Group. Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephrouropathies. *J Pediatr* 2004;**144**:759–65.
[74] Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006;**118**:586–93.
[75] Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA. The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. *J Urol* 2000;**164**(3Pt2):1101–5.
[76] Hanna MK. Antenatal hydronephrosis and ureteropelvic junction obstruction: the case for early intervention. *Urology* 2000;**55**:612–5.
[77] Onen A, Jayanthi VR, Koff SA. Long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. *J Urol* 2002;**168**:1118–20.
[78] Corbett HJ, Mullassery D. Outcomes of endopyelotomy for pelviureteric junction obstruction in the paediatric population: a systematic review. *J Pediatr Urol* 2015;**11**:328–36.
[79] Carr M, Casale P. Anomalies and surgery of the ureter in children. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. *Campbell-Walsh urology*. Philadelphia: WB Saunders; 2011 [chap 120. p. 3228].
[80] Cundy TP, Harling L, Hughes-Hallett A, Mayer EK, Najmaldin AS, Athanasiou T, et al. Meta-analysis of robot-assisted vs conventional laparoscopic and open pyeloplasty in children. *BJU Int* 2014;**114**:582–94.
[81] Chang SJ, Hsu CK, Hsieh CH, Yang SS. Comparing the efficacy and safety between robotic-assisted versus open pyeloplasty in children: a systemic review and meta-analysis. *World J Urol* 2015;**33**:1855–65.

S. Doizi, MD, Chef de clinique assistant, assistant hospitalo-universitaire (steeve.doizi@aphp.fr).
Service d'urologie, Hôpital Tenon, AP–HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.
Université Pierre-et-Marie-Curie, 20, rue de Chaligny, 75012 Paris, France.
Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, AP–HP, GRC n° 20, Groupe de recherche clinique sur la lithiase urinaire, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Doizi S. Syndrome de la jonction pyélo-urétérale. EMC - Urologie 2017;10(1):1-13 [Article 18-150-B-10].



Uretère rétrocave

J.-N. Cornu, P. Sèbe

L'uretère rétrocave est une malformation congénitale, caractérisée par un trajet spiroïde de l'uretère autour de la veine cave inférieure. Il s'agit d'une anomalie du développement de la veine cave inférieure, qui peut amener à une obstruction urétérale et à une hydronéphrose. Le diagnostic est radiologique et le traitement chirurgical.

Mots clés : Uretère rétrocave ; Embryologie ; Anomalies de l'uretère ; Imagerie de l'uretère ; Laparoscopie

Plan

Introduction

L'uretère rétrocave (ou circumcave) est une malformation congénitale, caractérisée par un trajet spiroïde de l'uretère lombaire droit autour de la veine cave inférieure (VCI) (Fig. 1). La cause de cette malformation est une anomalie de l'embryogenèse du système veineux cave inférieur et non du haut appareil urinaire. D'un point de vue embryologique, cette anomalie correspond donc à une VCI pré-urétérale. Cette malformation peut rester quiescente, ou aboutir à une obstruction urétérale pouvant relever d'un traitement chirurgical.

Épidémiologie

L'uretère rétrocave est une malformation rare dont la fréquence exacte est inconnue ; son incidence serait de l'ordre de 1 pour 1 000 naissances [1]. L'anomalie est environ trois fois plus fréquente chez l'homme, et l'âge au moment du diagnostic est habituellement entre 20 et 40 ans. Les incertitudes concernant sa fréquence proviennent de son caractère le plus souvent asymptomatique. Actuellement, les examens d'imagerie comme la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale permettent des diagnostics fortuits de plus en plus fréquents.

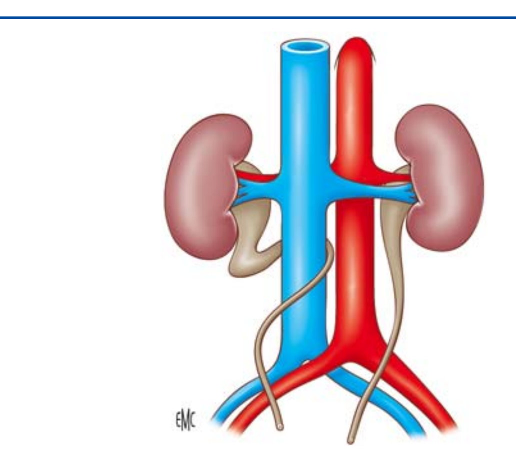


Figure 1. Vue de face d'un uretère rétrocave ou circumcave.

Développement embryologique de la veine cave inférieure

L'uretère rétrocave est le résultat d'une anomalie de développement de la VCI. Pour comprendre la genèse de cette anomalie, le développement normal de la VCI et ses rapports avec l'uretère sont décrits dans un premier temps.

La formation du système veineux cave inférieur est issue du remaniement de trois systèmes veineux temporaires : cardinaux postérieurs, supracardinaux et subcardinaux. Des phénomènes de fusion, de régression et de croissance vont faire évoluer ces trois systèmes veineux, qui vont se résumer en une seule et volumineuse VCI à la naissance. Les différents segments de la VCI sont ainsi constitués par les vestiges des trois anciens systèmes veineux. Cette séquence embryologique est également une source d'explication pour toutes les autres anomalies de la VCI (VCI double, VCI gauche, etc.). Cependant, la description de ces phénomènes ne peut être que schématique ; ils sont

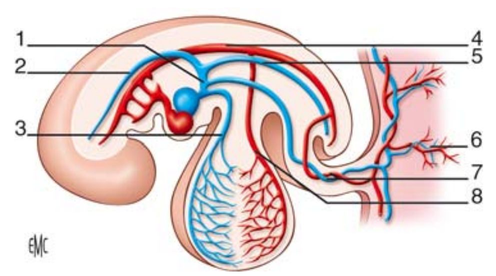


Figure 2. Vue latérale de l'embryon et des systèmes veineux : vitellin, ombilical et cardinal. 1. Veine cardinale commune ; 2. veine cardinale antérieure ; 3. veine vitelline ; 4. aorte dorsale ; 5. veine cardinale postérieure ; 6. villosité placentaire ; 7. artère et veine ombilicales ; 8. artère vitelline.

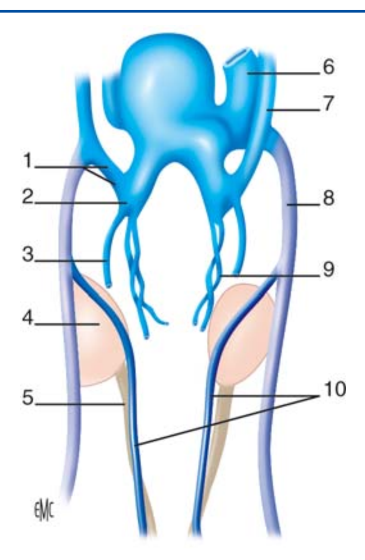


Figure 3. Vue antérieure de l'embryon de 10 mm (5 à 6 semaines de gestation). Formation des veines subcardinales. 1. Veine cardinale commune ; 2. sinus veineux ; 3. veine ombilicale ; 4. mésonéphros ; 5. conduit mésonéphrotique ; 6. aorte ventrale ; 7. veine cardinale antérieure ; 8. veine cardinale postérieure ; 9. veine vitelline ; 10. veines subcardinales.

artificiellement divisés en stades pour permettre de comprendre les anomalies responsables. La réalité est un continuum bien plus complexe [2].

La genèse du système veineux de l'embryon se déroule de la quatrième à la huitième semaine de gestation. À la fin de la quatrième semaine, plusieurs systèmes veineux sont en place : vitellin, ombilical et cardinal (Fig. 2). Chacun est pair et l'on dénombre six troncs veineux chez l'embryon, qui convergent vers les cornes droite et gauche du sinus veineux. Les veines vitellines (ou omphalomésentériques), assurent le retour veineux du sac vitellin (tractus gastro-intestinal) ; les veines ombilicales apportent un sang oxygéné des villosités placentaires vers l'embryon, et les veines cardinales (antérieures et postérieures) recueillent le sang de la tête, du cou et des parois du corps de l'embryon, ainsi ramené vers le sinus veineux par les veines cardinales communes.

Le système cardinal postérieur assure le drainage de la partie postérieure de l'embryon. Il est progressivement remplacé par deux autres systèmes veineux pairs, subcardinaux et supracardinaux, qui vont subir de profondes modifications pour former la partie lombaire de la VCI.

Durant la cinquième et la sixième semaine, les veines subcardinales se forment (Fig. 3). Elles drainent les structures médiodorsales dont le mésonéphros et les gonades, en développement à cette période. Émergeant de la base des veines cardinales postérieures, elles se localisent en avant et en dedans du mésonéphros. Ainsi, les veines cardinales postérieures et

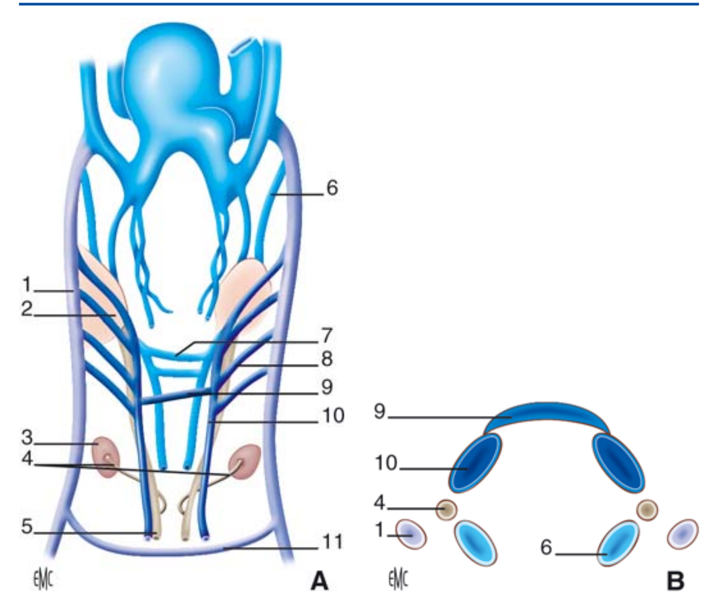


Figure 4.
A. Vue antérieure de l'embryon à 7 semaines de gestation. Formation des anastomoses veineuses et des veines supracardinales. 1. Veine cardinale postérieure droite ; 2. mésonéphros ; 3. métanéphros ; 4. bourgeon uretéral ; 5. conduit mésonéphrotique ; 6. veine supracardinale gauche ; 7. anastomose supracardino-supracardinale ; 8. anastomose cardino-subcardinale ; 9. anastomose subcardino-subcardinale ; 10. veines subcardinales ; 11. anastomose cardinocardinale.
B. Coupe transversale. 1. Anastomose subcardino-subcardinale ; 2. veines subcardinales ; 3. veines cardinales postérieures ; 4. veines supracardinales ; 5. bourgeons urétéraux.

subcardinales sont ventrales par rapport à l'uretère en développement, les veines cardinales postérieures étant latérales, et les veines subcardinales en position plus médiane. L'embryon mesure alors environ 10 mm.

Progressivement, de nombreuses anastomoses se créent (Fig. 4) :

- entre les deux veines subcardinales elles-mêmes (anastomoses subcardino-subcardinales), prédominant dans la partie caudale ;
- entre les veines cardinales postérieures et subcardinales (anastomoses cardino-subcardinales), bilatérales et précoces ;
- entre les deux veines cardinales postérieures (anastomoses cardino-cardinales), dans la partie caudale, qui forment la veine iliaque primitive gauche ;
- entre la veine subcardinale droite et une émanation naissant du foie à la faveur d'un flux préférentiel à partir du tronc ombilico-vitellin dirigé dorsalement, inondant les sinusoïdes hépatiques (ce qui constituera la partie rétrohépatique de la VCI).

Les veines supracardinales apparaissent vers la septième semaine (Fig. 4A). Ce système veineux dorsal est situé en arrière et médialement par rapport aux veines cardinales postérieures. En outre, les veines supracardinales se situent en arrière du mésonéphros et du conduit mésonéphrotique. Des anastomoses apparaissent également entre les deux veines supracardinales, et avec les deux autres systèmes veineux.

Par la suite, les veines cardinales postérieures disparaissent et sont remplacées par les veines subcardinales et supracardinales, qui forment la majeure partie de la VCI (Fig. 5). En revanche, les veines cardinales postérieures sont à l'origine de la formation des vaisseaux iliaques. À partir de la huitième semaine, il existe une asymétrie du développement avec une prédominance de la partie droite. Ce phénomène est attribué au déséquilibre de pression intravasculaire que génèrent les anastomoses vasculaires des trois systèmes, en particulier l'anastomose hépato-subcardinale, large et prédominante. La veine cardinale postérieure gauche involue, les veines supracardinales et subcardinales gauches subsistent en donnant respectivement la

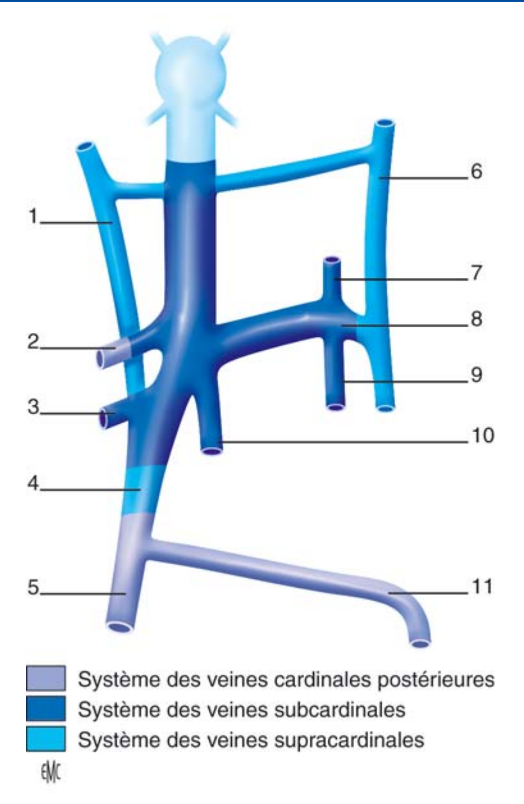


Figure 5. Système veineux cave inférieur d'embryon au stade de 22 mm. 1. Veine azygos ; 2. veine surrénalienne droite ; 3. veine rénale droite ; 4. veine cave inférieure sous-rénale ; 5. veine iliaque droite ; 6. veine hémiazygos ; 7. veine surrénalienne gauche ; 8. veine rénale gauche ; 9. veine génitale gauche ; 10. veine génitale droite ; 11. veine illiaque gauche.

veine hémiazygos et les veines rénale et génitale gauches (Fig. 5). À droite, la veine cardinale postérieure droite involue également. Le retour veineux est alors concentré sur la veine subcardinale droite qui constitue la partie rénale de la veine cave inférieure et la veine rénale droite ; la veine supracardinale générant le segment sous-rénal de la veine cave inférieure (Fig. 5). La VCI est formée lors de la huitième semaine. La veine rénale gauche a pour origine une anastomose subcardino-subcardinale (Fig. 5).

Le bourgeon urétéral naît de la partie distale du conduit mésonéphrotique (Fig. 4) pour rejoindre le blastème métanéphrogène. Tous deux suivent un trajet ascendant, au sein des trois systèmes veineux. Ils remontent en avant des deux veines en situation dorsale (veine cardinale postérieure et veine supracardinale) et en arrière de la veine subcardinale (Fig. 4B). Ainsi, l'uretère droit est bien en position antérieure et latérale par rapport à la VCI sous-rénale (origine supracardinale), puis passe en avant de la veine iliaque commune droite (origine cardinale postérieure). Il est croisé en avant par la veine gonadique droite (origine subcardinale).

Embryologie de la veine cave inférieure préurétérale

L'existence d'anomalies dans la fusion et la régression de différents systèmes veineux sont à l'origine des malformations de la VCI et de l'uretère rétrocave [2].

Lors de la formation d'un uretère rétrocave, la veine subcardinale droite persiste comme partie principale du segment sous-rénal de la VCI, aux dépens de la veine supracardinale. La partie distale de la VCI et la veine iliaque commune droite reste le fait d'une anastomose cardino-cardinale. L'uretère droit se retrouve alors postérieur à la VCI sous-rénale, car il est postérieur et médial au système subcardinal. Puis, l'uretère

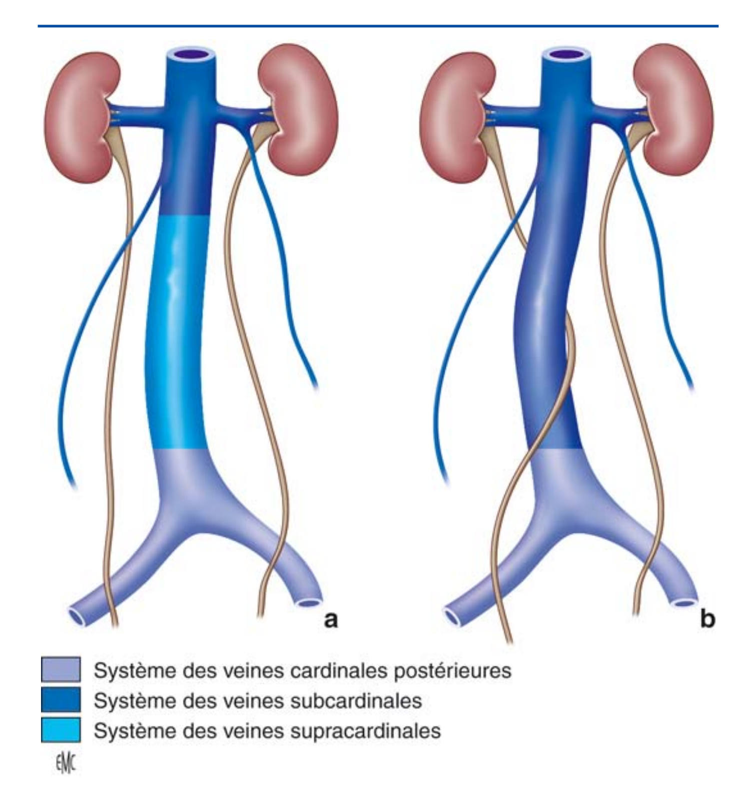


Figure 6. Développement normal (a) et anormal (b) de la veine cave inférieure, entraînant un uretère droit rétrocave.

redevient antérieur par rapport à la terminaison de la VCI, car il est antérieur au système cardinal postérieur (Fig. 6). Cela provoque une « circonvolution » urétérale autour de la VCI, que l'on peut décrire comme un demi-tour de spire.

Il est alors clair que l'uretère rétrocave résulte d'une anomalie de formation de la VCI, et non pas de l'uretère, ce qui appelle à faire préférer le terme de « VCI préurétérale », plus correct du point de vue physiopathologique, plutôt que d'uretère rétrocave, qui décrit la situation simplement d'un point de vue anatomique.

Anomalies associées

De nombreuses malformations sont associées aux cas répertoriés d'uretère rétrocave. Elles sont majoritairement d'ordre urologique (rein en « fer-à-cheval », malrotations rénales, syndrome de jonction pyélo-urétérale), génitosexuel (hypospadias) ou cardiovasculaire (veine cave double).

Classification anatomique

L'uretère rétrocave présente différents types anatomiques, selon la position du croisement de l'uretère autour de la veine cave.

L'exploration radiologique permet de préciser la morphologie de la malformation, définie par Bateson et Atkinson [3]. On décrit deux types d'uretère rétrocave :

- le type 1, forme la plus commune, correspond à un trajet brutal en hameçon au niveau de L3 ; radiologiquement, il existe alors une image en J inversé sur l'urétérographie ;
- le type 2 est décrit comme un enroulement progressif à la courbe plus douce, et c'est dans ce cas la portion initiale de l'uretère qui est rétrocave.

Le type 1 est plus volontiers compliqué d'affection obstructive et quand l'hydronéphrose est présente, elle est souvent plus sévère.

La physiopathologie de l'obstruction urétérale, principale complication de l'uretère rétrocave, n'est pas univoque selon les auteurs. Plusieurs hypothèses sont envisageables (Bateson et Atkinson) : compression par le segment de veine cave en regard,

anomalie de l'uretère ou de son péristaltisme dans sa portion rétrocave, ou encore anomalie associée (vaisseau polaire, compression par les vaisseaux génitaux, fibrose localisée, etc.). Cependant, comme il est montré ci-après, la majorité des stratégies thérapeutiques pratiquées comportent un décroisement de l'uretère par mobilisation puis une anastomose urétéro-urétérale, avec ou sans résection de la portion rétrocave, avec des résultats satisfaisants dans les deux types d'intervention. Dans la majorité des cas rapportés, la morphologie de l'uretère et son environnement immédiat ne mettaient pas en évidence d'anomalie notable, en dehors du trajet urétéral anormal.

■ Diagnostic

Clinique

Quand l'anomalie est symptomatique, elle se révèle classiquement dans la troisième ou quatrième décennie par une complication en rapport avec l'obstruction urétérale. Les symptômes dominants sont une colique néphrétique, une pyélonéphrite, ou une hématurie. Ces symptômes sont volontiers récidivants.

En outre, il existe clairement des cas asymptomatiques, avec ou sans hydronéphrose associée. Lorsque celle-ci est découverte fortuitement, c'est à l'occasion d'une imagerie abdominale, ou lors d'une intervention chez l'adulte, ou dans le cadre d'un bilan malformatif chez l'enfant.

Bilan complémentaire

L'imagerie est un des aspects essentiels du bilan diagnostique et préthérapeutique d'un uretère rétrocave. Chaque examen morphologique (opacification urétérale par urographie intraveineuse [UIV], urétéropyélographie rétrograde, uro-TDM ou IRM abdominale) permet de situer le niveau de l'anomalie, l'importance de la dilatation et les conditions anatomiques locales. La scintigraphie rénale permet d'évaluer la valeur fonctionnelle du rein en cas de syndrome obstructif associé à une atrophie rénale.

Urographie intraveineuse

Historiquement, c'est essentiellement l'urographie intraveineuse qui a contribué à l'exploration des uretères rétrocaves [4] elle est aujourd'hui avantageusement remplacée par le scanner avec injection et reconstruction des clichés tardifs (uroscanner).

Dans la description princeps de l'anomalie à l'UIV, le trajet urétéral pathologique est décrit selon deux types. Dans le type 1, il existe une boucle initiale en J inversé, dont la pointe est en regard de L3.

La constatation d'une dilatation des cavités pyélocalicielles associée est classique. Cependant, l'obstruction urétérale peut aller jusqu'à une morphologie de rein muet et rend cette description classique de l'uretère proximal inconstante. La portion d'aval est rarement visualisée. Dans le type 2, l'uretère est médian avec une courbe plus douce puis reprend un trajet normal arrivé au détroit supérieur.

L'UIV permet également de rechercher : des calculs radio-opaques associés, une anomalie rénale homo- ou controlatérale, une anomalie associée de la voie excrétrice supérieure.

Urétéropyélographie rétrograde



Cet examen peropératoire est l'examen permettant une étude anatomique complète du trajet urétéral. Si le segment situé en dessous du détroit supérieur est habituellement normal, l'uretère se porte alors rapidement en position médiane au niveau de L4 puis latéralement au corps vertébral de L3 et reproduit un aspect de J inversé.

Sur des clichés de profil, on peut mettre en évidence un signe pathognomonique, dit de Randall et Campbell : alors qu'un uretère normal, sur des clichés de profil, est en avant du rachis et s'en éloigne progressivement, vers le bas et l'avant, l'uretère rétrocave est au contact du rachis dans son segment rétrocave, alors qu'il est à bonne distance du rachis dans son segment inférieur précave. Le coude que forme l'uretère reste donc « accroché » au rachis sur toutes les incidences.

Échographie rénale

Réalisée en rapport avec le motif de consultation (calcul, hématurie, douleur lombaire), elle permet le plus souvent de poser le diagnostic de dilatation pyélocalicielle sans pouvoir suivre le trajet urétéral jusque dans sa portion rétrocave. Elle est alors complétée par une autre imagerie, en règle, un scanner abdominopelvien.

Tomodensitométrie abdominopelvienne



L'uro-tomodensitométrie (uro-TDM) est à présent l'examen de choix pour diagnostiquer un uretère rétrocave [5]. Grâce aux reconstructions tridimensionnelles, il est possible de visualiser l'intégralité du trajet urétéral et ses rapports avec la VCI.

L'uro-TDM permet d'apprécier la trophicité du rein et le degré d'obstruction.

Elle est de grande utilité pour faire le diagnostic différentiel des obstructions urétérales, en premier lieu les processus extrinsèques (tumeurs, fibrose rétropéritonéale).

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est également proposée et apporte des éléments comparables à ceux du scanner [6], sans injection d'iode.

■ Traitement

Abstention thérapeutique et surveillance active

La surveillance est proposée dans les cas où le patient est asymptomatique. Si une dilatation est présente, une scintigraphie doit être réalisée pour objectiver l'obstruction et la fonction rénale. Elle peut permettre de proposer un traitement avant une dégradation de la fonction rénale.

Néphrectomie

La néphrectomie est justifiée chez les patients symptomatiques dont le rein est détruit, avec une faible valeur fonctionnelle à la scintigraphie, afin d'éviter les complications principalement infectieuses.

Traitement chirurgical conservateur

Il est indiqué pour tous les patients symptomatiques dont la fonction rénale homolatérale est conservée. Le plus souvent, il s'agit de patients jeunes, sans tares associées (sauf terrain malformatif complexe). Toutes les techniques chirurgicales sont donc a priori envisageables.

Le principe de la chirurgie conservatrice de l'uretère rétrocave est la restauration de la situation anatomique normale, par décroisement de l'uretère et de la veine cave inférieure. Ce décroisement peut être fait par section et anastomose de l'uretère ou section et anastomose de la veine cave inférieure (technique actuellement abandonnée). On y associe ou non la résection de la portion urétérale rétrocave. Cette chirurgie peut être effectuée par voie ouverte, par voie laparoscopique transpéritonéale [1], par voie laparoscopique rétropéritonéale [7], ou encore à l'aide du robot [8].

Quelle que soit la voie d'abord utilisée, la problématique du geste chirurgical est le lieu de section de la voie excrétrice. On distingue deux stratégies opératoires :

- la section haute des cavités excrétrices, au niveau du pyélon, puis la dissection rétrocave de l'uretère, le décroisement et l'anastomose pyélopyélique. Dans cette option, la portion rétrocave de l'uretère n'est pas réséquée, ce qui permet une anastomose large. C'est la technique dite de Harril [9]. L'inconvénient est de laisser en place le segment qui était rétrocave, dont la vitalité est souvent mauvaise, ce qui est source de sténose urétérale ;



- la section de l'uretère à hauteur du passage rétrocave, puis abandon ou exérèse de l'uretère rétrocave et anastomose urétéro-urétérale sur sonde JJ.

La seconde stratégie est la plus souvent employée lors des procédures chirurgicales mini-invasives. Le segment rétrocave peut être laissé en place, ce qui évite une dissection rétrocave dangereuse. La technique d'anastomose pyélo-urétérale s'apparente à celle du syndrome de jonction pyélo-urétérale.

Les résultats semblent être équivalents pour les deux voies d'abord, la chirurgie laparoscopique présentant des avantages de durée d'hospitalisation, de convalescence et de douleur postopératoire par rapport à la voie ouverte.

■ Conclusion

L'exploration paraclinique par imagerie permet le diagnostic d'uretère rétrocave et l'évaluation de son retentissement sur la fonction du rein droit. La TDM est l'examen d'imagerie de choix.

Le traitement est chirurgical et peut être réalisé par voie laparoscopique ou par voie ouverte.



■ Références

[1] Simforoosh N, Nouri-Mahdavi K, Tabibi A. Laparoscopic pyelopyelostomy for retrocaval ureter without excision of the retrocaval segment: first report of 6 cases. *J Urol* 2006;**175**:2166-9.

[2] Lesma A, Bocciardi A, Rigatti P. Circumcaval ureter: embryology. *Eur Urol* 2006;**5**:444-8 [suppl].

[3] Bateson E, Atkinson D. Circumcaval ureter: a new classification. *Clin Radiol* 1969;**20**:173-7.

[4] Xiaodong Z, Shukun H, Jichuan Z, Xiaofeng W, Guangdong M, Xingke Q. Diagnosis and treatment of retrocaval ureter. *Eur Urol* 1990; **18**:207-10.

[5] Pienkny A, Hertz I, Streem SB. Contemporary diagnosis of retrocaval ureter. *J Endourol* 1999;**13**:721-2.

[6] Uthappa MC, Anthony D, Allen C. Retrocaval ureter: MR appearances. *Br J Radiol* 2002;**75**:177-9.

[7] Salomon L, Hoznek A, Balian C, Gasman D, Chopin DK, Abbou CC. Retroperitoneal laparoscopy of a retrocaval ureter. *BJU Int* 1999;**84**: 181-2.

[8] Gundeti MS, Duffy PG, Mushtaq I. Robotic-assisted laparoscopic correction of pediatric retrocaval ureter. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;**16**:422-4.

[9] Harril HC. Retrocaval ureter. Report of a case with operative correction of the defect. *J Urol* 1940;**44**:450-7.

J.-N. Cornu.
P. Sèbe (philippe.sebe@tnn.aphp.fr).
Service d'urologie, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France.
Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Cornu J.-N., Sèbe P. Uretère rétrocave. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-158-A-10, 2011.



Transplantation rénale et complications

N. Brichart, F. Bruyère, M. Buchler

La transplantation rénale est une des méthodes permettant de pallier l'insuffisance rénale chronique terminale. Celle-ci nécessite au préalable le prélèvement d'un rein, qui peut provenir d'un donneur vivant ou d'un donneur décédé soit après mort encéphalique, soit après arrêt cardiaque. Le transplant subissant les phénomènes d'ischémie puis de reperfusion peut, dans certaines situations, être placé sur une machine de perfusion afin d'améliorer la reprise de la fonction rénale. Le geste chirurgical décrit dans une autre monographie peut être à l'origine de complications vasculaires, infectieuses ou sur les voies urinaires. À la suite de la transplantation, un traitement immunosuppresseur est mis en place afin d'éviter le rejet du transplant par l'hôte. Cet état d'immunodépression permanent est source de complications potentielles plus nombreuses (infectieuses, tumorales, métaboliques, cardiovasculaires, etc.), nécessitant une surveillance accrue. Au final, la transplantation permet une amélioration de la survie et de la qualité de vie comparativement à la dialyse.

Mots-clés : Transplantation rénale ; Complications ; Immunosuppresseurs ; Ischémie-reperfusion ; Donneur

Plan

■ Introduction

La transplantation rénale est une des méthodes permettant de pallier l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). L'autre méthode de suppléance est la dialyse. En 2012, 39 600 patients étaient en dialyse, 31 100 avaient un transplant fonctionnel, 3044 ont été transplantés et 9064 restaient en attente de greffe [1, 2]. Le taux de mortalité chez les patients dialysés est plus important que chez les patients transplantés, une fois passée la période opératoire (taux de décès annuel de 6,3 pour 100 patients par an versus 3,8) [3].

La transplantation rénale fait intervenir en premier lieu des donneurs, qui peuvent être vivants ou décédés : en état de mort encéphalique ou par arrêt cardiaque. Les transplants obtenus sont ensuite conditionnés et répartis selon des règles définies par l'Agence de la biomédecine (ABM) à des receveurs. Ceux-ci sont ensuite transplantés et surveillés à vie, étant donné les nombreuses conséquences afférentes à la transplantation : les complications chirurgicales, le traitement immunosuppresseur avec les complications infectieuses, métaboliques, tumorales et le dysfonctionnement chronique du greffon. Les nombreux progrès de ces dernières années au niveau médical, les révisions de la loi de bioéthique en 2011 et le « plan greffe » décidé aux niveaux législatif et politique font de la transplantation rénale, mais plus généralement de la transplantation d'organe, un sujet de santé publique.



■ Donneur

Décédé après mort encéphalique

Définition

La mort encéphalique est définie comme la destruction irréversible de l'ensemble des fonctions cérébrales chez un sujet à cœur battant. La mort encéphalique est la conséquence d'un arrêt complet de la circulation cérébrale. En situation de mort encéphalique, les organes restent fonctionnels à la condition que la réanimation soit adaptée. La destruction encéphalique supprime la commande centrale de la respiration ainsi que la régulation d'homéostasies circulatoire, thermique et endocrinienne. Cela explique l'arrêt respiratoire, l'éventualité de l'hypotension artérielle, de l'hypothermie et du diabète insipide. En l'absence d'une respiration artificielle, la mort encéphalique conduit à un arrêt cardiaque en quelques minutes.

En l'absence de facteurs confondants (hypothermie, imprégnation médicamenteuse ou toxique), l'examen neurologique permet

Volume 8 > n°1 > janvier 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(14)63965-0

d'observer un coma non réactif (score de Glasgow à 3) associé à l'abolition des réflexes du tronc cérébral et de la ventilation spontanée.

Le diagnostic clinique de mort encéphalique doit être confirmé par des examens complémentaires exigés par la loi [4] qui peuvent être soit deux électroencéphalogrammes (EEG) nuls et non réactifs pendant 30 minutes et effectués à quatre heures d'intervalle, soit une angiographie cérébrale objectivant l'arrêt de perfusion des quatre axes.

Bilan avant le prélèvement

Les critères de prélèvement évoluent en fonction de l'expérience des diverses équipes de transplantation, ce qui a d'ores et déjà permis d'étendre les prélèvements à des donneurs dits « limites ».

Il existe des critères communs contre-indiquant le prélèvement :

- certains sont d'ordre réglementaire pour des objectifs de sécurité sanitaire : encéphalopathie spongiforme bovine, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite C (VHC) ou B (VHB), tuberculose active ou syphilis. Diverses dérogations sont actuellement validées ou en cours de discussion, notamment pour VHB et syphilis ;
- d'autres sont d'ordre médical comme les cancers avérés ou métastasés (certaines tumeurs cérébrales peuvent faire exception). Xiao et al. [5] ont montré, dans une revue de la littérature de 2013 sur 69 études et 104 cas de transmission de cancer par les donneurs, que les cancers les plus fréquemment transmis au receveur étaient les cancers du rein (*n* = 20 ; 19 %), suivi des mélanomes (*n* = 18 ; 17 %), les lymphomes (*n* = 15,14 %) et les cancers du poumon (*n* = 9,9 %). Les receveurs avec des cancers du rein transmis avaient la meilleure survie avec plus de 70 % de patients survivants à deux ans post-transplantation. Globalement, le taux de transmission de cancers par le donneur apparaissait bas.

Dans d'autres cas, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas (maladies de système, allergies, intoxications, infections bactériennes).

Les examens indispensables pour l'évaluation des reins sont : la créatininémie [6], l'examen cytobactériologique des urines (ECBU), l'étude du sédiment urinaire et l'imagerie rénale par échographie ou tomodensitométrie. Dans le cadre d'un diagnostic par angioscanner cérébral, il est recommandé de réaliser en même temps une tomodensitométrie thoraco-abdominale. La biopsie du transplant lors du prélèvement est utilisée par certaines équipes pour confirmer ou non l'indication opératoire. Ainsi Mueller et al. [7] ont montré en 2008 que l'étude du transcriptome à partir de biopsies du transplant reflétait bien mieux la qualité du transplant et la susceptibilité à la *delayed graft function* (DGF) que les scores cliniques et histopathologiques actuellement utilisés.

Les contre-indications au prélèvement rénal sont :

- une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ;
- une glomérulosclérose supérieure à 50 % ;
- des lésions athéromateuses majeures.

Une hématurie et une protéinurie modérées, une insuffisance rénale aiguë apparue en réanimation et un arrêt cardiaque de moins de 30 minutes ou une instabilité hémodynamique, même avec des doses élevées de catécholamines, ne contre-indiquent pas le prélèvement [8, 9].

Décédé après arrêt cardiaque

Définition

Depuis le début des années 1990, plusieurs pays européens et les États-Unis développent des programmes de transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté. Ces greffons proviennent de donneurs prélevés selon les critères établis par la classification internationale dite « de Maastricht » [10] (Tableau 1).

En France, seuls les donneurs des catégories I, II et IV peuvent être prélevés.

L'incidence de la non-fonction primaire du greffon est de l'ordre de 4 à 6 % pour les donneurs à cœur arrêté et se révèle désormais comparable à celle observée pour les donneurs à cœur battant.

Tableau 1.
Classification des donneurs à cœur arrêté, dite « de Maastricht ».

Catégories	Critères
I	Arrêt cardiaque constaté en dehors de tout secours médical ou paramédical et s'avérant immédiatement ou secondairement irréversible
II	Arrêt cardiaque survenu en présence de secours, dont la réanimation après massage cardiaque et respiration artificielle s'avère vouée à l'échec
III	Arrêt cardiaque irréversible survenu après arrêt programmé des soins
IV	Arrêt cardiaque irréversible survenu au cours d'un état de mort encéphalique primitive, pendant sa prise en charge en réanimation
V	Équivalent du groupe II mais survenant en intrahospitalier

Les différentes publications [11] font état de taux de survie des greffons à un, cinq et dix ans identiques et de fonctions des greffons comparables entre des donneurs décédés par mort encéphalique ou par cœur arrêté.

Critères de prélèvement

Depuis 2006, un programme a été mis en place par l'ABM sur les prélèvements à partir d'un donneur à cœur arrêté pour évaluer ses résultats. Ainsi, en 2012, 119 donneurs décédés par arrêt cardiaque ont été recensés, 53 ont été prélevés, conduisant à 81 transplantations rénales. Différents critères ont été instaurés pour proposer le prélèvement dans le cadre de ce protocole. Les patients doivent faire partie des catégories I ou II de Maastricht, être âgés de 18 à 55 ans et ne pas avoir d'antécédents de maladie rénale, d'hypertension artérielle (HTA), de diabète, de cancer, de sepsis grave ou de toxicomanie. Sont exclus les patients présentant des hémorragies importantes dans un contexte de polytraumatisme, les décès par homicide et les patients qui ont une indication à une circulation extracorporelle thérapeutique.

Ce protocole nécessite également des délais stricts, concernant la cannulation artérielle, le prélèvement multi-organes et la transplantation rénale. La cannulation sur une machine d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) est désormais préférée à la cannulation par sonde de Gillot. Enfin, les reins doivent être préservés sur machine de perfusion entre le prélèvement et la transplantation.

Donneur vivant



La transplantation rénale à partir de donneurs vivants s'est développée de manière importante depuis la révision des lois de bioéthique en 2004.

Les données de la littérature montrent que la survie du transplant rénal issu d'un donneur vivant est meilleure que celle du transplant de donneur décédé. Les données du registre américain United Network for Organ Sharing (UNOS) de 2006 rapportent une survie du greffon à cinq ans de 80 % versus 67 % pour le transplant d'origine cadavérique. Les données françaises sur les transplantations effectuées entre 1993 et 2007 rapportent une survie du transplant à dix ans de 63 % pour les donneurs décédés versus 77 % pour les donneurs vivants. La survie du patient est également significativement supérieure à celle du transplanté à partir de donneur décédé. La compatibilité *human leucocyte antigen* (HLA) n'influence pas de manière significative le résultat de la transplantation à partir de donneur vivant.

Confirmant la volonté du législateur de répondre aux attentes des patients et de leurs familles et de favoriser ce type de greffe, la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 élargit le cercle des donneurs et autorise le don croisé d'organe et prend en considération les liens d'amitié en incluant dans le cercle des donneurs toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur.

Ainsi, lorsque le don n'est pas possible au sein de deux membres de la même famille, le don croisé consiste à réunir deux

« couples » donneurs-receveurs présentant une compatibilité entre eux. Désormais, le donneur d'un couple A peut donner son rein au receveur du couple B et vice versa, ce qui était interdit auparavant.

En 2012, 356 transplantations rénales à partir d'un donneur vivant ont eu lieu en France, représentant 11,7 % de l'ensemble des transplantations [2].

Répartition et attribution des organes

Toute personne décédée en état de mort encéphalique, recensée comme donneur potentiel, est signalée au régulateur du service de régulation et d'appui (SRA) par la coordination hospitalière de l'établissement de santé préleveur. Celle-ci demande l'interrogation du registre national des refus, et prend contact avec les proches du défunt. Elle recueille les éléments cliniques, biologiques et paracliniques, qui constituent le dossier du donneur et vont permettre d'évaluer les différents organes pouvant être prélevés.

Les règles de répartition des greffons prélevés sur personne décédée sont fondées sur un objectif de répartition la plus équitable possible et d'attribution au meilleur receveur en tenant compte de l'urgence de la greffe ou de la difficulté particulière d'y accéder pour certains malades, tout en recherchant l'utilisation optimale des greffons. Pour y parvenir, ces règles font référence à la notion de priorité et à la dimension territoriale. Elles tiennent compte des contraintes techniques et logistiques liées au prélèvement, aux possibilités de transports des greffons et à leur durée et au maintien de la qualité des greffons. Le système s'appuie sur des priorités pour certaines catégories de patients. Un greffon peut notamment être proposé prioritairement et successivement au bénéfice des receveurs, dont la probabilité d'obtenir un greffon est très faible, et des enfants.

En l'absence de patients prioritaires, l'attribution se fait soit à un patient à l'aide du score Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN), soit à une équipe de greffe par échelons géographiques successifs : local, interrégional ou national [2].

■ Receveur

Bilan prétransplantation

Avant d'être transplanté, chaque patient doit avoir un certain nombre d'examens, constituant le bilan prétransplantation. Celui-ci varie en fonction de l'âge et des comorbidités associées (Tableau 2).

Immunosuppression

Le traitement des rejets repose sur la prévention puis sur le traitement curatif en cas d'insuffisance de cette prévention.

La prévention repose sur un traitement immunosuppresseur, adapté principalement au risque immunologique (antécédents d'immunisations par transfusion, précédentes transplantations, etc.) du receveur. Ce traitement immunosuppresseur comprend l'association de plusieurs molécules de mécanismes d'action différents. Pour renforcer le niveau global de l'immunosuppression, un traitement d'induction peut être mis en place au début. Il est censé diminuer l'incidence du rejet aigu dans les trois mois qui suivent la transplantation. Il s'agit d'une molécule (anticorps polyclonaux antilymphocyte ou anticorps monoclonal antirécepteur de l'interleukine 2 [IL-2]) qui est dirigée contre un ou des antigènes lymphocytaires et qui modifie l'activité du système immunitaire (Tableau 3). Elle est prescrite à la période initiale pour une durée brève.

Selon le rapport de l'UNOS 2006, l'étude des traitements d'induction entre 1996 et 2005 montre une nette utilisation de celle-ci avec des molécules ayant évolué au fil du temps. Ainsi, au milieu des années 1990, le taux de traitement d'induction chez les transplantés était de 38 % avec une utilisation en premier lieu de l'OKT3 puis de l'*antithymocyte globulin* (ATG). Entre 2000 et 2005, le taux de traitement d'induction est passé de 50 à 75 % avec, en premier lieu, l'utilisation nette de l'ATG puis du basiliximab.

Tableau 2.
Examens constituant le bilan prétransplantation.

Examens	Précision de l'indication
Examens biologiques	
Numération formule sanguine	
Bilan hépatique et lipidique, PTH	
Bilan infectieux : VHB, VHC, VIH, HTLV, HHV8, CMV, EBV, toxoplasmose, syphilis	
PSA	Chez l'homme de plus de 50 ans
Examens immunologiques Groupe sanguin ABO HLA classes I et II Recherche Ac anti-HLA	
Bilan cardiovasculaire	
ECG et consultation cardio < 6 mois	
Échographie cardiaque < 6 mois	
Scintigraphie thallium persantine ou échographie de stress	Si plus de 55 ans ou diabète ou dialyse de plus de dix ans ou antécédents cardiovasculaires
Coronarographie	Si anomalie scintigraphique
Doppler carotidien	
Doppler artériel aorto-ilio-fémoral et veineux fémoro-ilio-cave	
Bilan radiologique	
Radiographie thoracique	
TDM thoracique non injecté	Si fumeurs de plus de 50 ans
Radiographie ou TDM des sinus	
Panorex dentaire et consultation spécialisée	
Échographie abdominopelvienne	
TDM abdominopelvien et des vaisseaux iliaques non injecté	Si plus de 60 ans ou diabète ou antécédents vasculaires ou anomalie du Doppler, ou antécédents de transplantation ou polykystose
Autres	
Coloscopie	Si plus de 50 ans avec facteurs de risque
Examen gynécologique + frottis + mammographie	Si plus de 40 ans
Cystographie rétrograde	Si antécédents urologiques ou anurie de plus de deux ans
Fibroscopie gastrique	Si symptomatologie ou antécédent d'ulcère

PTH : parathormone ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; HTLV : *human T-cell lymphoma virus* ; HHV8 : *human herpes virus 8* ; CMV : cytomégalovirus ; EBV : Epstein-Barr virus ; PSA : *prostate specific antigen* ; HLA : *human leucocyte antigen* ; ECG : électrocardiogramme ; TDM : tomodensitométrie.

Tableau 3.
Molécules utilisées lors de l'induction.

Anticorps déplétants	Anticorps bloquants
Thymoglobuline (ATG)	rIL 2
OKT3	Anti-LFA 1
Campath 1 (CD52) : alemtuzumab	Anti-ICAM 1
Rituximab (CD20)	Anti-CD 40
LFA3 (CD2)	

Le traitement d'induction permet de diminuer la fréquence des rejets aigus et permet une introduction retardée des anticalcineurines, qui sont potentiellement néphrotoxiques. Cependant, les traitements d'induction sont associés à un risque accru d'infections et de néoplasies.

Tableau 4.
Agents immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale.

Classe de l'agent immunosuppresseur	Agent immunosuppresseur
Corticostéroïde	Prednisolone Prednisone Méthylprednisolone
Antiprolifératif	Azathioprine Mycophénolate mofétil Mycophénolate sodium
Inhibiteur de la calcineurine	Ciclosporine Tacrolimus
Inhibiteur de mTOR	Sirolimus Évérolimus
Anticorps polyclonaux antilymphocyte	ALG ATG ALS
Anticorps monoclonaux anti-CD25	Muromonab-CD3

ALG : *antilymphocyte globulin* ; ATG : *antithymocyte globulin* ; ALS : *amyotrophic lateral sclerosis*.

Chez les patients immunisés (deuxième ou troisième transplantation, présence d'anticorps anti-HLA de classes I et/ou II), Thibaudin et al. ont montré une diminution de la fréquence des rejets aigus avec l'ATG [12].

Chez les patients à faible risque immunologique, Webster et al. ont montré qu'un traitement par anti-CD25 diminuait de 30 % le risque de rejet aigu par rapport à un traitement par placebo [13]. Une autre étude a montré que les anticorps anti-CD25 étaient associés à un risque comparable de rejet aigu que l'ATG chez les patients à faible risque immunologique [14].

Cependant, l'induction était associée avec plus d'infections et de néoplasies (anticorps déplétants) comparé à l'absence d'induction [15].

Ainsi, une induction par anticorps déplétants est plutôt recommandée chez les malades immunisés. Chez les patients non immunisés, une induction est justifiée, en particulier si un arrêt précoce des stéroïdes est envisagé ou pour minimiser l'utilisation des anticalcineurines.

La prévention, chez les patients à faible risque par anticorps anti-CD25, est actuellement efficace puisque l'incidence du rejet aigu est inférieure à 15 % à six mois. La place des inhibiteurs de *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dans le traitement immunosuppresseur est encore mal définie. Ils jouent un rôle dans le développement de cellules régulatrices et ont un effet antitumoral.

Ainsi, l'étude TUMORAPA a montré une diminution de l'incidence des tumeurs épidermoïdes sous sirolimus chez les transplantés rénaux [16].

Le traitement curatif du rejet cellulaire aigu comprend, en première intention, des stéroïdes à fortes doses et, en deuxième intention, des anticorps antilymphocytes polyclonaux déplétants. En ce qui concerne le rejet aigu humoral, le traitement comprend des stéroïdes, des échanges plasmatiques, des immunoglobulines et souvent des anticorps anti-CD20 déplétants. D'autres molécules ont été proposées plus récemment telles que l'éculizumab et le bortézomib.

Le traitement du dysfonctionnement chronique du greffon n'est pas encore bien défini, car il nécessite de différencier les mécanismes immunologiques des mécanismes non immunologiques dans le but d'établir la nécessité d'une augmentation, une modification ou, au contraire, un allègement de l'immunosuppression. L'analyse histologique, le suivi immunologique et de nouveaux outils, tels que la métabolomique, vont probablement permettre de mieux comprendre la physiopathologie du dysfonctionnement chronique du greffon et peut-être permettre un traitement plus adapté.

La recherche d'une optimisation de l'immunosuppression repose à l'heure actuelle sur plusieurs stratégies (Tableau 4) : éviction des substances les moins bien tolérées (anticalcineurine et stéroïdes), utilisation optimale des substances disponibles (adaptation pharmacologique), individualisation du traitement, grâce à la pharmacogénétique notamment, des stratégies d'induction ou de dépistage d'une tolérance.

Les stratégies de conversion consistent à diminuer progressivement les doses d'anticalcineurines jusqu'à l'arrêt en remplaçant cette classe d'immunosuppresseurs par un immunosuppresseur non néphrotoxique. Chez les patients avec une fonction rénale stable, cette stratégie a été utilisée tout d'abord avec le mycophénolate mofétil, à distance de la transplantation (conversion tardive). L'amélioration de la fonction rénale observée n'était pas compensée par les conséquences du surrisque de rejet induit par l'interruption des anticalcineurines. Des résultats suggèrent que le bénéfice principal de l'arrêt des anticalcineurines associé à une conversion vers le sirolimus consiste en une baisse significative de l'incidence des cancers [16]. Par ailleurs, le remplacement précoce de la ciclosporine par le sirolimus est associé avec une amélioration de la fonction rénale mais au prix d'une augmentation du risque de rejet aigu.

L'utilisation des inhibiteurs de mTOR en post-transplantation immédiate est associée avec une augmentation de l'incidence du rejet aigu et des problèmes accrus postopératoires, tels que des retards de cicatrisation ou des lymphocèles.

La réduction, voire l'arrêt des stéroïdes, est associée, chez une grande majorité des patients, à moins de complications telles que les dyslipidémies ou l'HTA mais, chez certains patients, cet arrêt est associé avec un plus fort risque de rejet aigu.

Les stratégies d'induction de tolérance ont pour objet d'obtenir l'interruption de l'immunosuppression après transplantation en raison d'une tolérance spécifique du receveur vis-à-vis du donneur. La diminution de la toxicité des différentes substances est évidemment un bénéfice considérable en plus de la disparition des manifestations de surimmunosuppression que sont les infections et les cancers.

En résumé, le schéma du traitement immunosuppresseur après transplantation comprend une induction par ATG ou anti-IL-2 *receptor* selon l'état d'immunisation, un inhibiteur de calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine), un inhibiteur de synthèse des bases puriques (mycophénolate mofétil ou azathioprine) et une corticothérapie.

Au troisième mois post-transplantation, le traitement peut être modifié selon l'état clinique et/ou immunologique avec un arrêt des stéroïdes et un remplacement des anticalcineurines par un inhibiteur de mTOR (Fig. 1) [17].

Complications

La transplantation rénale est une intervention source de complications nombreuses. Malgré les nombreux progrès de ces dernières années, l'immunosuppression utilisée pour prévenir le phénomène du rejet augmente le risque et la sévérité des complications liées à l'intervention chirurgicale.

Les complications précoces incluent les complications chirurgicales (non-fonction ou dysfonction du greffon, complications vasculaires et urinaires) et les complications infectieuses.

La non-fonction et la dysfonction du greffon se manifestent de façon précoce après la transplantation. Les causes peuvent être dues à la qualité du greffon, aux techniques de prélèvement, à la durée d'ischémie froide, à l'existence d'un choc hémodynamique chez le donneur. Ces complications sont associées à une moins bonne survie du greffon.

Complications vasculaires

Les complications vasculaires précoces incluent les complications hémorragiques, les ruptures artérielles, les thromboses et les fistules.

Les hémorragies sont liées à un défaut d'hémostase. En postopératoire immédiat, une réintervention peut être nécessaire. En postopératoire tardif, une réintervention est nécessaire en cas d'hématome symptomatique. Le risque de saignement est majoré chez ces patients, prenant pour la plupart des médicaments antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants. Un arrêt de ceux-ci n'est pas possible dans le cadre d'une intervention en urgence.

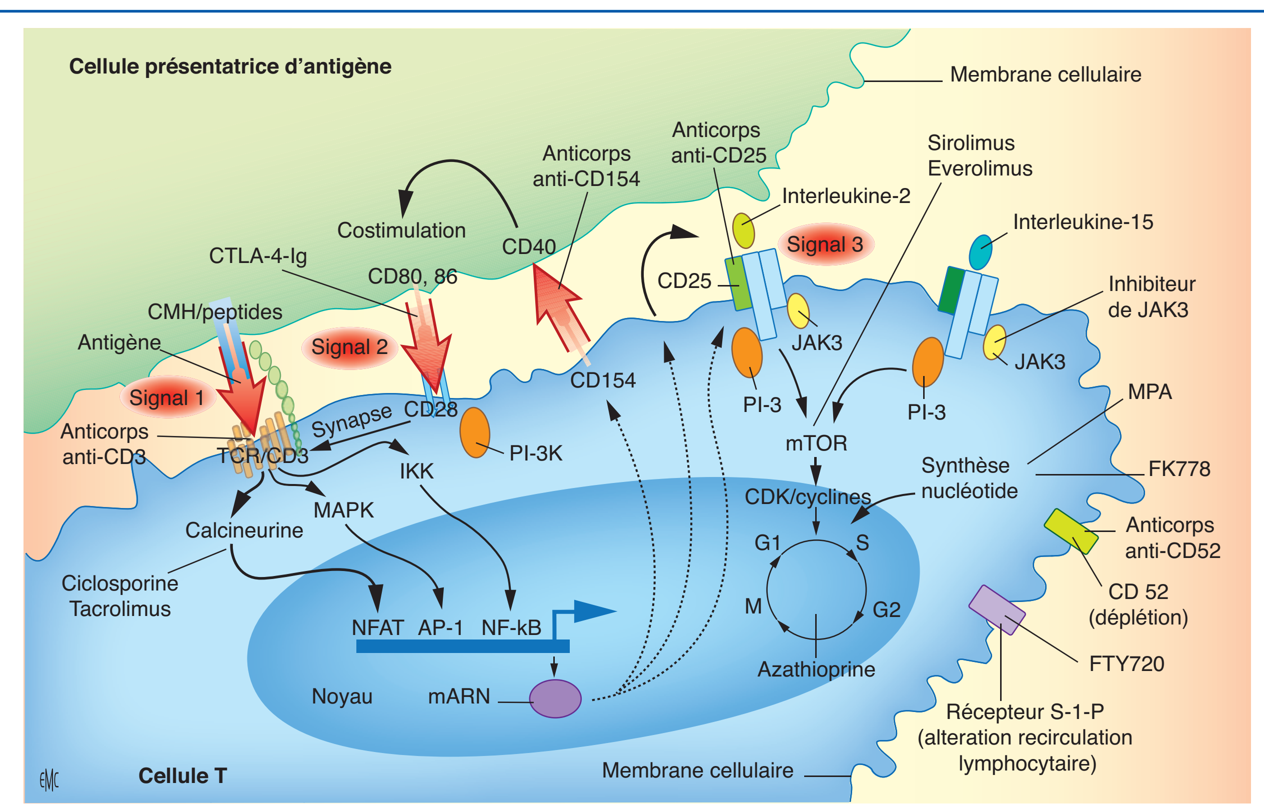


Figure 1. Sites d'action des immunosuppresseurs au cours de la réponse immune (d'après [17]). MAPK : *mitoten-activated protein kinase* ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR/CD3 : récepteur des cellules T pour l'antigène ; mArn : ARN messager ; JAK3 : kinase de type Janus 3 ; MPA : acide mycophénolique.

Une hématurie nécessite en premier lieu un lavage vésical à basse pression et, en cas d'échec, un décaillotage endoscopique.

La rupture artérielle est habituellement d'origine septique, tout comme un pseudoanévrisme artériel et se situe au niveau de l'anastomose. Elle nécessite une réintervention en urgence pour contrôler l'hémorragie secondaire et permettre la réfection de l'anastomose.

La thrombose de la veine intervient dans 0,4 à 1 % des cas [18]. Les causes sont le plus souvent mécaniques (faute technique, compression extrinsèque). Elle se manifeste par une anurie primaire ou secondaire et une douleur de la fosse iliaque par mise en tension du transplant. L'échodoppler, effectuée en urgence, retrouve l'absence de flux veineux, une augmentation du volume du transplant et un reflux diastolique.

La thrombose de l'artère intervient dans 0,4 à 2 % des cas [18]. Il y a également une anurie primaire ou secondaire, et parfois une hématurie transitoire ou des douleurs locales. L'échodoppler retrouve l'absence de flux parenchymateux et un transplant hypoéchogène. Ces deux types de complications nécessitent une réintervention en urgence pour évacuation du thrombus et réfection de l'anastomose ou transplantectomie en cas d'échec.

Les fistules sont des complications iatrogènes, secondaires à une ponction-biopsie du transplant. Elles comprennent les fistules artérioveineuses, les fistules artério-veino-urinaires et les fistules artério-urinaires de gravité croissante. Le traitement de celles-ci est essentiellement endovasculaire.

Les sténoses de l'artère rénale du transplant (1,8 à 38 % des cas selon les séries avec une moyenne de 8,5 % [19, 20]) sont des complications intervenant en général entre trois et 12 mois après la transplantation. Elles peuvent être asymptomatiques ou découvertes à la suite d'une HTA ou d'une dégradation de la fonction rénale. Le diagnostic est fait à l'échodoppler ou l'angioscanner. Le traitement endovasculaire est un succès dans 70 % des cas [21]. Le traitement chirurgical n'intervient qu'en deuxième intention.

Paroi

Les complications de la paroi sont des complications purement chirurgicales, comprenant les infections (5 % des cas), les éventrations (2 à 5 % des cas) et les lymphorrées.

Les infections superficielles nécessitent un drainage avec des soins locaux. Les infections profondes avec fièvre nécessitent une recherche de fistule urinaire, une antibiothérapie et, dans une grande partie des cas, un drainage percutané sous échographie ou tomodensitométrie.

Les lymphocèles (1 à 20 % des cas) sont plus fréquentes en cas d'obésité, d'utilisation d'inhibiteurs de mTOR ou de rejet aigu. Ils sont le plus souvent asymptomatiques. En cas de lymphocèles symptomatiques, ils peuvent être ponctionnés sous échographie ou traités par marsupialisation cœlioscopique ou par voie ouverte.

Voies urinaires

Les complications urinaires précoces de la transplantation peuvent se résumer en l'obstruction urétérale et la fistule urétérale ou vésicale.

Les complications tardives comportent les sténoses, les reflux et les calculs. Les sténoses sont présentes dans 2 à 7,5 % des cas. Elles apparaissent dans 70 % des cas dans les trois premiers mois. Les facteurs de risque observés sont l'âge du donneur, la présence d'artères multiples, le DGF, les épisodes de rejet aigu et les infections à cytomégalovirus (CMV) ou le virus BK [22, 23].

Les reflux vésico-urétéraux ont été rapportés dans 10 à 80 % des cas en cas d'anastomose urétérovésicale [24]. Dans la majeure partie des cas, ceux-ci sont asymptomatiques. Il est nécessaire de les rechercher par une urétro-cystographie rétrograde en cas d'épisodes de pyélonéphrite aiguë du transplant. Les traitements endoscopiques sont efficaces dans 30 à 54 % des cas [25]. En cas d'échec, une réimplantation urétérovésicale ou une anastomose urétéro-urétérale est nécessaire. Certaines équipes font systématiquement des anastomoses urétéro-urétérales à partir des uretères propres du patient.

Infections

Les infections apparaissent généralement de manière prévisible après transplantation rénale. Le développement des infections est retardé par la prophylaxie mais accéléré par les traitements immunosuppresseurs, pouvant causer une leucopénie ou des infections virales avec le CMV, le VHC ou l'Epstein-Barr virus (EBV). Au moment de la transplantation, le risque d'infection pour le patient à court et long termes peut être classé selon le dépistage du donneur, du receveur, les résultats opératoires et l'intensité de l'immunosuppression. Par la suite, une évaluation permanente du risque d'infection doit permettre d'ajuster l'équilibre entre prophylaxie et traitement immunosuppresseur [26].

Les infections bactériennes sont extrêmement fréquentes dans les premiers jours postopératoires, que ce soit sous forme de collections infectées, de sepsis, d'infections urinaires ou d'infections pulmonaires. Les infections fongiques (candidoses, aspergilloses), moins fréquentes, sont souvent associées à la durée de la réanimation et au fonctionnement du greffon.

Les infections virales sont également fréquentes. L'infection à CMV est la conséquence soit d'une primo-infection, soit d'une surinfection ou d'une réactivation post-transplantation. Les primo-infections sont les plus sévères et surviennent dans un contexte où le donneur est séropositif et le receveur séronégatif. Les infections à EBV sont surtout sévères en cas de primo-infection et peuvent être associées avec l'émergence de lymphomes post-transplantation. Les infections à *herpes simplex virus 1/2* (HSV1/2) sont relativement rares mais peuvent être particulièrement graves. L'infection à BK virus constitue une cause non négligeable de perte de fonction du transplant. Pour certaines infections virales, un traitement antiviral doit être débuté, pour d'autres, une diminution du traitement immunosuppresseur est la seule solution. Des réactivations du VHB chez le receveur sont également possibles à cause de l'immunosuppression. Au contraire, l'acquisition d'une hépatite B post-transplantation est très rare. Les patients déjà infectés par le VHC peuvent avoir une progression plus importante de l'hépatite chronique C vers la cirrhose.

Le donneur peut transmettre de très nombreuses pathologies infectieuses. Les virus, bactéries ou parasites peuvent en effet être localisés dans les cellules du greffon ou dans les cellules lymphocytaires qui accompagnent le greffon. Les infections virales les plus couramment transmises sont le CMV, l'EBV et HSV8. Parmi les infections bactériennes, la syphilis peut être transmise et, parmi les infections parasitaires, l'infection transmise la plus fréquente est la toxoplasmose.

Enfin, les patients transplantés recevant un traitement immunosuppresseur chronique sont exposés au risque d'infection opportuniste, en particulier la pneumocystose, la nocardiose et les mycobactéries.

Risque cardiovasculaire

Bien qu'il y ait eu de nombreuses avancées en immunosuppression, en chirurgie et en prise en charge médicale, permettant d'effectuer des transplantations rénales en routine, les receveurs ont un risque augmenté de mortalité précoce par rapport à la population générale, liée aux maladies cardiovasculaires d'une part et au développement de tumeurs d'autre part. Les facteurs de risque cardiovasculaires classiques, tels que la dyslipidémie, l'HTA et le diabète sont fréquents chez les receveurs, en partie à cause des traitements immunosuppresseurs, et sont associés à des effets indésirables. Les principaux immunosuppresseurs à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle, d'une dyslipidémie ou du développement de diabète post-transplantation sont les corticostéroïdes, la ciclosporine, le tacrolimus et les inhibiteurs de mTOR [27]. Cependant l'histoire naturelle de la maladie cardiovasculaire chez certains receveurs diffère de celle de la population générale et uniquement les traitements par statines dans le traitement de la dyslipidémie ont été étudiés dans une large étude interventionnelle [28]. Dans la prise en charge de l'HTA, il n'y a pas de données pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre et les cibles de tension artérielle à adopter sont ceux de la population avec insuffisance rénale chronique. Une diminution de la posologie, un arrêt des corticostéroïdes ou des inhibiteurs de calcineurine peuvent réduire l'hyperlipidémie, l'HTA et le risque de diabète, mais avec un rôle cependant limité. Ainsi, la prise en charge de cette maladie et la balance entre traitement des facteurs de risque cardiovasculaires et modification du traitement immunosuppresseur est complexe.

Tumeurs

Les cancers représentent une complication tardive post-transplantation. La base de donnée française Cristal de 50 000 patients transplantés (tous organes confondus) identifie 7 % des patients comme ayant eu au moins un cancer d'organe solide (peau exclue). Les facteurs de risque de cancer incluent la pathologie initiale ayant conduit à la greffe, l'exposition aux ultraviolets (UV), les prédispositions génétiques, les infections virales et le traitement immunosuppresseur. L'induction immunosuppressive, utilisant des anticorps polyclonaux, a été suspectée d'induire une majoration du risque de complications hématologiques au long cours. D'autres immunosuppresseurs tels que l'azathioprine sont également susceptibles d'induire des néoplasies. Les cancers cutanés (carcinomes spinocellulaires) et les lymphomes post-transplantation (*post-transplant lymphoproliferative disorder* [PTLD]) sont relativement fréquents, plus agressifs et avec un taux de récidive plus élevé que dans la population générale. Kasiske a montré sur des registres américains que le taux de cancers cutanés ou de lymphomes est 10 à 100 fois plus élevé chez les transplantés rénaux par rapport à la population générale [29], variant en fonction du sexe, de l'âge, du type de tumeurs et du temps post-transplantation.

Différentes stratégies de minimisation des immunosuppresseurs et le recours à de nouvelles classes thérapeutiques, telles que les inhibiteurs de mTOR, sont proposés actuellement pour diminuer le risque de cancer. L'évérolimus et le sirolimus agissent de manière directe avec un effet antiprolifératif et de manière indirecte avec un effet anti-angiogénique.

■ Transplantation

Cross-match

Le *cross-match* est une étape indispensable avant d'effectuer une transplantation rénale. Il consiste à vérifier l'absence d'anticorps chez le receveur dirigé contre les antigènes du donneur. Différentes méthodes existent. La méthode de *cross-match* par lymphotoxicité est un test fonctionnel, qui met des cellules du donneur (extraits de ganglions ou de rate) en présence de sérum du receveur. Si le sérum contient des anticorps dirigés contre le donneur, cette réaction est positive et contre-indique la transplantation. Toutefois, cette technique est peu sensible. Elle est souvent précédée ou complétée par un *cross-match* virtuel. Celui-ci consiste à prendre connaissance du groupe HLA du donneur et à vérifier s'il existe des anticorps dans le sérum du receveur par une technique sensible (Luminex).

Enfin cette technique peut être associée dans certains centres avec un *cross-match* en cytométrie de flux (particulièrement intéressante en cas de donneur vivant).

Chirurgie

Les aspects chirurgicaux de la transplantation rénale sont abordés dans différents articles de l'EMC (« Aspects chirurgicaux de la transplantation rénale chez l'homme » ; « Prise en charge des complications chirurgicales du prélèvement et de la transplantation rénale » ; « Traitement percutané des complications vasculaires de la transplantation rénale »).

Ischémie-reperfusion

Les étapes de transplantation, qui vont du prélèvement chez le donneur et de la conservation de l'organe à greffer (phase d'ischémie) jusqu'à son implantation chez le receveur (reperfusion) s'accompagnent d'altérations du greffon aux niveaux moléculaire, cellulaire et tissulaire. Les processus physiopathologiques responsables des lésions du greffon sont définis comme le



Figure 2. Machine de perfusion Lifeport® du laboratoire Organ Recovery Systems.



Figure 3. Machine de perfusion Waves® du laboratoire Waters Medical Systems.

syndrome d'ischémie-reperfusion en transplantation d'organes. Le syndrome d'ischémie-reperfusion se traduit par une altération de la fonction de l'organe, en partie liée à une vasoconstriction persistante perturbant la régulation du flux sanguin. Les dommages engendrés par l'ischémie-reperfusion favorisent l'inflammation dans le transplant et augmentent l'expression sur les cellules endothéliales de molécules d'histocompatibilité et favorisent ainsi le rejet aigu, la reprise différée de fonction du transplant, la non-fonction primaire du transplant et participent au développement de la fibrose du transplant [30].

Le syndrome d'ischémie-reperfusion est lié à l'hypothermie et à l'hypoxie du rein pendant la conservation mais aussi à la réoxygénation lors de la reperfusion. Des lésions peuvent également apparaître chez le donneur lors du passage en mort encéphalique, à l'origine de lésions pro-inflammatoires et d'une activation des cellules endothéliales, et interviennent dans le syndrome d'IR.

Au niveau cellulaire, plusieurs voies métaboliques sont affectées : inhibition de la pompe Na^+/K^+ adénosine triphosphatase (ATPase) à l'origine de l'œdème cellulaire, réduction rapide des réserves en ATP, dysfonctionnements mitochondriaux, troubles de l'homéostasie du calcium et glycolyse anaérobie responsable de l'acidose intracellulaire [31].

Machines de perfusion

Les machines de perfusion se sont développées depuis quelques années dans le but de proposer une préservation des organes en perfusion pulsatile, essayant d'approcher la physiologie humaine. Il en existe deux types : la Lifeport® d'ORS (Fig. 2) et la Waves® de Waters Medical (Fig. 3).

Il existe plusieurs mécanismes d'action décrits pour celles-ci :
- maintien de l'intégrité et de la fonction des cellules endothéliales ;
- fonction de lavage avec élimination des déchets toxiques ;
- apport d'oxygène (équilibration passive avec l'air ambiant : 21 %) ;
- meilleure préservation des réserves en ATP ;
- diminution de la fibrose.

Moers et al., en 2009, ont montré que la DGF était significativement diminuée (21 versus 27 %) lorsque le transplant était placé sur machine de perfusion comparé à la préservation statique, de même que la survie du transplant à un an (90 versus 94 %) [32, 33].

■ Conclusion

La transplantation est le traitement de choix de l'IRTC. Le principal problème actuellement réside dans l'inadéquation entre la demande et les organes disponibles. Afin de trouver des solutions à cette pénurie, ont été développées l'optimisation de la prise en charge des donneurs afin d'améliorer la qualité des greffons cadavériques, la mise en place des prélèvements à cœur arrêté, mais surtout la promotion des transplantations à partir de donneurs vivants, qui donnent à ce jour les meilleurs résultats.

“ *Points essentiels*

- Il faut favoriser, quand cela est possible, le prélèvement à partir de donneurs vivants car il donne les meilleurs résultats.
- Le traitement immunosuppresseur doit être personnalisé en fonction du risque immunologique et des antécédents oncologiques du patient.
- La surveillance du patient transplanté est fondamentale afin de prévenir et détecter les complications chirurgicales et les complications liées à l'état d'immunodépression.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Rapport annuel REIN [Internet]. Agence de la biomédecine; 2010. Disponible sur : www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport_2010/rapport_2010.pdf.
[2] Agence de la biomédecine. Rapport annuel médical et scientifique. 2012.
[3] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;**342**:1725–30.
[4] Décret nº 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le Code de la santé publique [Internet]. 1996. Disponible sur : www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005622176.
[5] Xiao D, Craig JC, Chapman JR, Dominguez-Gil B, Tong A, Wong G. Donor cancer transmission in kidney transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2013;**13**:2645–52.
[6] Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Waskerwitz J, Bartlett ST. Utilization of the older donor for renal transplantation. *Am J Surg* 1996;**172**:551–5 [discussion 556–7].
[7] Mueller TF, Reeve J, Jhangri GS, Mengel M, Jacaj Z, Cairo L, et al. The transcriptome of the implant biopsy identifies donor kidneys at increased risk of delayed graft function. *Am J Transplant* 2008;**8**:78–85.
[8] Schnuelle P, Berger S, de Boer J, Persijn G, van der Woude FJ. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation. *Transplantation* 2001;**72**:455–63.
[9] Conférence d'experts SRLF/SFAR/Agence de biomédecine. Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique en vue de prélèvements d'organes et de tissus. 2005. Disponible sur : www.srlf.org/Data/ModuleGestionDeContenu/application/609.pdf.
[10] Van Raemdonck DE, Rega FR, Neyrinck AP, Jannis N, Verleden GM, Lerut TE. Non-heart-beating donors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;**16**:309–21.

[11] Sánchez-Fructuoso AI, Marques M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Pérez-Contín MJ, et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med* 2006;**145**:157–64.
[12] Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP, Diab N, Laurent B, Berthoux F. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. *Nephrol Dial Transplant* 1998;**13**:711–5.
[13] Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;**77**:166–76.
[14] Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant* 2002;**2**:48–56.
[15] Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, Kaplan B. Association of antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002;**13**:769–72.
[16] Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;**367**:329–39.
[17] Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;**351**:2715–29.
[18] Samhan M, Sinan T, Al-Mousawi M. Vascular complications in renal recipients. *Transplant Proc* 1999;**31**:3227–8.
[19] Orons PD, Zajko AB. Angiography and interventional aspects of renal transplantation. *Radiol Clin North Am* 1995;**33**:461–71.
[20] Halimi JM, Al-Najjar A, Buchler M, Birmelé B, Tranquart F, et al. Transplant renal artery stenosis: potential role of ischemia/reperfusion injury and long-terms outcome following angioplasty. *J Urol* 1999;**161**:28–32.
[21] Rerolle JP, Antoine C, Raynaud A, Beyssen B, Julia P, Duboust A, et al. Successful endoluminal thrombo-aspiration of renal graft venous thrombosis. *Transpl Int* 2000;**13**:82–6.
[22] Karam G, Hétet JF, Maillet F, Rigaud J, Hourmant M, Soulillou JP, et al. Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival. *Am J Transplant* 2006;**6**:352–6.
[23] Fontana I, Bertocchi M, Rossi AM, Gasloli G, Santori G, Barabani C, et al. Late ureteral stenosis after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2010;**42**:1174–5.
[24] Vianello A, Pignata G, Caldato C, Di Falco G, Calconi G, Fandella A, et al. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation: clinical significance in the medium to long-term. *Clin Nephrol* 1997;**47**:356–61.
[25] Yucel S, Akin Y, Celik O, Erdogru T, Baykara M. Endoscopic vesicoureteral reflux correction in transplanted kidneys: does injection technique matter? *J Endourol* 2010;**24**:1661–4.
[26] Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;**357**:2601–14.
[27] Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011;**378**:1419–27.
[28] Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2024–31.
[29] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;**4**:905–13.
[30] Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;**364**:1814–27.
[31] Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev* 2008;**88**:581–609.
[32] Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;**360**:7–19.
[33] Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ, Machine Preservation Trial Study Group. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;**366**:770–1.

Pour en savoir plus

Rapport 2012 de l'Agence de la biomédecine : www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/accueil.htm.
United Network for Organ Sharing. Annual data report. 2006. http://unos.org/.
Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique en vue de prélèvements d'organes et de tissus, conférence d'experts SRLF/SFAR/Agence de biomédecine. (Texte long). Paris: Elsevier; 2005.

N. Brichart (nicolasbrichart@yahoo.fr).
F. Bruyère.
Service d'urologie, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France.
Pôle de recherche et d'enseignement supérieur (PRES), Centre-Val de Loire Université, Université François-Rabelais, 60, rue du Plat-d'Étain, 37000 Tours, France.
M. Buchler.
Pôle de recherche et d'enseignement supérieur (PRES), Centre-Val de Loire Université, Université François-Rabelais, 60, rue du Plat-d'Étain, 37000 Tours, France.
Service de néphrologie, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Brichart N, Bruyère F, Buchler M. Transplantation rénale et complications. EMC - Urologie 2015;8(1):1-8 [Article 18-158-A-15].

Traumatismes fermés du rein et de l'uretère

B. Peyronnet, R. Mathieu, J.-P. Couapel, G. Verhoest, K. Bensalah

Les traumatismes rénaux sont fréquents, présents dans 10 % de l'ensemble des traumatismes abdominaux. Ils sont majoritairement fermés, en rapport avec un choc direct ou une décélération brutale. Les signes cliniques les plus fréquents sont l'hématurie et la lombalgie. Le meilleur examen diagnostique est le scanner abdomino-pelvien avec injection. La classification la plus utilisée est celle de l'American Association for the Surgery of Trauma (AAST). Elle distingue les traumatismes mineurs (grades 1, 2 et 3) dont la prise en charge consiste le plus souvent en une simple surveillance et les traumatismes majeurs (grades 4 et 5), qui peuvent nécessiter un traitement endoscopique ou radio-interventionnel. Le recours à l'exploration chirurgicale est exceptionnel. Les traumatismes urétéraux sont rares. La symptomatologie est généralement pauvre. Le scanner étant souvent pris en défaut, le diagnostic requiert fréquemment une urétéropyélographie rétrograde. Leur traitement consiste en un simple drainage endoscopique en cas d'atteinte mineure ou en une réparation chirurgicale en cas d'atteinte majeure.

Mots-clés : Traumatisme rénal ; Lésion urétérale ; Traitement conservateur ; Scanner ; Radiologie interventionnelle

Plan

Introduction

Jusque dans les années 1970, la prise en charge des traumatismes rénaux s'appuyait volontiers sur une exploration chirurgicale, soit qu'ils soient diagnostiqués en peropératoire lors d'une laparotomie exploratrice en urgence, soit en cas d'anomalies à l'urographie intraveineuse (UIV) ou à l'artériographie. L'avènement du scanner, le développement des techniques d'endoscopie et de radiologie interventionnelle, ainsi que les progrès de la réanimation ont permis de rendre la prise en charge beaucoup plus conservatrice. Aujourd'hui, les indications d'exploration chirurgicale sont devenues exceptionnelles. La prise en charge se résume le plus souvent à une simple surveillance clinico-biologique (la surveillance radiologique faisant plus débat). Plus que jamais, l'approche des traumatismes rénaux doit être pluridisciplinaire, associant les compétences des urologues, radiologues, et anesthésistes-réanimateurs.

Traumatismes fermés du rein

Épidémiologie

Les traumatismes rénaux sont présents dans 10 % des traumatismes abdominaux. Les traumatismes fermés sont largement majoritaires (90 % versus 10 % de lésions pénétrantes dans les pays industrialisés) [1]. Les traumatismes mineurs (grade 1, 2 et 3 de la classification de l'AAST) représentent 72 à 91 % de l'ensemble des traumatismes fermés du rein. Les sujets atteints sont le plus souvent jeunes (âge médian entre 20 et 30 ans [1]). En cas de traumatisme rénal, il existe une atteinte d'un autre organe dans 60 à 80 % des cas [2], majoritairement la rate, puis le foie et le tube digestif [2].



Étiologies et mécanismes

Les traumatismes fermés du rein résultent, par ordre de fréquence décroissante, d'accidents de la voie publique, de la pratique de sports de contact, de chutes, d'accidents professionnels ou encore de rixes [3].

Volume 5 > n° 4 > octobre 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)60344-6

Deux mécanismes sont responsables des lésions rénales :

- la transmission au rein de forces générées par un impact lombaire ou abdominal. Le maximum des forces s'applique à la périphérie du rein (ce qui explique que le parenchyme soit lésé de la périphérie vers la profondeur). Les cavités excrétrices remplies de liquide renvoient une force de retour d'autant plus importante que la pression dans les cavités est élevée (ce qui explique la susceptibilité plus importante des patients porteurs d'uropathie obstructive aux traumatismes) [4] ;
- des mouvements antéropostérieurs ou céphalocaudaux du rein au cours de brusques décélérations. Lors de décélérations brutales, les gros vaisseaux restent fixes tandis que le rein est mobilisé très rapidement, ce qui provoque des forces de cisaillement au niveau du pédicule. Il en résulte des lésions de l'intima (et une thrombose éventuelle), voire une avulsion complète du pédicule. La contusion directe du pédicule par compression ou écrasement sur le rachis ou le psoas gauche est beaucoup plus rare.

Présentation clinique

Le signe clinique au premier plan est l'hématurie, qu'elle soit macroscopique ou microscopique. Elle est présente dans plus de 95 % des cas [5]. Son importance n'est pas corrélée à la gravité de l'atteinte rénale [6].

L'autre signe clinique majeur est la lombalgie.

D'autres éléments doivent faire suspecter une atteinte rénale : ecchymoses ou dermabrasions des fosses lombaires ou de l'hypochondre, fracture des onzième ou douzième côtes.

Les atteintes du pédicule vasculaire sont fréquemment asymptomatiques, l'hématurie pouvant manquer dans près de 40 % des cas [7]. Il est donc important de systématiquement suspecter une atteinte rénale en cas de décélération brutale, même devant une symptomatologie pauvre.

Devant tout traumatisme du rein, il est primordial de rechercher des lésions associées (abdominales, orthopédiques, neurologiques) et des signes de retentissement hémodynamique (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, tachycardie, marbrures, oligurie).

Examens d'imagerie

Scanner abdominal avec injection

Le scanner est l'examen à pratiquer en première intention [8, 9]. C'est l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour caractériser l'atteinte rénale [10, 11], mais aussi pour détecter des lésions abdominales associées [12]. Il doit comprendre trois temps : des coupes sans injection, un temps angiographique précoce (pour apprécier les lésions vasculaires) et une phase tardive 10 minutes après l'injection de produit de contraste (qui étudie au mieux la voie excrétrice) [11].

En cas de traumatisme, il est recommandé de faire un scanner dans les situations suivantes [13–15] :

- hématurie macroscopique ;
- décélération importante ;
- suspicion de lésions intra-abdominales associées (péritonite, rupture splénique) ;
- hémodynamique instable (pression artérielle systolique [PAS] inférieure à 90 mmHg).

Chez l'adulte, l'hématurie microscopique isolée ne justifie pas de bilan d'imagerie spécifique de l'appareil urinaire [1, 13, 14]. Chez l'enfant, alors que l'hématurie microscopique, même isolée, a longtemps été considérée comme une indication d'imagerie, des travaux récents incitent à considérer les mêmes indications du scanner que chez l'adulte [15].

Urographie intraveineuse

Aujourd'hui supplantée par le scanner, elle garde un intérêt uniquement en cas d'exploration chirurgicale sans imagerie préalable chez un patient hémodynamiquement instable (un cliché unique 10 minutes après avoir injecté du produit de contraste). Elle ne doit être réalisée qu'après stabilisation hémodynamique avec de fortes doses de produit de contraste (2 ml/kg), et uniquement en présence de signes faisant suspecter une atteinte rénale (hématurie, hématome rétropéritonéal) [16].

Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est utile qu'en cas de contre-indication au scanner (allergie aux produits de contraste, insuffisance rénale), car elle n'est pas plus performante, son accès est plus limité, son coût plus élevé et sa durée plus longue [17, 18].

Artériographie

Autrefois très utilisée, elle s'est effacée devant le scanner qui permet maintenant de diagnostiquer une atteinte du pédicule dans la majorité des cas. En revanche, elle a un rôle de plus en plus important dans la prise en charge thérapeutique.

> “ *Point important*
>
> **Place de la radiologie interventionnelle**
>
> L'essor de la radiologie interventionnelle a permis de simplifier la prise en charge conservatrice des traumatismes du rein, notamment dans les situations suivantes :
>
> • embolisation d'un saignement actif artériel [19–22] sans instabilité hémodynamique. Pour certains, elle pourrait même être utilisée chez les patients instables hémodynamiquement [20, 23, 24] et en cas d'atteinte de l'artère rénale principale [24–26]. Elle permet également d'emboliser une fistule artérioveineuse ou un pseudoanévrisme secondaires au traumatisme [19]. Les complications les plus fréquemment rapportées après radioembolisation sont un syndrome postembolisation (fièvre [9 %] et douleur [5 %]), et une migration des coïls (4 %) [20] ;
>
> • drainage percutané d'un urinome ou d'un abcès rénal ou périrénal [27] ;
>
> • revascularisation en cas d'occlusion de l'artère rénale. Elle a les mêmes résultats que la chirurgie conventionnelle (0 à 25 % de succès), mais elle est moins invasive [28, 29].

Classifications

Classification anatomique

D'un strict point de vue anatomique, on distingue :

- les lésions du parenchyme : contusions, lacérations et fractures ;
- les atteintes de la voie excrétrice : plaie, avulsion, fuite d'urine (urinome) ;
- les atteintes vasculaires : plaie du pédicule, rupture pédiculaire, thrombose, dissection artérielle.

Classification de l'American Association for the Surgery of Trauma (AAST)

C'est la classification la plus utilisée depuis le début des années 2000. C'est une classification radioclinique établie en 1989 (Fig. 1 à 6) [30].

Elle a le mérite de la simplicité et a été promue par de nombreuses séries rétrospectives montrant une bonne corrélation avec le taux d'explorations chirurgicales [5, 31], la survenue d'une néphrectomie [32] et la perte de fonction rénale [33] (Tableau 1).

Classification de Chatelain

Établie en 1981, elle a longtemps été la plus utilisée en France avant d'être délaissée au profit de la classification américaine [34] (Tableau 2).

Grade I Grade II Grade III Grade IV Grade V

Figure 1. Classification de l'American Association for the Surgery of Trauma (AAST).



Figure 2. Lacération corticale de moins de 1 cm de profondeur au temps angiographique après reformatage en coupe coronale (traumatisme grade 2-AAST).

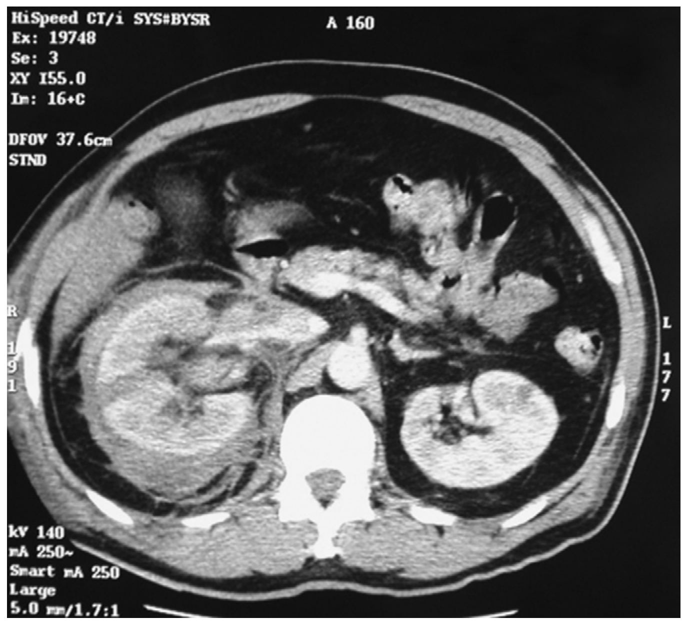


Figure 3. Lacération corticale profonde avec hématome périrénal au temps angiographique en coupe transversale (traumatisme grade 3-AAST si pas d'extravasation au temps tardif)

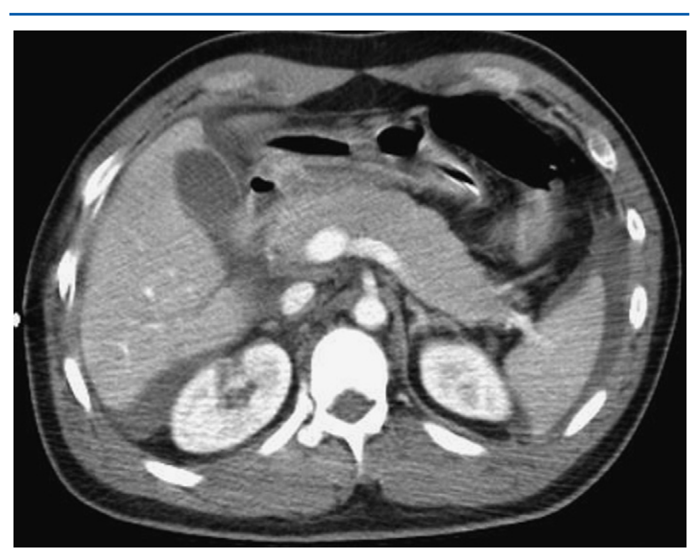


Figure 4. Contusion rénale avec petit hématome sous-capsulaire au temps injecté précoce en coupe transversale (traumatisme grade 1-AAST)



Figure 5. Extravasation de produit de contraste au temps injecté tardif (temps urinaire) témoignant d'une atteinte des voies excrétrices (traumatisme grade 4-AAST).

Score global chez le polytraumatisé : l'« injury severity score »

L'*injury severity score* (ISS) a été élaboré en 1974 pour évaluer la sévérité globale des lésions chez un patient polytraumatisé. Chaque lésion se voit attribuer un *abbreviated injury score* (AIS) allant de 1 (mineure) à 6 (mettant en jeu le pronostic vital). Le

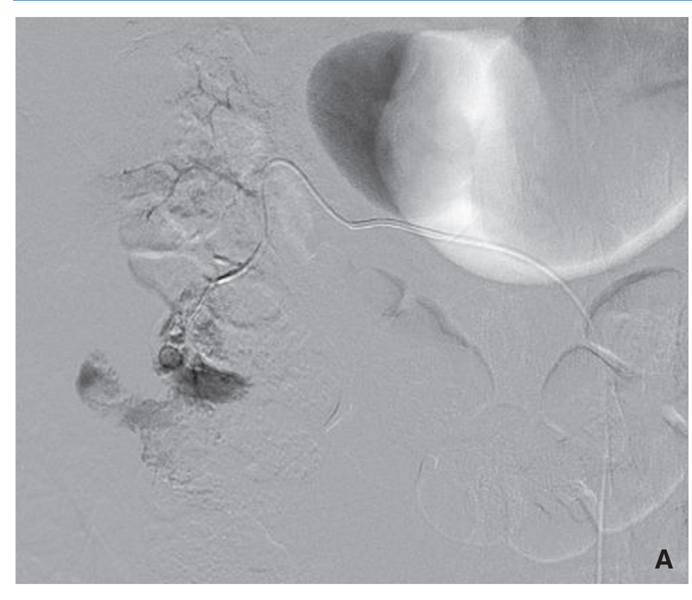




Figure 6.
A. Extravasation de produit de contraste ou « blush » ou « saignement actif » d'origine rénale en artériographie (aspect avant embolisation).
B. Aspect après embolisation par coils.

Tableau 1.
Classification américaine : American Association for the Surgery of Trauma Renal Injury Scale [30]

Grade 1	Contusion et/ou hématome sous-capsulaire
Grade 2	Lacération du cortex de moins de 1 cm de profondeur et/ou hématome périrénal
Grade 3	Lacération du cortex de plus de 1 cm de profondeur *sans* atteinte des voies excrétrices ni extravasation de produit de contraste
Grade 4	Lacération corticomédullaire *avec* atteinte des voies excrétrices et extravasation de produit de contraste Lésion de l'artère et/ou de la veine principale avec hémorragie limitée
Grade 5	Avulsion du hile dévascularisant complètement le rein Rein totalement détruit/lacérations multiples

corps humain est divisé en six régions (tête et cou, face, thorax, abdomen, extrémités, surface). Seul l'AIS le plus élevé de chaque région est retenu. On additionne ensuite les carrés des AIS des trois régions les plus sévèrement atteintes pour obtenir

Tableau 2.
Classification de Chatelain.

Stade I	Contusion légère intégrité de la capsule Ia : la voie excrétrice est ouverte Ib : la voie excrétrice est non ouverte
Stade II	La capsule est rompue IIa : la voie excrétrice est déchirée IIb : la voie excrétrice est intacte
Stade III	Capsule, parenchyme et voie excrétrice sont rompues, écarts fracturaires importants et séquestres parenchymateux, lésions de la voie excrétrice importantes, zones ischémiques
Stade IV	Lésions pédiculaires IVa : rupture artérielle complète IVb : rupture artérielle partielle (intima) IVc : rupture veineuse

l'ISS. On obtient ainsi un score allant de 0 à 75. La présence d'une lésion grade 6 fait d'office attribuer un score global de 75 [35].

Cette classification comporte de nombreuses imperfections, mais elle a l'avantage de prendre en compte les lésions associées au traumatisme rénal qui sont fréquentes [2] et ont souvent un impact pronostique majeur. Aussi l'ISS est-il largement repris en association avec la classification de l'AAST dans les études cliniques, mais son utilisation en pratique clinique reste marginale.



Prise en charge thérapeutique

Une priorité : détecter et traiter toute menace vitale

Cela passe par le dépistage d'un état de choc, le bilan des lésions associées et les manœuvres de réanimation pour préserver les fonctions cardiocirculatoire, respiratoire et neurologique.



Connaître les rares indications d'exploration chirurgicale

Trois situations nécessitent une exploration en urgence du rétropéritoine [1, 23, 36, 37] :

- avulsion ou lacération du pédicule. Le traitement consiste en une réparation vasculaire, si celle-ci est possible, ou en une néphrectomie d'hémostase la plupart du temps [38–40]. Cependant, une série récente rapporte des résultats encourageants de la radioembolisation [24] ;
- instabilité hémodynamique non expliquée par une autre lésion, extrarénale, et persistant malgré la réanimation [20, 36, 41] ;
- présence de lésions associées requérant une exploration chirurgicale (perforation d'un organe creux, cholépéritoine, choc hémorragique en rapport avec un saignement splénique ou hépatique). Un abord du rétropéritoine est alors réalisé uniquement s'il existe un hématome rétropéritonéal pulsatile, si l'imagerie préopératoire ou l'urographie intraveineuse (UIV) peropératoire montrent une lésion de grade 5 ou vasculaire grade 4.

Ensuite, une approche la plus conservatrice possible



La prise en charge dépend directement du bilan lésionnel établi par le scanner.

Traumatismes mineurs (grades 1, 2 et 3)

La surveillance rapprochée est recommandée en première intention [37, 42, 43]. Le patient est hospitalisé quelques jours pour surveillance clinique (pression artérielle, pouls, température, douleur, hématurie) et biologique (hémoglobine, créatininémie). En cas de stabilité de ces paramètres, le patient regagne son domicile

après 48-72 heures. Contrairement à ce qui a longtemps été préconisé, le décubitus strict ne serait pas nécessaire et le patient peut être levé dès les premiers jours (cf encadré « Point important »).

> **“ Point important**
>
> **De la question du décubitus**
>
> Longtemps préconisé, le décubitus strict dans les jours qui suivent un traumatisme abdominal avec lésion d'un organe solide est remis en cause par des travaux récents [44, 45]. Cette attitude était fondée de façon empirique sur le risque de reprise hémorragique potentiellement provoqué par la mobilisation précoce des malades. Il n'y a finalement aucune preuve justifiant cette façon de faire. Concernant les traumatismes du rein, la seule étude existante, bien que de faible niveau de preuve, ne rapporte aucune reprise hémorragique ayant nécessité une exploration chirurgicale ou une embolisation après mobilisation précoce (médiane 48 heures). Le seul facteur de risque est l'atteinte splénique associée. A contrario, les complications de décubitus (notamment thromboemboliques) sont bien connues [46] et l'immobilisation prolongée augmente probablement la durée d'hospitalisation (et par là même le coût du traitement) d'un bon nombre de patients porteurs d'un traumatisme rénal. Il apparaît donc raisonnable de mobiliser les patients dès les 24 premières heures.

La place de l'imagerie de contrôle dans les jours qui suivent le traumatisme est largement remise en cause dans la littérature récente (cf encadré « Point important »).

> **“ Point important**
>
> **De la question du scanner de réévaluation**
>
> Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité de répéter les examens d'imagerie dans certaines situations : fièvre, aggravation de la lombalgie, hématurie macroscopique persistante, déglobulisation [47]. En revanche, le scanner de contrôle systématique entre le 2e et le 7e jour qui suivent le traumatisme, anciennement recommandé [1, 48], est largement remis en cause dans la littérature récente [49, 50]. Il pourrait garder un intérêt uniquement dans les traumatismes majeurs (grades 4 et 5) [51] pour déterminer la persistance ou non d'une extravasation d'urine permettant de discuter son drainage [52, 53], mais l'échographie pourrait suffire [54].

Traumatismes majeurs (grades 4 et 5)

Comme dans les traumatismes mineurs, l'attitude initiale est conservatrice même en cas de rein multifracturé [41] ou d'extravasation d'urine [55].

En fonction de l'évolution, des gestes endoscopiques ou vasculaires interventionnels peuvent être nécessaires :

- il est conseillé de drainer une fuite d'urine (par voie rétrograde ou percutanée) en cas de fièvre ou de persistance de l'extravasation sur le contrôle d'imagerie entre j3 et j7 [52, 56]. La situation évolue ainsi favorablement dans près de 90 % des cas [27, 52, 56] ;
- l'exploration chirurgicale peut se justifier en cas d'urinome persistant, notamment en présence de volumineux fragments dévascularisés [57]. Néanmoins, l'indication doit rester exceptionnelle (urinome surinfecté avec évolution clinique défavorable) [56, 58] ;
- en cas d'occlusion de l'artère rénale principale, les résultats de la revascularisation sont très décevants, ne permettant une récupération rénale que dans de rares cas [28, 38, 59, 60]. Elle peut être légitime en cas de traumatisme de moins de 6 heures, mais elle est associée à un risque d'hypertension élevé (jusqu'à 43 %). L'approche endovasculaire est également possible ;
- en cas de saignement actif (*blush* des Anglo-Saxons) d'origine rénale, il faut faire une embolisation en urgence [21–23, 25, 26], sauf s'il s'agit de l'artère rénale principale ou s'il existe une instabilité hémodynamique (dans ce cas, il faut discuter d'emblée une exploration chirurgicale).

Principes de l'exploration chirurgicale

La laparotomie médiane est recommandée [36] pour permettre l'exploration complète de la cavité abdominale et pour contrôler de prime abord le pédicule vasculaire par incision verticale du péritoine en regard de l'aorte au niveau de l'angle de Treitz [36, 61, 62] (Fig. 7, 8). Selon certains auteurs, le bénéfice du contrôle premier du pédicule n'est pas certain et concernerait uniquement les traumatismes pénétrants [61].

La conduite à tenir dépend ensuite des lésions constatées :

- en cas de lacération ou d'avulsion complète de l'artère ou de la veine, les options sont la réparation vasculaire, la néphrectomie d'hémostase ou l'autotransplantation ;
- en cas d'occlusion de l'artère rénale : il faut faire une thrombectomie puis réséquer la zone lésée (diminue le taux de rethromboses [36]) ;
- en cas de lacération avec urinome surinfecté ou saignement : néphrectomie partielle en cas de lésion polaire supérieure ou inférieure ou néphrorraphie en cas de lésion de la partie moyenne du rein [53].

Complications

Hémorragie

C'est la complication principale à la phase aiguë. Une reprise hémorragique tardive, plusieurs jours à plusieurs semaines après le traumatisme initial, est également possible [63]. Elle est généralement le fait d'un pseudoanévrisme ou d'une fistule artérioveineuse [19, 64].

Extravasation d'urine. Urinome

L'extravasation d'urine et l'urinome résultent d'une atteinte des voies excrétrices. Ils peuvent passer inaperçus sur le scanner initial [48].

Sepsis

Le sepsis résulte le plus souvent de la surinfection d'un urinome ou d'un hématome. Le traitement repose sur le drainage et l'antibiothérapie [27]. Il peut aussi être lié à une atteinte digestive ou pancréatique passée inaperçue.

Hypertension artérielle

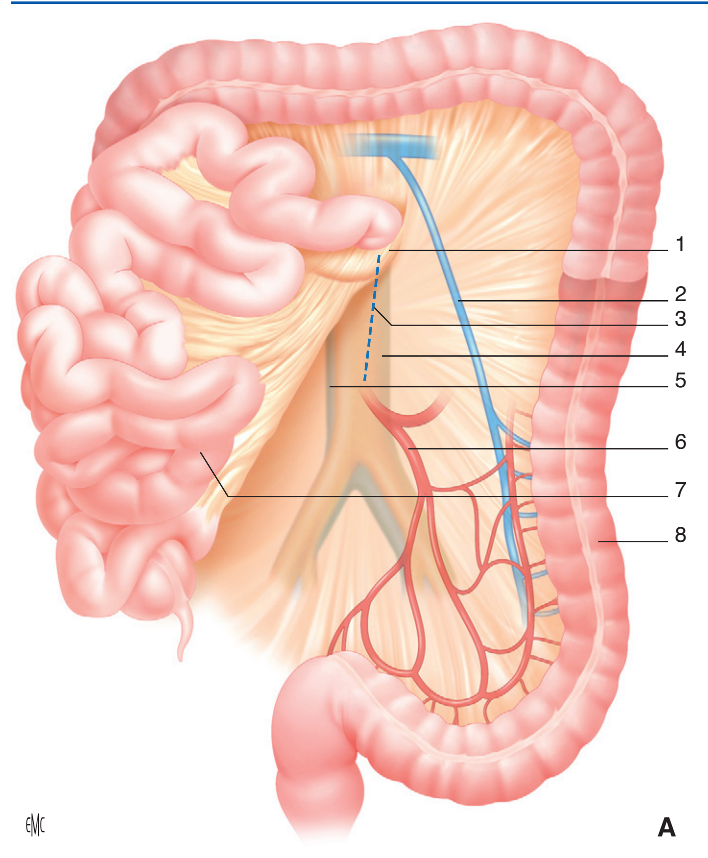
C'est la complication principale à rechercher à distance, au cours de la surveillance (5 % de l'ensemble des traumatismes rénaux) [65, 66]. Elle provient d'une hyperstimulation du système rénine-angiotensine en réponse à l'ischémie rénale [7, 67].

Dégradation de la fonction rénale

C'est une complication rare en général secondaire à un traumatisme important [1, 33, 68].

Fistule artérioveineuse

La fistule artérioveineuse se manifeste par une hématurie macroscopique, voire par une hypertension artérielle (HTA) ou une insuffisance cardiaque en cas de fistule à haut débit [69], mais



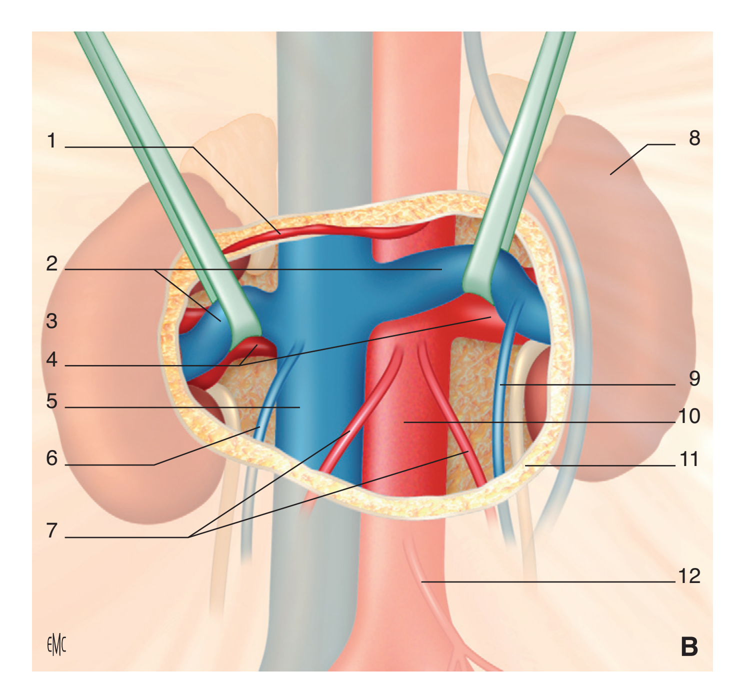


Figure 7.
A. Ligne d'incision du péritoine entre l'angle duodénojéjunal et l'artère mésentérique inférieure pour accéder au rétropéritoine et obtenir un contrôle vasculaire premier des pédicules rénaux. 1. Angle de Treitz ; 2. veine mésentérique inférieure ; 3. ligne d'incision péritonéale ; 4. aorte ; 5. veine cave inférieure ; 6. artère mésentérique inférieure ; 7. intestin grêle ; 8. côlon.
B. Anatomie des pédicules vasculaires rénaux à l'issue du contrôle vasculaire. 1. Artère mésentérique supérieure ; 2. veines rénales droites et gauches ; 3. rein droit ; 4. artères rénales droites et gauches ; 5. veine cave inférieure ; 6. veine gonadique droite ; 7. artères gonadiques ; 8. rein gauche ; 9. veine gonadique gauche ; 10. aorte ; 11. repli péritonéal ; 12. artère mésentérique inférieure.

peut rester totalement asymptomatique. Elle survient quelques jours à plusieurs semaines après le traumatisme. Le traitement repose sur la radioembolisation [19, 69].

Pseudoanévrisme

Le pseudoanévrisme se manifeste le plus souvent par une hématurie macroscopique et une lombalgie, mais peut rester totalement asymptomatique. Il est lui aussi traité par radioembolisation [19, 70].

Dilatation des cavités pyélocalicielles

La dilatation des cavités pyélocalicielles est rare, retrouvée dans environ 1 % des cas de traumatismes rénaux [65]. Elle survient en cas de lésion du bassinet en raison de la fibrose cicatricielle.

Surveillance

La surveillance est clinique (pression artérielle), biologique (fonction rénale), et radiologique (pour les traumatismes majeurs).

Les traumatismes mineurs (1, 2 et 3) sont revus à 1 mois avec un dosage de la créatinine.

Dans le cadre d'un traumatisme majeur (grades 4 et 5), il faut faire un scanner injecté de contrôle à 1 mois pour dépister une complication vasculaire (pseudoanévrisme, fistule artérioveineuse) et vérifier la régression de l'hématome et/ou de l'urinome.

Le suivi ultérieur est assuré par le médecin traitant, car la probabilité de la survenue d'une complication relevant d'un traitement chirurgical (pseudoanévrisme, cicatrice compressive, fistule artérioveineuse) est minime. Dans tous les cas, il faut dépister de façon précoce une éventuelle HTA.

Cas de l'enfant

Les enfants sont plus sujets aux traumatismes rénaux, car leurs reins sont moins bien protégés anatomiquement : plus bas situés dans l'abdomen, moins recouverts par les dernières côtes, plus mobiles, plus larges proportionnellement avec une couche de graisse périrénale moins épaisse [71].

La principale particularité clinique est la moindre fréquence de l'hypotension artérielle, même en cas de traumatisme majeur avec hémorragie massive, en raison de l'importance de la réponse catécholaminergique [72].

La prise en charge ne diffère pas de celle de l'adulte et doit être majoritairement conservatrice [73].

Cas du traumatisme sur rein pathologique

Les greffons rénaux sont plus sujets aux traumatismes directs de par leur positionnement en fosse iliaque. En revanche, les lésions liées à des décélérations brutales sont beaucoup plus rares que sur les reins natifs, car les greffons sont moins mobiles en raison du développement d'une coque fibreuse [74].

Les uropathies obstructives, les reins kystiques, et les reins tumoraux sont plus à risque de lésion traumatique, car la présence d'une structure liquidienne dans le parenchyme ou d'une pression augmentée dans les cavités excrétrices augmente la force de retour en réponse au choc direct [4, 75].

La prise en charge dépend de l'anomalie découverte :

- s'il s'agit d'une tumeur ou d'un rein détruit, on réalise une néphrectomie ;
- s'il s'agit d'un kyste Bosniak I ou II ou d'une uropathie obstructive non compliquée, les principes de la prise en charge sont les mêmes que pour un rein sain.

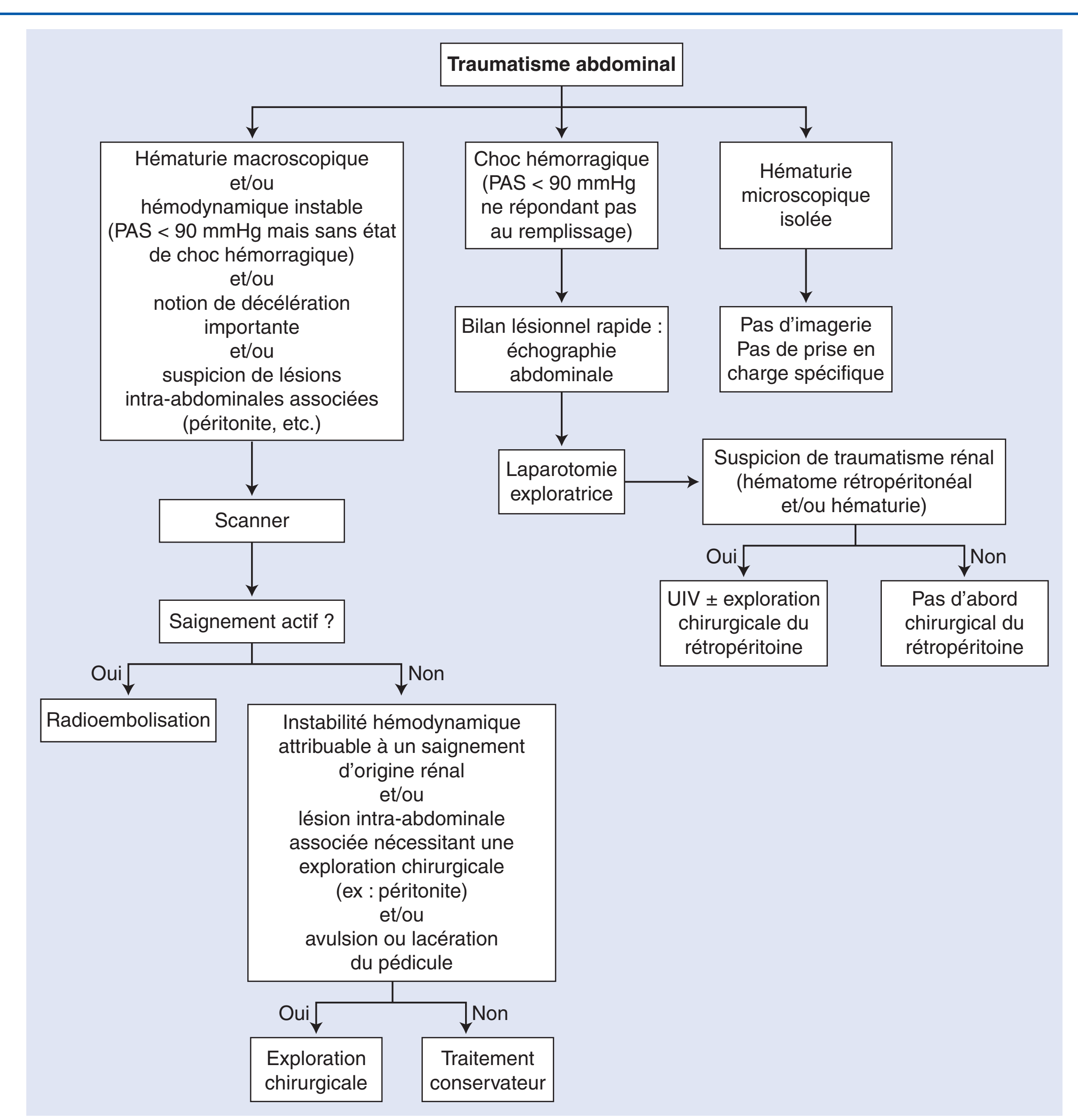


Figure 8. Arbre décisionnel. Prise en charge des traumatismes fermés du rein. PAS : pression artérielle systolique ; UIV : urographie intraveineuse.

■ Traumatismes de l'uretère (en dehors des traumatismes iatrogènes)

Épidémiologie et mécanismes

Du fait de son caractère mobile, de son faible diamètre et de sa position anatomique, l'uretère est rarement atteint lors de traumatismes (2,5 % des traumatismes du tractus urinaire) [76].

Les traumatismes de l'uretère concernent essentiellement des hommes (plus de 80 %) jeunes [76, 77]. Ils résultent majoritairement de plaies pénétrantes ou de traumatismes fermés violents [76, 77].

Les plaies pénétrantes atteignent, dans des proportions égales, l'uretère lombaire, iliaque ou pelvien. Les traumatismes fermés concernent la jonction pyélo-urétérale dans plus de 90 % des cas [77].

Les mécanismes en cause dans les traumatismes fermés sont soit une atteinte directe par un fragment osseux (fracture du rachis ou du bassin), soit une décélération brutale qui entraîne facilement une avulsion de la jonction pyélo-urétérale [76].

Présentation clinique

Le diagnostic est souvent différé, car la symptomatologie est pauvre et non spécifique. L'hématurie n'est retrouvée que dans 45 à 50 % des cas [65, 77]. Les signes cliniques qui doivent faire suspecter un traumatisme urétéral sont : la lombalgie (notamment fébrile), l'écoulement d'urine par le vagin (fistule urétérovaginale) ou par un drain mis en place lors de la prise en charge d'un organe lésé associé.

Examens d'imagerie

Le scanner a une mauvaise sensibilité pour détecter l'extravasation d'urine à la phase initiale [78]. Le diagnostic est au mieux confirmé par une urétéropyélographie rétrograde [79].

Classification

Comme pour les traumatismes rénaux, c'est la classification de l'American Association for the Surgery of Trauma (AAST), établie en 1992, qui fait référence [80] (Tableau 3).

Elle a été validée par une série récente montrant une association entre le grade lésionnel, le nombre de lésions associées, la complexité de la réparation et la mortalité [81].

Prise en charge thérapeutique

Les traumatismes mineurs (grade I et II) sont traités par un simple drainage par endoprothèse urétérale.

Tableau 3.
Classification américaine : American Association for the Surgery of Trauma Ureter Injury Scale [80].

Grade 1	Hématome pariétal seul
Grade 2	Lacération de moins de 50 % de la circonférence
Grade 3	Lacération de plus de 50 % de la circonférence
Grade 4	Rupture complète avec moins de 2 cm de dévascularisation
Grade 5	Rupture complète avec plus de 2 cm de dévascularisation

Les traumatismes majeurs (grade III, IV et V) nécessitent une reconstruction chirurgicale précoce ou différée. Le geste dépend du site et de l'étendue de la lésion :

- tiers supérieur : anastomose calico-urétérale, anastomose pyélo-urétérale en cas de plaie pyélique associée à un syndrome de la jonction pyélo-urétérale ;
- deux tiers supérieurs : anastomose urétéro-urétérale termino-terminale, anastomose urétéro-urétérale terminolatérale sur l'uretère controlatéral, lambeau de Boari ;
- tiers inférieur : réimplantation directe ou dans une vessie psoïque.

En cas de lésion multiétagée ou étendue, on peut avoir recours à l'interposition d'une anse iléale ou à une autotransplantation [77].

Points essentiels

- L'examen diagnostique de référence dans l'exploration des traumatismes du rein est le scanner abdominal avec injection. Il doit être réalisé en cas d'hématurie macroscopique, de PAS inférieure à 90 mmHg, de suspicion de lésion intra-abdominale et de trauma avec décélération importante.
- L'hématurie microscopique isolée ne nécessite pas de scanner.
- La classification de référence est la classification de l'American Association for the Surgery of Trauma qui divise les traumatismes rénaux en cinq grades de gravité croissante.
- Le traitement des traumatismes rénaux est, dans la majorité des cas, conservateur.
- Il y a trois indications absolues à une exploration chirurgicale d'emblée :
  - avulsion ou lacération du pédicule ;
  - instabilité hémodynamique en rapport avec un saignement rénal ;
  - présence de lésions associées requérant une exploration chirurgicale (perforation d'un organe creux, etc.).
- La place de la radiologie interventionnelle est de plus en plus importante.
- Le décubitus strict n'est pas impératif en l'absence de lésion splénique.
- La place du scanner de réévaluation est discutée. Il n'est à envisager qu'en cas de complication ou pour contrôler l'évolution d'une extravasation d'urine.
- Les traumatismes externes de l'uretère (fermés ou pénétrants) sont rares.
- La symptomatologie d'un traumatisme urétéral est souvent fruste (l'hématurie n'est retrouvée que dans 45 % à 50 % des cas) chez des patients généralement polytraumatisés. Le scanner est souvent pris en défaut et le meilleur examen est l'urétéro-pyélographie rétrograde (UPR).

Complications

Ce sont celles de la fistule urinaire et de la sténose urétérale : sepsis, urinome, hydronéphrose, perte de fonction rénale, fistule urétérovaginale, fistule urétérodigestive [77].

Conclusion

Les progrès techniques de ces dernières années ont transformé la prise en charge des traumatismes rénaux et urétéraux en la rendant plus conservatrice.

Les principes de prise en charge restent les mêmes, mais les dernières publications montrent une tendance à la diminution des durées d'immobilisation et d'hospitalisation et à une moindre utilisation des imageries de contrôle.

Les résultats décevants de la chirurgie en urgence et les progrès attendus de la radiologie interventionnelle réduiront sans doute encore, à l'avenir, la place de l'exploration chirurgicale.



Références

[1] Santucci RA, Wessells H, Bartsch G, Descotes J, Heyns CF, McAninch JW, et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. *BJU Int* 2004;**93**:937–54.

[2] Noor MA, Ather MH. Difference in the outcome of patients managed with isolated renal injury and co-existent abdominal organ injury. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2003;**15**:29–32.

[3] Paparel P, N'Diaye A, Laumon B. The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43,000 victims. *BJU Int* 2006;**97**:338–41.

[4] Schmidlin FR, Schmid P, Kurtyka T, Iselin CE, Graber P. Force transmission and stress distribution in a computer- simulated model of the kidney: an analysis of the injury mechanisms in renal trauma. *J Trauma* 1996;**40**:791–6.

[5] Shariat SF, Roehrborn CG, Karakiewicz PI. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. *J Trauma* 2007;**62**:933–9.

[6] Bright TC, White K, Peters PC. Significance of hematuria after trauma. *J Urol* 1978;**120**:455–6.

[7] Cass AS. Renovascular injuries from external trauma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Urol Clin North Am* 1989;**16**:213–20.

[8] Bretan Jr PN, McAninch JW, Federle MP, Jeffrey Jr RB. Computerized tomographic staging of renal trauma: 85 consecutive cases. *J Urol* 1986;**136**:561–5.

[9] Peitzman AB, Makaroun MS, Slasky BS, Ritter P. Prospective study of computed tomography in initial management of blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1986;**26**:585–92.

[10] Qin R, Wang P, Qin W. Diagnosis and treatment of renal trauma in 298 patients. *Chin J Traumatol* 2002;**5**:21–3.

[11] Wah TM, Spencer JA. The role of CT in the management of adult urinary tract trauma. *Clin Radiol* 2001;**56**:268–77.

[12] Heyn J, Ladurner R, Ozimek A, Bürklein D, Huber-Wagner SM, Hallfeldt KK, et al. Diagnosis and pre-operative management of multiple injured patients with explorative laparotomy because of blunt abdominal trauma. *Eur J Med Res* 2008;**13**:517–24.

[13] Cass AS, Luxenberg M, Gleich P, Smith CS. Clinical indications for radiographic evaluation of blunt renal trauma. *J Urol* 1986;**136**:370–1.

[14] Miller KS, McAninch JW. Radiographic assessment of renal trauma: our 15-year experience. *J Urol* 1995;**154**(2Pt1):352–5.

[15] Santucci RA, Langenburg SE, Zachareas MJ. Traumatic hematuria in children can be evaluated as in adults. *J Urol* 2004;**171**(2Pt1):822–5.

[16] Morey AF, McAninch JW, Tiller B. Single shot intra operative ivp for evaluation of renal trauma. *J Urol* 1999;**161**:1088–92.

[17] Brandes SB, McAninch JW. Renal trauma: a practical guide to evaluation and management. *Scient World J* 2004;**4**(Suppl. 1):31–40.

[18] Ku JH, Jeon YS, Kim ME, Lee NK, Park YH. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? *Int J Urol* 2001;**8**:261–7.

[19] Dinkel HS, Danuser H, Triller J. Blunt renal trauma: minimally invasive management with microcatheter embolization-experience in nine patients. *Radiology* 2002;**223**:723–30.

[20] Breyer BN, McAninch JW, Elliott SP, Master VA. Minimally invasive endovascular techniques to treat acute renal hemorrhage. *J Urol* 2008;**179**:2248–52.

[21] Sarani B, Powell E, Taddeo J, Carr B, Patel A, Seamon M, et al. Contemporary comparison of surgical and interventional arteriography management of blunt renal injury. *J Vasc Interv Radiol* 2011;**22**:723–30.
[22] Hotaling JM, Sorensen MD, Smith 3rd TG, Rivara FP, Wessells H, Voelzke BB. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. *J Urol* 2011;**185**:1316–20.
[23] Hagiwara A, Sakaki S, Goto H. The role of interventional radiology in the management of blunt renal injury: a practical protocol. *J Trauma* 2001;**51**:526–31.
[24] Brewer Jr ME, Strnad BT, Daley BJ, Currier RP, Klein FA, Kim ED. Percutaneous embolization for the management of grade 5 renal trauma in hemodynamically unstable patients: initial experience. *J Urol* 2009;**181**:1737–41.
[25] van der Vlies CH, Olthof DC, van Delden OM, Ponsen KJ, de la Rosette JJ, de Reijke TM, et al. Management of blunt renal injury in a level 1 trauma centre in view of the European guidelines. *Injury* 2011 Jul 8 [Epub ahead of print].
[26] Chow SJ, Thompson KJ, Hartman JF, Wright ML. A 10-year review of blunt renal artery injuries at an urban level I trauma centre. *Injury* 2009;**40**:844–50.
[27] Mansi MK, Alkhudair WK. Conservative management with percutaneous intervention of major blunt renal injuries. *Am J Emerg Med* 1997;**15**:633–7.
[28] Long JA, Manel A, Penillon S, Badet L, Sessa C, Descotes JL, et al. Traumatic dissection of the renal pedicle. Modalities of management in adults and children. *Prog Urol* 2004;**14**:302–9.
[29] Lopera JE, Suri R, Kroma G, Gadani S, Dolmatch B. Traumatic occlusion and dissection of the main renal artery: endovascular treatment. *J Vasc Interv Radiol* 2011;**22**:1570–4.
[30] Moore EE, Shackford SR, Pachter H. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma* 1989;**29**:1664–6.
[31] Santucci R, McAninch JW, Safir M. Validation of the american association for the surgery of trauma organ injury severity scale for the kidney. *J Trauma* 2001;**50**:195–200.
[32] Kuan JK, Wright JL, Nathens AB, Rivara FP, Wessells H. American Association for the Surgery of Trauma. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale for kidney injuries predicts nephrectomy, dialysis, and death in patients with blunt injury and nephrectomy for penetrating injuries. *J Trauma* 2006;**60**: 351–6.
[33] Tasian GE, Aaronson DS, McAninch JW. Evaluation of renal function after major renal injury: correlation with the American Association for the Surgery of Trauma Injury Scale. *J Urol* 2010;**183**: 196–200.
[34] Chatelain C. Essai de classification des lésions et proposition d'une tactique dans les traumatismes fermés récents du rein. *Ann Urol* 1981;**15**:210–4.
[35] Baker SP, O'Neill B, Haddon Jr W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974;**14**:187–96.
[36] Meng MV, Brandes SB, McAninch JW. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration. *World J Urol* 1999;**17**:71–7.
[37] Hammer CC, Santucci RA. Effect of an institutional policy of nonoperative treatment of grades I to IV renal injuries. *J Urol* 2003;**169**:1751–3.
[38] Elliott SP, Olweny EO, McAninch JW. Renal arterial injuries: a single center analysis of management strategies and outcomes. *J Urol* 2007;**178**:2451–5.
[39] Sangthong B, Demetriades D, Martin M, Salim A, Brown C, Inaba K, et al. Management and hospital outcomes of blunt renal artery injuries: analysis of 517 patients from the National Trauma Data Bank. *J Am Coll Surg* 2006;**203**:612–7.
[40] Bruce LM, Croce MA, Santaniello JM, Miller PR, Lyden SP, Fabian TC. Blunt renal artery injury: incidence, diagnosis, and management. *Am Surg* 2001;**67**:550–4.
[41] Altman AL, Haas C, Dinchman KH, Spirnak JP. Selective nonoperative management of blunt grade 5 renal injury. *J Urol* 2000;**164**:27–30.
[42] Santucci RA, Fisher MB. The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma–a systematic review. *J Trauma* 2005;**59**:493–503.
[43] Cheng DL, Lazan D, Stone N. Conservative treatment of type III renal trauma. *J Trauma* 1994;**36**:491–4.
[44] St Peter SD, Sharp SW, Snyder CL, Sharp RJ, Andrews WS, Murphy JP, et al. Prospective validation of an abbreviated bedrest protocol in the management of blunt spleen and liver injury in children. *J Pediatr Surg* 2011;**46**:173–7.
[45] London JA, Parry L, Galante J, Battistella F. Safety of early mobilization of patients with blunt solid organ injuries. *Arch Surg* 2008;**143**:972–6.
[46] Teasell R, Dittmer DK. Complications of immobilization and bed rest, part 2: other complications. *Can Fam Physician* 1993;**39**:1440–2 [1445–6].
[47] Shirazi M, Sefidbakht S, Jahanabadi Z, Asadolahpour A, Afrasiabi MA. Is early reimaging CT scan necessary in patients with grades III and IV renal trauma under conservative treatment? *J Trauma* 2010;**68**:9–12.
[48] Blankenship JC, Gavant ML, Cox CE, Chauhand RD, Gingrich JR. Importance of delayed imaging for blunt renal trauma. *World J Surg* 2001;**25**:1561–4.
[49] Bukur M, Inaba K, Barmparas G, Paquet C, Best C, Lam L, et al. Routine follow-up imaging of kidney injuries may not be justified. *J Trauma* 2011;**70**:1229–33.
[50] Davis P, Bultitude MF, Koukounaras J, Royce PL, Corcoran NM. Assessing the usefulness of delayed imaging in routine followup for renal trauma. *J Urol* 2010;**184**:973–7.
[51] Malcolm JB, Derweesh IH, Mehrazin R, DiBlasio CJ, Vance DD, Joshi S, et al. Nonoperative management of blunt renal trauma: is routine early follow-up imaging necessary? *BMC Urol* 2008;**8**:11.
[52] Alsikafi NF, McAninch JW, Elliott SP, Garcia M. Nonoperative management outcomes of isolated urinary extravasation following renal lacerations due to external trauma. *J Urol* 2006;**176**(6 Pt1): 2494–7.
[53] McAninch JW, Carroll PR, Klosterman PW. Renal reconstruction after injury. *J Urol* 1991;**145**:932–7.
[54] Eeg KR, Khoury AE, Halachmi S, Braga LH, Farhat WA, Bägli DJ, et al. Single center experience with application of the ALARA concept to serial imaging studies after blunt renal trauma in children–is ultrasound enough? *J Urol* 2009;**181**:1834–40.
[55] Robert M, Drianno N, Muir G, Delbos O, Guiter J. Management of major blunt renal lacerations: surgical or nonoperative approach? *Eur Urol* 1996;**30**:335–9.
[56] Matthews LA, Smith EM, Spirnak JP. Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. *J Urol* 1997;**157**:2056–8.
[57] Husmann DA, Morris JS. Attempted nonoperative management of blunt renal lacerations extending through the corticomedullary junction: the short-term and long-term sequelae. *J Urol* 1990;**143**: 682–4.
[58] Moudouni SM, Patard JJ, Manunta A, Guiraud P, Guille F, Lobel B. A conservative approach to major blunt renal lacerations with urinary extravasation and devitalized renal segments. *BJU Int* 2001;**87**: 290–4.
[59] Ouriel K, Andrus CH, Ricotta JJ, DeWeese JA, Green RM. Acute renal artery occlusion: when is revascularization justified? *J Vasc Surg* 1987;**5**:348–55.
[60] Haas CA, Dinchman KH, Nasrallah PF, Spirnak JP. Traumatic renal artery occlusion: a 15-year review. *J Trauma* 1998;**45**:557–61.
[61] Gonzalez RP, Falimirski M, Holevar MR. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? *J Trauma* 1999;**47**:1039–42.
[62] Carroll PR, Klosterman P, McAninch JW. Early vascular control for renal trauma: a critical review. *J Urol* 1989;**141**:826–9.
[63] Teigen CL, Venbrux AC, Quinlan DM, Jeffs RD. Late massive hematuria as a complication of conservative management of blunt renal trauma in children. *J Urol* 1992;**147**:1333–6.
[64] Lee DG, Lee SJ. Delayed hemorrhage from a pseudoaneurysm after blunt renal trauma. *Int J Urol* 2005;**12**:909–11.
[65] Dobrowolski Z, Kusionowicz J, Drewniak T. Renal and ureteric trauma: diagnosis and management in Poland. *BJU Int* 2002;**89**:748–51.
[66] Monstrey SJ, Beerthuizen GI, vander Werken C. Renal trauma and hypertension. *J Trauma* 1989;**29**:65–70.
[67] Chedid A, Le Coz S, Rossignol P, Bobrie G, Herpin D, Plouin PF. Blunt renal trauma-induced hypertension: prevalence, presentation, and outcome. *Am J Hypertens* 2006;**19**:500–4.
[68] Keller MS, Eric Coln C, Garza JJ, Sartorelli KH, Christine Green M, Weber TR. Functional outcome of nonoperatively managed renal injuries in children. *J Trauma* 2004;**57**:108–10.
[69] Darcq C, Guy L, Garcier JM, Boyer L, Boiteux JP. Post-traumatic secondary arteriovenous fistulae of the kidney and their embolization. Report of 3 cases. *Prog Urol* 2002;**12**:21–6.
[70] Lee RS, Porter JR. Traumatic renal artery pseudoaneurysm: diagnosis and management techniques. *J Trauma* 2003;**55**:972–8.
[71] Brown SL, Elder JS, Spirnak JP. Are pediatric patients more susceptible to major renal injury from blunt trauma? A comparative study. *J Urol* 1998;**160**:138–40.

[72] Quinlan DM, Gearhart JP. Blunt renal trauma in childhood. Features indicating severe injury. *Br J Urol* 1990;**66**:526–31.
[73] Fraser JD, Aguayo P, Ostlie DJ, St Peter SD. Review of the evidence on the management of blunt renal trauma in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 2009;**25**:125–32.
[74] Ahmed S, Batiuk TD. Broken kidney: traumatic fracture of a renal allograft. *Am J Kidney Dis* 2001;**37**:E33.
[75] Schmidlin FR, Iselin CE, Naimi A, Rohner S, Borst F, Farshad M, et al. The higher injury risk of abnormal kidneys in blunt renal trauma. *Scand J Urol Nephrol* 1998;**32**:388–92.
[76] Siram SM, Gerald SZ, Greene WR, Hughes K, Oyetunji TA, Chrouser K, et al. Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. *Am J Surg* 2010;**199**:566–70.
[77] Pereira BM, Ogilvie MP, Gomez-Rodriguez JC, Ryan ML, Peña D, Marttos AC, et al. A review of ureteral injuries after external trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;**18**:6.
[78] Kawashima A, Sandler CM, Corriere Jr JN, Rodgers BM, Goldman SM. Ureteropelvic junction injuries secondary to blunt abdominal trauma. *Radiology* 1997;**205**:487–92.
[79] Elliott SP, McAninch JW. Ureteral injuries from external violence: the 25-year experience at San Francisco General Hospital. *J Urol* 2003;**170**(4Pt1):1213–6.
[80] Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, McAninch JW, Champion HR, Gennarelli TA, et al. Organ injury scaling. III: Chest wall, abdominal vascular, ureter, bladder, and urethra. *J Trauma* 1992;**33**:337–9.
[81] Best CD, Petrone P, Buscarini M, Demiray S, Kuncir E, Kimbrell B, et al. Traumatic ureteral injuries: a single institution experience validating the American Association for the Surgery of Trauma-Organ Injury Scale grading scale. *J Urol* 2005;**173**:1202–5.

Pour en savoir plus

Arvieux C, Létoublon C. Laparotomie écourtée pour traitement des traumatismes abdominaux sévères : principes de technique et de tactique chirurgicales. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-095, 2005.
Cabrera Castillo PM, Martínez-Piñeiro L, Álvarez Maestro M, De la Peña JJ. Évaluation et traitement des plaies pénétrantes du rein. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-159-A-11, 2006.
Culty T, Lebret T, Botto H. Lésions opératoires de l'uretère. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-160-A-10, 2008.
Djakovic N, Plas E, Martínez-Piñeiro L, Lynch T, Mor Y, Santucci RA, et al. Guidelines on Urological Trauma. European Association of Urology, 2009.
Fournier R, Desgrandchamps F. Réparation chirurgicale des lésions de l'uretère. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Urologie, 41-125, 1999.
Muller L, Bénézet JF, de La Coussaye JE, Navarro F, Eledjam JJ. Contusions abdominales graves : stratégie diagnostique et thérapeutique. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-725-C-10, 2003.
Santucci RA, Doumanian LR. *Upper urinary tract trauma*, Campbell-Walsh Urology, Philadelphia: WB Saunders; 2000.
Uriot C, Hoa D, Leguen V, Lesnik A, Lopez EM, Pujol J, et al. Traumatismes du rein et de l'uretère. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale : génito-urinaire - gynéco-obstétricale - mammaire, 34-360-A-10, 2005.
Vivien B, Langeron O, Riou B. Prise en charge du polytraumatisé au cours des vingt-quatre premières heures. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-réanimation, 36-725-C-50, 2004.

B. Peyronnet.
R. Mathieu.
J.-P. Couapel.
G. Verhoest.
K. Bensalah (karim.bensalah@yahoo.fr).
Service d'urologie et de transplantation rénale, CHU Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35000 Rennes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Peyronnet B, Mathieu R, Couapel JP, Verhoest G, Bensalah K. Traumatismes fermés du rein et de l'uretère. EMC - Urologie 2012;5(4):1-10 [Article 18-159-A-10].



Évaluation et traitement des traumatismes pénétrants du rein

J.-A. Long

La violence urbaine et les théâtres de guerre sont pourvoyeurs de plaies de l'abdomen. La diversité des agents vulnérants explique des gravités différentes. Les plaies du rein présentent un pronostic plus sombre que les traumatismes fermés. La classification de l'American Association for the Surgery of the Trauma (AAST) est pourtant commune. Les plaies du rein sont majoritairement de haut grade surtout celles par arme à feu. Toute plaie antérieure de l'abdomen est suspecte de lésions abdominales graves amenant dans la majorité des cas à une exploration chirurgicale. Les plaies du flanc entraînent des lésions moins sévères et pouvant être isolées sur le rein. La prise en charge par un traitement non opératoire est la règle sous condition d'avoir une imagerie permettant de faire le bilan lésionnel et ne pas passer à côté de lésions vitales à réparer. Le scanner est la base de l'évaluation initiale et de surveillance. L'embolisation endovasculaire permet de traiter les saignements initiaux et secondaires. La chirurgie s'impose pour un choc incontrôlable, la réparation de l'uretère et du pyélon.

Mots-clés : Traumatisme du rein ; Traumatisme pénétrant ; Traumatologie ; Plaie

Plan

Introduction

La gestion des traumatismes pénétrants du rein évolue avec l'amélioration de l'imagerie et l'expérience accumulée des traumatismes fermés qui sont plus fréquents. La prise en charge est actuellement basée sur une littérature faite de séries rétrospectives avec de faibles niveaux de preuve. Des consensus de sociétés savantes permettent de tirer tout de même des grandes lignes directrices qui doivent être adaptées au centre de prise en charge et au plateau technique. Le transfert dans des centres équipés de radiologie interventionnelle et d'équipes pluridisciplinaires permet de bénéficier des méthodes les plus récentes de prise en charge.

La prise en charge évolue vers un traitement conservateur et non opératoire à condition d'une surveillance rapprochée.

Épidémiologie

Incidence et démographie

L'incidence des traumatismes du rein est de 4,9 pour 100 000 personnes [1]. L'estimation du nombre de cas de lésions pénétrantes se heurte à la variabilité régionale. Dans le monde, les mécanismes sont surtout dépendants de la stabilité du pays et de la criminalité. Comme pour les lésions traumatiques fermées, l'âge moyen se situe aux alentours de 20–30 ans et 70–80 % des plaies du rein surviennent chez des sujets âgés de moins de 45 ans. Elles sont retrouvées majoritairement chez les hommes. Il est intéressant de constater que la prévalence masculine des traumatismes du rein reste présente même si les études sont ajustées au mécanisme, à l'âge et au score de gravité [2].

Parmi les différentes études traumatologiques rénales, la proportion déclarée d'un mécanisme pénétrant était de 4,6 à 87 % [1]. Ces grandes variations résultent des différences dans le recensement, des zones géographiques et des facteurs aiguillant le traumatisé vers des centres de traumatologie. En Afrique du Sud, la moitié des traumatismes sont pénétrants. Parmi les patients admis pour lésions pénétrantes abdominales, un traumatisme rénal a été retrouvé chez 4 à 8 % d'entre eux. Dans l'ensemble, 18,4 % des traumatismes rénaux recensés dans les *trauma centers* américains ont été causés par un mécanisme pénétrant dans une étude de 6231 traumatismes du rein [2].

La mortalité des plaies du rein va de 0,5 à 9,4 % [3, 4].

En France, la proportion de traumatismes pénétrants n'excède pas 2 % [5].

Mécanismes

La probabilité d'une atteinte rénale est plus élevée dans un traumatisme abdominal avec arme à feu que par arme blanche. Parmi les soldats sur le champ de bataille, les blessures urologiques abdominales deviennent moins fréquentes du fait du gilet pare-balles.

Volume 10 > n°1 > janvier 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)63966-3

Au cours de la guerre du Vietnam, 32 % des blessures urologiques impliquaient le rein [6]. L'utilisation de gilets pare-balles au cours de la guerre du Golfe a occasionné une modification de la traumatologie urologique au détriment de la sphère génito-urinaire pelvienne (17 % d'atteinte rénale versus 83 % d'atteinte pelvienne et des organes génitaux) [6–8].

Les blessures par balle peuvent être causées par un projectile à basse ou à haute vitesse qui provoque une lésion tissulaire directe ainsi qu'un effet de souffle aux tissus adjacents. Il existe une cavité permanente liée à la balle ainsi qu'un cône de lésions tissulaires autour du projectile. En outre, si la balle s'incline le long de son axe longitudinal par rapport à sa trajectoire, une zone de tissu plus large est endommagée (Fig. 1) [9].

Les plaies par balle à faible vitesse sont similaires à celles d'un coup de couteau. Les plaies par arme à feu à grande vitesse sont considérées comme contaminées, car elles amènent des vêtements ou d'autres matières étrangères à partir du site d'entrée [10]. Cela suggère que ces patients doivent être traités de manière prophylactique avec des antibiotiques.

Les plaies à travers la paroi antérieure de l'abdomen sont plus susceptibles d'entraîner des lésions vitales et de provoquer un traumatisme rénal de haut grade (plaies du hile), à l'inverse des blessures du flanc plus susceptibles d'atteindre des structures rénales périphériques et non vitales telles que le parenchyme. Elles sont plus candidates à un traitement non opératoire.

Classification des lésions rénales pénétrantes

La classification précise et reproductible de la gravité des blessures est essentielle pour effectuer des recommandations de prise en charge. L'Association américaine pour la chirurgie des traumatismes (American Association for the Surgery of the Trauma [AAST]) a développé une échelle de gravité des blessures pour chacun des 32 organes. L'échelle de gravité pour le rein proposée en 1989 a supplanté les autres systèmes (Fig. 2) [11].

Il s'agit de la même classification que celle utilisée pour les traumatismes fermés. Elle comprend les lésions mineures de grade 1 à 3, uniquement parenchymateuses et les lésions majeures de grade 4 et 5 (haut grade) correspondant à des lésions vasculaires et urinaires.

Les plaies du hile sont des lésions de grade 5. Du fait du caractère pénétrant, les plaies du rein entraînent plus fréquemment des lésions majeures. La classification AAST est un facteur prédictif du de néphrectomie [12, 13].

Bilan lésionnel

Évaluation clinique

L'état hémodynamique est à relever en priorité. Chez le patient stable, les données spécifiques peuvent être recueillies :

- collecter les urines (hématurie macroscopique) ;
- rechercher les lésions associées ;
- déterminer les points d'entrée et de sortie (Fig. 3).

La bandelette urinaire a peu d'intérêt.

Il n'y a pas de relation absolue entre la présence, l'absence ou le degré d'hématurie et la gravité du traumatisme rénal. L'hématurie est fréquemment transitoire ou peut être absente [14].

Évaluation paraclinique

Indications

La biologie est axée sur la recherche de pertes sanguines et l'évaluation de la crase sanguine.

La mise en œuvre des explorations radiologiques est effectuée si le traumatisé est transportable sur une table de scanner et d'angiographie. L'objectif principal de l'imagerie est de différencier les blessures nécessitant une prise en charge interventionnelle urgente (chirurgie, embolisation) de celles qui peuvent bénéficier d'une surveillance ou d'un traitement différé (endo-urologie,

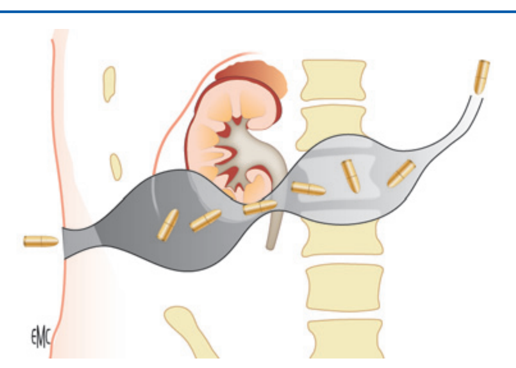


Figure 1. Représentation schématique des dommages tissulaires liés à une plaie par balle de haute vitesse.



Figure 3. Plaie par balle de haute vélocité dans le flanc gauche. Traumatisme pénétrant de grade 4 isolé.

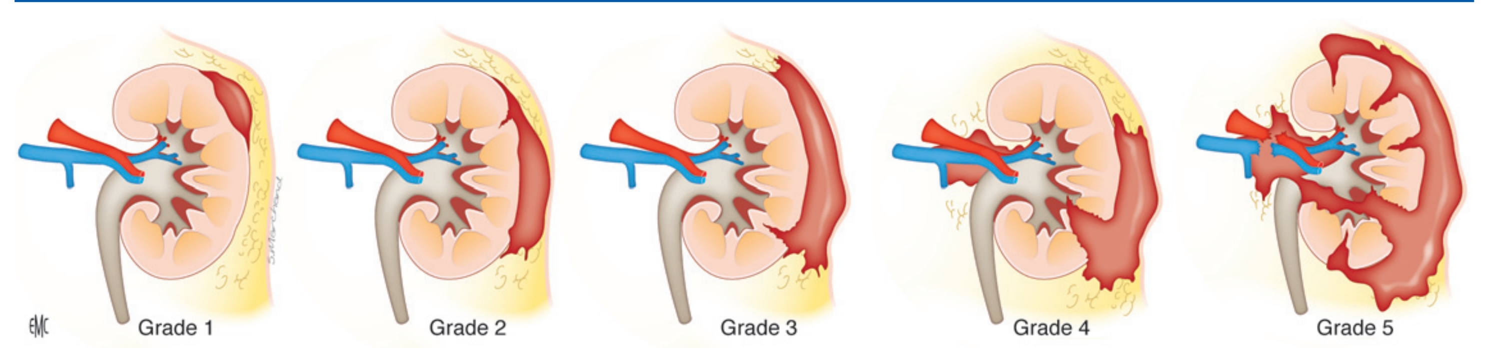


Figure 2. Classification de l'American Association for Surgery of the Trauma (AAST). Grade I : contusion rénale, hématurie sans lésion rénale visible sur un bilan radiologique. Hématome capsulaire non expansif sans atteinte du parenchyme. Hématome périrénal limité. Grade II : lésion du cortex rénal inférieure à 1 cm sans extravasation urinaire. Grade III : lésion du cortex rénal supérieure à 1 cm de profondeur sans atteinte de la voie excrétrice et sans extravasation urinaire. Grade IV : lésion rénale touchant le système collecteur, identifiée par une extravasation d'urine sur le bilan radiologique. Atteinte des branches veineuses ou artérielles de l'artère rénale entraînant une dévascularisation et un infarcissement de segment du parenchyme rénal. Grade V : situations où le risque vital est en jeu en raison de l'importance du traumatisme rénal : thrombose de l'artère rénale ; avulsion du pédicule rénal ; rein détruit.

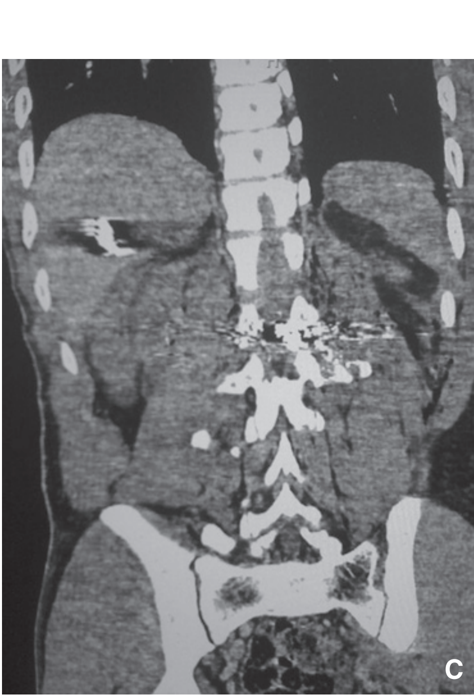




Figure 4. Plaie par arme de guerre du rein gauche et vertébromédullaire (patient tétraplégique) (reproduit avec l'aimable autorisation du docteur Desfemmes).

chirurgie). L'imagerie initiale doit être ajustée à la stabilité du patient et est modifiée lorsqu'une intervention chirurgicale immédiate est nécessaire en raison d'un saignement et d'un choc.

La tendance actuelle est de considérer que l'embolisation peut être réalisée même chez des patients instables [15].

Le développement de salles hybrides pourra aider à la prise en charge multidisciplinaire de ces patients sans leur mobilisation.

L'examen indispensable dans l'évaluation d'un traumatisme rénal est le scanner.

Tomodensitométrie

Il permet de réaliser le bilan lésionnel abdominal et thoracique en recherchant une plaie d'un autre organe. Le trajet lésionnel peut être reconstruit (Fig. 4).

Il doit comporter une injection de produit de contraste permettant de réaliser des temps artériels, parenchymateux, veineux et urinaires.

Une hélice artérioveineuse est nécessaire pour détecter une extravasation artérielle, qui peut être diagnostiquée tôt après l'injection de produit de contraste. Une plaie de la voie excrétrice peut être méconnue de sorte qu'un temps tardif 10–20 minutes après l'injection est recommandé [16]. Le protocole utilisé dans de nombreux *trauma centers*, basé sur des opinions d'experts est la suivante : scanner hélicoïdal du bassin et de l'abdomen, avec une phase artérielle et/ou une phase veineuse portale du diaphragme aux ischions, puis à 10 minutes après l'injection [17].

Urographie intraveineuse peropératoire

Elle permet essentiellement de suspecter une lésion pédiculaire en cas de rein muet et de vérifier la présence et l'intégrité d'un

rein controlatéral. Elle consiste à réaliser une injection d'un bolus rapide de produit de contraste (2 ml/kg). Un seul cliché radiographique abdominal brut obtenu 10 minutes après l'injection peut détecter une excrétion urinaire retardée ou une extravasation [18].

Toutefois, cette méthode est de faible utilité au cours d'une exploration qui nécessite lorsqu'elle est pratiquée en urgence la plus faible durée possible *(damage control)*. Les progrès de la réanimation font que peu de malades instables ne peuvent pas avoir d'imagerie préopératoire.

Échographie

L'échographie peut, dans des mains expérimentées, fournir des informations importantes sur un traumatisme rénal, mais, dans la plupart des cas, la résolution est inférieure au scanner et des lésions graves peuvent être méconnues [19]. Dans certains centres, l'échographie est couramment utilisée au déchocage, car elle est rapide et non invasive. Cependant, l'absence de temps excréteur la rend peu utile que ce soit dans la prise en charge initiale ou la surveillance.

Autres moyens d'imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'a pas d'indication en urgence, mais peut être utilisée dans le suivi chez un patient en insuffisance rénale.

L'artériographie n'a plus de rôle diagnostique, mais est réalisée pour guider l'embolisation.

L'urographie intraveineuse n'est pas utile.

■ Traitements

L'exploration immédiate de tous les patients présentant une plaie du rein a été recommandée par certains [20]. Cependant, plusieurs études ont montré que, chez ces patients, une surveillance et des approches mini-invasives peuvent être mises en œuvre en toute sécurité chez des patients hémodynamiquement stables [21].

Hémorragie

Choc hémorragique

L'indication absolue pour une exploration rénale est une hémorragie gravissime persistante.

La situation doit être adaptée à chaque centre et au plateau technique. Si une prise en charge dans un centre permettant une prise en charge multidisciplinaire est préférable, la stabilisation de l'hémorragie doit prendre le pas sur le transfert immédiat.

Les atteintes rénales dans le cadre d'un traumatisme pénétrant ne sont pas forcément les plus menaçantes, et une laparotomie d'hémostase pour des lésions associées peut être une priorité.

Le principe en cas de catastrophe hémorragique est une laparotomie écourtée *(damage control)* ne cherchant pas à réparer toutes les lésions mais à réaliser l'hémostase par tamponnement, une viscérostase sans rétablissement de continuité suivie d'un transfert en réanimation [22].

Un traumatisme du rein chez un patient instable relève d'une néphrectomie totale.

La mise en place d'un ballon d'occlusion aortique par un introducteur fémoral pour contrôle transitoire de l'hémorragie avant laparotomie a été décrit [23].

En dehors de ces situations, sous condition d'un strict monitoring et une disponibilité d'une salle d'angiographie avec un radiologue interventionnel expérimenté, l'embolisation radio-interventionnelle est une manière d'envisager un traitement conservateur non chirurgical [15].

Elle est possible même en cas d'instabilité hémodynamique [24].

Plusieurs embolisations sont possibles, en phase hémorragique initiale, en cas de reprise hémorragique ou dans la gestion des pseudo-anévrismes postopératoires. En cas d'échec ou en l'absence de plateau technique, une prise en charge chirurgicale en urgence s'impose.



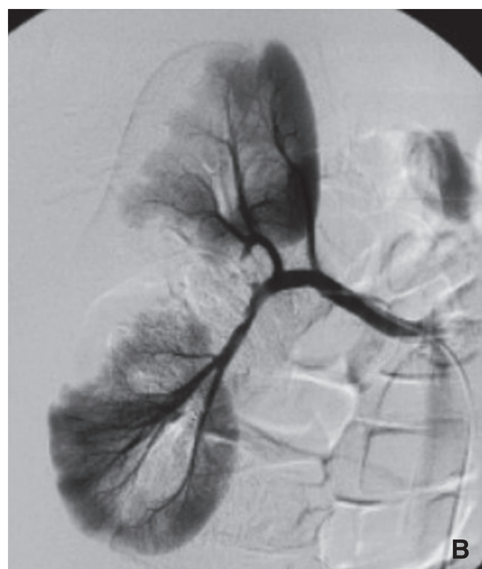


Figure 5. Embolisation supraséléctive d'un saignement rénal.

Cette attitude permet d'augmenter la proportion de traitements conservateurs, toutefois la perte de fonction rénale après embolisation n'a jamais été étudiée.

Hématome rétropéritonéal

Le traitement d'un hématome rétropéritonéal non pulsatile au moment d'une laparotomie d'urgence est controversé.

En dehors d'une exploration chirurgicale pour une autre lésion, la présence d'un hématome rétropéritonéal n'est pas forcément une indication chirurgicale [21].

En général, si l'exploration est choisie, et qu'aucune imagerie n'a pu être faite avant, l'hématome rétropéritonéal devrait être ouvert et les lésions réparées [17]. Les indications classiques d'un abord d'un hématome rétropéritonéal sont : son caractère pulsatile, son augmentation de taille au cours de la laparotomie, un patient instable sans autre cause hémorragique.

Si la décision est prise de ne pas explorer le rein malgré un hématome rétropéritonéal, une imagerie postopératoire (tomodensitométrie [TDM]) est obligatoire.

Extravasation artérielle non symptomatique

La découverte sur le scanner d'une plaie artérielle non symptomatique se voit plus fréquemment dans les traumatismes fermés. Compte tenu du potentiel hémorragique, une embolisation prophylactique est préférable (Fig. 5).

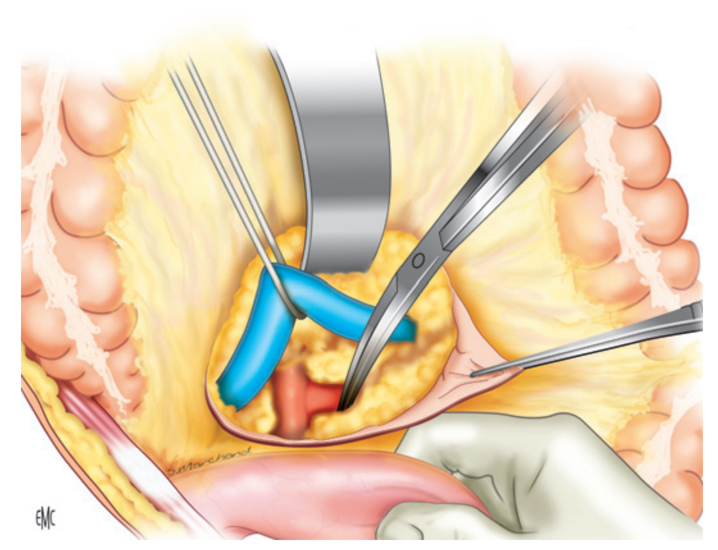


Figure 6. Abord du carrefour aortique au bord gauche du quatrième duodénum.

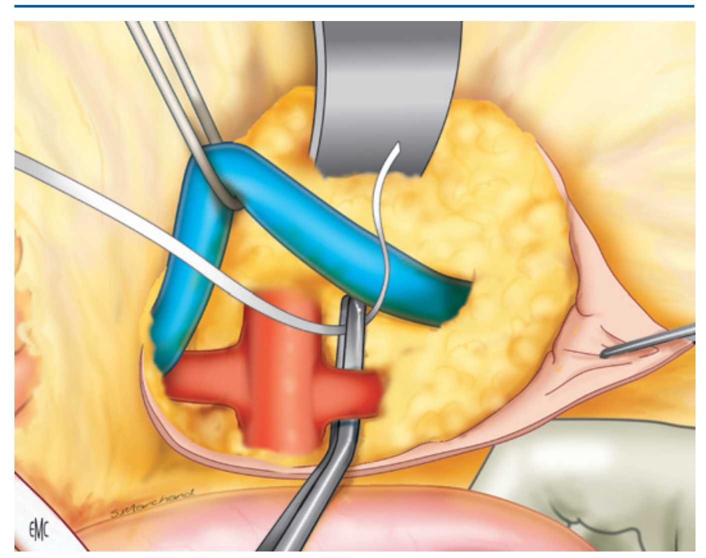


Figure 7. Contrôle de l'artère rénale gauche.

Extravasation urinaire

L'extravasation urinaire (ne résultant pas d'une lésion urétérale ou pyélique) seule n'est pas une indication absolue d'exploration chirurgicale, car elle se résout spontanément dans 80 % des cas [5]. Une intervention (habituellement endoscopique) est nécessaire uniquement lorsque la fuite est persistante avec développement d'un urinome ou lorsqu'une évolution septique apparaît.

La surveillance tomodensitométrique est indispensable pour guider la prise en charge en fonction de l'évolution.

Une évolution septique se traite par dérivation urinaire par sonde JJ ou sonde urétérale et drainage de l'urohématome.

Une importante extravasation peut représenter une indication à une renorraphie ou une néphrectomie partielle qui sont à préférer à une néphrectomie totale. Les plaies par balles du rein présentent un risque accru de complications tardives en raison des importantes lésions tissulaires de l'effet de souffle temporaire du projectile dépassant la cavité permanente, en particulier dans le cas de balles à haute vitesse ou de fusils de chasse de courte portée. Ainsi les indications de réparation chirurgicale sont plus larges que pour les plaies par arme blanche [9].

Les plaies urétérales et du pyélon sont des indications de réparation chirurgicale une fois le patient stabilisé.

■ Exploration chirurgicale

Que ce soit à l'admission ou pour évolution défavorable dans le cours de la surveillance, la chirurgie est effectuée par voie transpéritonéale par laparotomie médiane.

Contrôle vasculaire

Le contrôle vasculaire précoce prôné par McAninch a pour objectif d'aborder le pédicule rénal en incisant le péritoine au contact de l'aorte (Fig. 6).

Le côlon transverse est récliné vers le haut, les anses grêles et la racine du mésentère vers la droite, la face antérieure de l'aorte est retrouvée sur le bord gauche du quatrième duodénum. La veine mésentérique inférieure peut être liée. La veine rénale gauche est réclinée pour retrouver le carrefour rénal (Fig. 7, 8). Si la publication princeps montre que cette technique permet de réduire de 56 à 18 % [25] la fréquence de néphrectomies totales, le temps d'exécution de la technique peut dangereusement allonger la durée opératoire [26]. L'hématome rétropéritonéal gênant la procédure, il est conseillé d'ouvrir le fascia de Gerota directement, sans contrôle préalable, si l'hématome dépasse la ligne médiane. Le clampage est alors effectué au doigt [27].

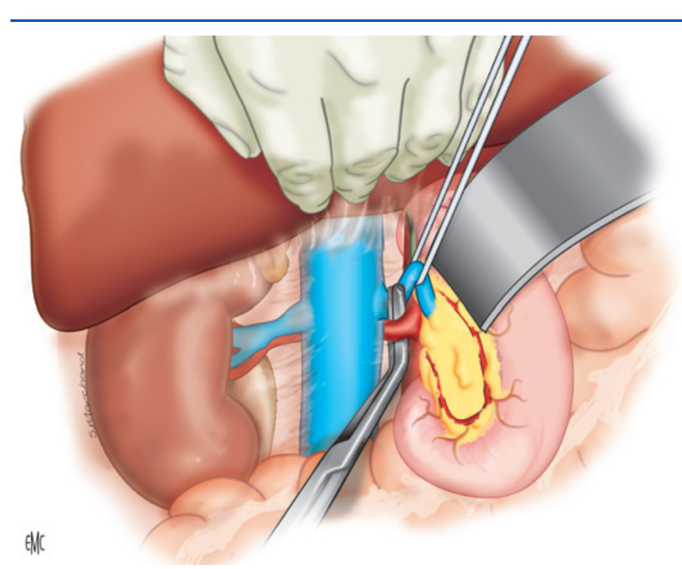


Figure 8. Abord de l'artère rénale droite.

Reconstruction

Une tentative de réparation rénale par renorrhaphie ou néphrectomie partielle exige une exposition complète du rein traumatisé, permettant un débridement des tissus dévitalisés et contus.

Les saignements sont aveuglés par des ligatures résorbables par des points en X de PDS 4/0.

Les lésions urinaires sont suturées de la même manière.

Une injection de bleu de méthylène est réalisée par un cathéter mis en place dans le pyélon.

Les dévascularisations d'un pôle sont traités par néphrectomie polaire.

Une épiplooplastie par un lambeau pédiculé d'épiploon peut être utile en particulier en cas de lésions associées pancréatiques ou coliques [28, 29].

Néphrectomie

Le taux de néphrectomie immédiate varie considérablement selon le type et la gravité du traumatisme. Il peut atteindre 100 % chez les patients instables. Chez les patients blessés par des armes à haute vélocité, il existe un taux plus élevé de néphrectomie.

Elle devient nécessaire en particulier en présence de lésions vasculaires surtout artérielles. Toute tentative de revascularisation s'avérerait inutile et surtout dangereuse chez des patients à risque hémorragique.

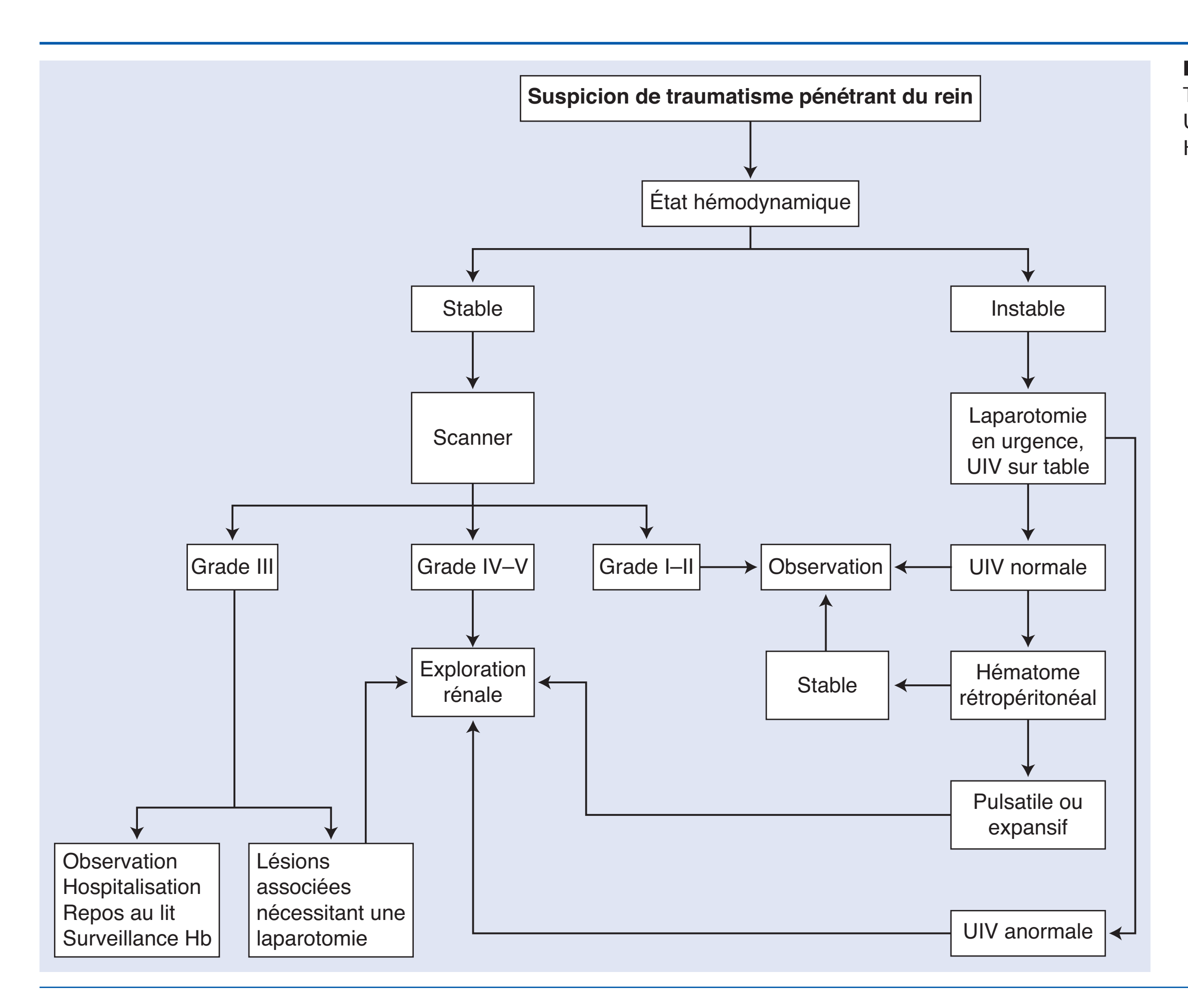


Figure 9. Arbre décisionnel. Traumatisme pénétrant du rein. UIV : urographie intraveineuse ; Hb : hémoglobine.

La présence de lésions irréparables, véritable éclatement du rein, confirmées en peropératoire par la présence d'un volumineux hématome pulsatile conduit à un geste de néphrectomie.

La néphrectomie est réalisée majoritairement dans un but d'hémostase.

■ Surveillance

La tendance étant le traitement conservateur, les recommandations des traumatismes fermés, plus étudiés, peuvent s'appliquer aux traumatismes du rein pénétrants. La réévaluation radiographique est recommandée devant des lésions sévères lorsqu'une attitude conservatrice est décidée. Le but de l'imagerie de surveillance est d'identifier les patients présentant une aggravation de l'extravasation urinaire, une hémorragie persistante et détecter des complications plus rares comme un pseudo-anévrisme [21].

Le premier scanner de réévaluation est recommandé 36–48 heures après le premier ou dans les cas où le patient présente une fièvre inexpliquée, des douleurs du flanc ou un saignement urinaire ou abdominal.

La fonction rénale à long terme est mieux appréciée par scintigraphie [30].

Le repos au lit jusqu'à disparition de l'hématurie est recommandé [17].

Le scanner à un mois permet d'apprécier la morphologie du rein traumatisé.

■ Gestion des complications

Urinome et évolution vers l'abcès

L'extravasation urinaire associée à des lacérations rénales majeures disparaissent spontanément chez 80–90 % des patients, et donc de nombreux cas peuvent être gérés de manière non opératoire.

L'évolution vers l'abcès périrénal est favorisée par l'importance des fragments dévascularisés, des plaies d'organes avoisinants comme des plaies digestives ou pancréatiques. Si l'urinome est souvent asymptomatique, il peut donner lieu à une masse palpable, un iléus réflexe ou une fébricule. L'évolution vers l'abcès est marquée par une fièvre marquée et des signes septiques. L'urinome progressant sur l'imagerie de contrôle peut être traité par voie endoscopique par dérivation par une sonde urétérale.

Cette attitude se justifie particulièrement en présence d'un caillotage urétéral et de douleurs de colique néphrétique.

L'abcédation nécessite en première intention une antibiothérapie à large spectre, une dérivation endoscopique par sonde JJ et un drainage percutané ou chirurgical de l'abcès.

Une évolution défavorable fait l'objet d'une néphrectomie [5].

Hémorragie secondaire

L'hémorragie secondaire retardée est une complication fréquente des plaies du rein, en particulier celles par coups de couteau. L'intervalle entre le traumatisme et l'hémorragie varie de deux à 36 jours. Il est le plus souvent lié à une fistule artérioveineuse (FAV) ou un pseudo-anévrisme. Il s'agit d'une branche artère lacérée dont le saignement était contenu dans le rétropéritoine par un tamponnement par l'hématome. Celui-ci disparaissant, la branche artérielle resaigne. Elle peut se drainer dans une veine ou la voie excrétrice. Il peut en résulter une perte de sang rapide et sévère, avec hématurie et caillotage. Cela survient dans 13 à 25 % des cas de traumatismes majeurs traités de manière non opératoire.

Le traitement est l'embolisation [21].

■ Conclusion

La gestion du traumatisme rénal pénétrant s'est beaucoup modifiée depuis plusieurs dizaines d'années en raison de la prise en charge multidisciplinaire permettant l'amélioration de la

réanimation des patients et le développement de l'angiographie interventionnelle. Des algorithmes de recommandations existent (Fig. 9).

Si l'attitude conventionnelle consiste en un traitement non opératoire, l'existence de complications en particulier hémorragiques doit pousser à intervenir.

> **“ Points essentiels**
>
> - Chirurgie immédiate sur patient instable ne répondant pas à la réanimation
> - Diagnostic : scanner hélicoïdal injecté
> - Classification par AAST (grades I à V)
> - Contrôle du saignement chez un patient stable par embolisation endovasculaire
> - Traitement non opératoire à envisager chez un patient stable
> - Indications chirurgicales :
>   – saignement non contrôlé par embolisation
>   – lésions intra-abdominales associées
>   – complications septiques
>   – urinome progressif après échec de dérivation endoscopique

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Seedat M, Van Niekerk A, Jewkes R, Suffla S, Ratele K. Violence and injuries in South Africa: prioritising an agenda for prevention. *Lancet* 2009;**374**:1011–22.
[2] Wessells H, Suh D, Porter JR, Rivara F, MacKenzie EJ, Jurkovich GJ, et al. Renal injury and operative management in the United States: results of a population-based study. *J Trauma* 2003;**54**:423–30.
[3] Serkin FB, Soderdahl DW, Hernandez J, Patterson M, Blackbourne L, Wade CE. Combat urologic trauma in US military overseas contingency operations. *J Trauma* 2010;**69**(Suppl. 1):S175–8.
[4] Voelzke BB, McAninch JW. Renal gunshot wounds: clinical management and outcome. *J Trauma* 2009;**66**:593–600 [discussion 600–1].
[5] Long J-A, Fiard G, Descotes J-L, Arnoux V, Arvin-Berod A, Terrier N, et al. High-grade renal injury: non-operative management of urinary extravasation and prediction of long-term outcomes. *BJU Int* 2013;**111**(4PtB):E249–55.
[6] Kuvezdic H, Tucak A, Grahovac B. War injuries of the kidney. *Injury* 1996;**27**:557–9.
[7] Thompson IM, Flaherty SF, Morey AF. Battlefield urologic injuries: the Gulf War experience. *J Am Coll Surg* 1998;**187**:139–41.
[8] Hudak SJ, Morey AF, Rozanski TA, Fox CW. Battlefield urogenital injuries: changing patterns during the past century. *Urology* 2005;**65**:1041–6.
[9] Ersay A, Akgün Y. Experience with renal gunshot injuries in a rural setting. *Urology* 1999;**54**:972–5.
[10] Clasper JC, Hill PF, Watkins PE. Contamination of ballistic fractures: an in vitro model. *Injury* 2002;**33**:157–60.
[11] Moore EE, Shackford SR, Pachter HL, McAninch JW, Browner BD, Champion HR, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma* 1989;**29**:1664–6.
[12] Kuan JK, Wright JL, Nathens AB, Rivara FP, Wessells H, American Association for the Surgery of Trauma. American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale for kidney injuries predicts nephrectomy, dialysis, and death in patients with blunt injury and nephrectomy for penetrating injuries. *J Trauma* 2006;**60**:351–6.
[13] Santucci RA, McAninch JW, Safir M, Mario LA, Service S, Segal MR. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney. *J Trauma* 2001;**50**:195–200.
[14] Carlin BI, Resnick MI. Indications and techniques for urologic evaluation of the trauma patient with suspected urologic injury. *Semin Urol* 1995;**13**:9–24.
[15] Hotaling JM, Sorensen MD, Smith TG, Rivara FP, Wessells H, Voelzke BB. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. *J Urol* 2011;**185**:1316–20.
[16] Santucci RA, McAninch JW. Diagnosis and management of renal trauma: past, present, and future. *J Am Coll Surg* 2000;**191**:443–51.
[17] Santucci RA, Wessells H, Bartsch G, Descotes J, Heyns CF, McAninch JW, et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. *BJU Int* 2004;**93**:937–54.
[18] Morey AF, McAninch JW, Tiller BK, Duckett CP, Carroll PR. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. *J Urol* 1999;**161**:1088–92.
[19] McGahan JP, Richards JR, Jones CD, Gerscovich EO. Use of ultrasonography in the patient with acute renal trauma. *J Ultrasound Med* 1999;**18**:207–13 [quiz 215–6].
[20] Corriere JN, McAndrew JD, Benson GS. Intraoperative decision-making in renal trauma surgery. *J Trauma* 1991;**31**:1390–2.
[21] Moolman C, Navsaria PH, Lazarus J, Pontin A, Nicol AJ. Nonoperative management of penetrating kidney injuries: a prospective audit. *J Urol* 2012;**188**:169–73.
[22] Soderdahl DW. The current spectrum of battlefield urological injuries. *J Trauma* 2007;**62**(6 Suppl):S42.
[23] Long J-A, Descotes J-L, Terrier N, Faucheron J-L, Pecher M, Francony G, et al. Endovascular aortic balloon catheter occlusion for severe renal trauma. *Prog Urol* 2004;**14**:394–7 [discussion 397].
[24] Brewer ME, Strnad BT, Daley BJ, Currier RP, Klein FA, Mobley JD, et al. Percutaneous embolization for the management of grade 5 renal trauma in hemodynamically unstable patients: initial experience. *J Urol* 2009;**181**:1737–41.
[25] McAninch JW, Carroll PR. Renal trauma: kidney preservation through improved vascular control-a refined approach. *J Trauma* 1982;**22**:285–90.
[26] Gonzalez RP, Falimirski M, Holevar MR, Evankovich C. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? *J Trauma* 1999;**47**:1039–42 [discussion 1042–4].
[27] Atala A, Miller FB, Richardson JD, Bauer B, Harty J, Amin M. Preliminary vascular control for renal trauma. *Surg Gynecol Obstet* 1991;**172**:386–90.
[28] Rosen MA, McAninch JW. Management of combined renal and pancreatic trauma. *J Urol* 1994;**152**:22–5.
[29] Wessells H, McAninch JW. Effect of colon injury on the management of simultaneous renal trauma. *J Urol* 1996;**155**:1852–6.
[30] Fiard G, Rambeud J-J, Descotes J-L, Boillot B, Terrier N, Thuillier C, et al. Long-term renal function assessment with dimercapto-succinic acid scintigraphy after conservative treatment of major renal trauma. *J Urol* 2012;**187**:1306–9.

J.-A. Long (JALong@chu-grenoble.fr).
Service d'urologie, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Long JA. Évaluation et traitement des traumatismes pénétrants du rein. EMC - Urologie 2017;10(1):1-7 [Article 18-159-A-11].



Lésions opératoires de l'uretère

T. Culty, T. Lebret, H. Botto

Les lésions opératoires de l'uretère se rencontrent principalement au cours de la chirurgie gynécologique et pelvienne. L'incidence des traumatismes iatrogènes de l'uretère a considérablement diminué depuis les années 1960. Une recrudescence de ces traumatismes est observée depuis la fin des années 1980 avec l'essor de l'endo-urologie et de la cœlioscopie. Dans le même temps, la proportion des lésions urétérales causées par la chirurgie urologique a nettement augmenté. Une vigilance accrue est nécessaire pour inverser cette tendance. Les lésions opératoires de l'uretère sont le plus souvent méconnues en peropératoire et concernent dans 80 % des cas l'uretère pelvien. Un diagnostic trop tardif ou des lésions de l'uretère proximal peuvent être à l'origine d'une morbidité très importante pour le patient.

Mots clés : Uretère ; Maladies urétérales ; Complications peropératoires ; Intervention chirurgicale reconstructive ; Transplantation rénale ; Autogreffe

Plan

■ Introduction

Bien que rares, les lésions opératoires de l'uretère sont redoutées. Elles passent souvent inaperçues lors de l'intervention et sont potentiellement graves. Le retard diagnostique peut être à l'origine d'une morbidité importante. Les moyens de prévention et de diagnostic de ces lésions doivent bien être connus de l'urologue, car elles ne sont pas seulement l'apanage de la chirurgie gynécologique ou viscérale et surviennent autant en chirurgie urologique, notamment depuis les développements de la cœlioscopie et de l'endo-urologie. Le traitement est généralement simple lorsqu'il s'agit de lésions urétérales distales, cas le plus fréquent. Lors d'une atteinte plus proximale, le traitement est souvent plus délicat et l'urologue est confronté à des choix thérapeutiques difficiles. Le souhait de vouloir réparer une complication iatrogène de la façon la moins invasive et les implications médico-légales ne doivent pas altérer le jugement de l'urologue dans le choix de la bonne indication.

■ Épidémiologie

Les traumatismes externes de l'uretère sont rares. L'uretère est assez bien protégé des traumatismes du fait de sa mobilité, de sa profondeur et des structures viscérales, conjonctives et musculosquelettiques qui l'entourent [1]. C'est au cours d'une intervention chirurgicale que l'uretère est le plus fréquemment atteint. Noyé dans les tissus conjonctifs rétro- et sous-péritonéaux, de petite taille, l'uretère n'est pas toujours facilement repéré. Une mauvaise connaissance de l'anatomie, des variations anatomiques, une distorsion acquise des rapports anatomiques, des saignements opératoires, l'obésité, des adhérences postopératoires ou tumorales sont autant de facteurs qui peuvent conduire à endommager l'uretère par inadvertance. Plus de 80 % des lésions se situent au niveau de l'uretère pelvien, tandis que l'uretère iliaque est touché dans 13 % des cas et l'uretère lombaire dans 6 % des cas [2-5]. La convergence dans le petit bassin entre l'uretère et les vaisseaux des organes pelviens, et l'absence de plans anatomiques facilement individualisés entre les fascias du pelvis explique que la chirurgie

Tableau 1.
Lésions opératoires de l'uretère en fonction du type de chirurgie calculé à partir de 10 séries de lésions opératoires de l'uretère entre 1967 et 2001.

	Gynécologie	Urologie	Viscéral	Vasculaire	Orthopédie	Total
Higgins (1967) [7]	50 (83 %)	1 (2 %)	8 (13 %)	-	1 (2 %)	60
Gangai (1976) [8]	9 (38 %)	10 (42 %)	3 (13 %)	-	2 (8 %)	24
Flynn (19796) [9]	26 (50 %)	14 (37 %)	8 (15 %)	2	2 (4 %)	52
Dowling (1986) [10]	14 (52 %)	8 (30 %)	3 (11 %)	1	1 (4 %)	27
Witters (1986) [11]	19 (70 %)	2 (7 %)	4 (15 %)	2	-	27
Cormio (1993) [2]	28 (68 %)	8 (20 %)	5 (12 %)	-	-	41
Lask (1995) [12]	36 (82 %)	2 (5 %)	6 (14 %)	-	-	44
Selzman (1996) [4]	56 (34 %)	70 (42 %)	29 (18 %)	10	-	165
Aslan (1999) [13]	17 (77 %)	5 (23 %)	-	-	-	22
Karmouni (2001) [14]	14 (47 %)	6 (20 %)	7 (23 %)	3	-	30
Total	269 (55 %)	126 (26 %)	73 (15 %)	18 (4 %)	6 (1 %)	492

Tableau 2.
Incidence des lésions opératoires de l'uretère après chirurgie gynécologique des principales séries récentes.

	Nombre	Lésions de l'uretère
Nawaz (2007) [17]	5 966	37 (0,62 %)
Bai (2006) [18]	8 824	6 (0,07 %)
Dandolu (2003) [19]	2 681	9 (0,3 %)
Liapis (2000) [20]	5 240	18 (0,34 %)
Yeong (1998) [21]	2 495	8 (0,32 %)
Goodno (1995) [3]	4 665	19 (0,41 %)
Stanhope (1991) [22]	5 379	18 (0,33 %)
Daly (1988) [23]	1 093	16 (1,46 %)
Total	36 343	131 (0,36 %)

Tableau 3.
Incidence des lésions opératoires de l'uretère après hystérectomie des principales series récentes.

	Nombre	Lésions de l'uretère
Nawaz (2007) [17]	4 391	16 (0,36 %)
Kafy (2006) [24]	1 792	1 (0,06 %)
Vakili (2005) [25]	471	8 (1,70 %)
Dorairajan (2004) [26]	5 982	6 (0,10 %)
Dandolu (2003) [19]	1 823	5 (0,27 %)
Carley (2002) [27]	2 429	8 (0,33 %)
Makinen (2001) [28]	10 110	39 (0,39 %)
Lambaudie (2000) [29]	1 604	1 (0,06 %)
Aslan (1999) [13]	2 298	10 (0,44 %)
Harkki-Siren (1998) [30]	62 379	58 (0,09 %)
Goodno (1995) [3]	3 525	15 (0,43 %)
Stanhope (1991) [22]	5 379	15 (0,28 %)
Total	102 183	182 (0,18 %)

pelvienne soit le principal promoteur de lésions opératoires de l'uretère, en particulier chez la femme. Pendant longtemps, la chirurgie gynécologique a été responsable de 75 % des lésions iatrogènes de l'uretère [6]. Avec le développement de l'endo-urologie, la proportion des lésions opératoires de l'uretère causées par des interventions urologiques a augmenté dans les années 1980 [4]. Actuellement, les lésions opératoires de l'uretère sont causées par la chirurgie gynécologique dans un peu plus de 50 % des cas, la chirurgie urologique dans un peu moins de 30 % des cas, la chirurgie viscérale dans 15 % des cas, la chirurgie vasculaire dans 4 % des cas et la chirurgie orthopédique dans 1 % des cas (Tableau 1) [2, 4, 7-14]. L'incidence des lésions opératoires après chirurgie pelvienne est en constante diminution depuis les années 1960 du fait d'une vigilance accrue des chirurgiens et des progrès des techniques opératoires [15]. Cependant, une recrudescence des lésions opératoires de l'uretère a été observée depuis la fin des années 1980, principalement due au développement de la cœlioscopie et de l'urétéroscopie [4, 16]. L'expérience croissante des chirurgiens cœlioscopistes et les progrès considérables réalisés dans le matériel d'endo-urologie semblent être à l'origine d'une nouvelle baisse de l'incidence des lésions opératoires de l'uretère depuis le début des années 2000 [5].

La mesure de l'incidence des lésions de l'uretère varie beaucoup d'une série à l'autre car elle émane le plus souvent de séries rétrospectives étalées sur des périodes importantes ou de grandes études épidémiologiques d'Europe du Nord qui peuvent manquer de précision. Les séries les plus récentes indiquent que l'incidence des lésions urétérales au cours de la chirurgie gynécologique et après hystérectomie est en dessous de 0,5 % (Tableaux 2, 3) [3, 13, 17-30]. Cependant, des études prospectives basées sur la détection de lésions urétérales par la cystoscopie peropératoire après injection de carmin d'indigo (chromocystoscopie) retrouvent un taux de lésions urétérales cinq fois plus élevé par rapport aux séries rétrospectives [31]. L'incidence des lésions urétérales détectées par la chromocystoscopie est mesurée à 1,7 % après hystérectomie [25, 31]. La détection des lésions de l'uretère par chromocystoscopie majore l'incidence de l'atteinte urétérale car elle prend en compte un certain nombre d'obstructions urétérales spontanément réversibles. Cependant, ces études tendent à penser que l'incidence des lésions opératoires de l'uretère est sous-estimée.

Certaines séries permettent de comparer l'incidence des lésions iatrogènes de l'uretère aux lésions vésicales. Ainsi, au cours de la chirurgie gynécologique les lésions vésicales sont deux à trois fois plus fréquentes que les lésions urétérales (Tableau 4) [17, 18, 24-27, 29, 30, 32, 33].

La majorité des lésions opératoires sont unilatérales. Cependant 10 % de lésions bilatérales sont constatées au cours de la chirurgie gynécologique (Tableau 5) [4, 13, 14, 17, 30, 34-40].

“ *Points forts*

80 % des lésions opératoires de l'uretère touchent l'uretère pelvien.
Les lésions opératoires de l'uretère pelvien sont causées par la chirurgie gynécologique (50 %), la chirurgie urologique (30 %), la chirurgie viscérale (15 %), la chirurgie vasculaire (4 %) et la chirurgie orthopédique (1 %).
L'incidence des lésions opératoires de l'uretère, en diminution dans les années 1960, a réaugmenté à la fin des années 1980 avec le développement de la cœlioscopie et de l'endo-urologie.

Tableau 4.
Fréquence des lésions opératoires de l'uretère par rapport aux lésions iatrogènes de la vessie au cours de la chirurgie gynécologique.

	Lésions vésicales	Lésions urétérales	Uretère/Vessie
Nawaz (2007) [17]	71	39	1,8
Kafy (2006) [24]	4	1	4,0
Vakili (2005) [25]	17	8	2,1
Bai (2006) [18]	55	14	3,9
Dorairajan (2004) [26]	17	6	2,8
Carley (2002) [27]	27	8	3,4
Makinen (2001) [28]	65	39	1,7
Mathevet (2001) [32]	52	1	52,0
Lambaudie (2000) [29]	15	1	15,0
Harkki-Siren (1998) [30]	82	60	1,4
Polat (1997) [33]	41	16	2,6
Total	446	193	2,3

Tableau 5.
Lésions urétérales diagnostiquées en peropératoire et lésions opératoires bilatérales répertoriées à partir de 12 séries de lésions iatrogènes de l'uretère après chirurgie gynécologique.

	Nombre de lésions de l'uretère	Diagnostic peropératoire	Bilatéral
Nawaz (2007) [17]	39	11 (28 %)	1 (3 %)
Mteta (2006) [34]	19	3 (16 %)	1 (5 %)
Karmouni (2001) [14]	30	8 (27 %)	4 (13 %)
Sakellariou (2002) [35]	76	29 (38 %)	12 (16 %)
Aslan (1999) [13]	22	6 (27 %)	2 (9 %)
Harkki-Siren (1998) [30]	58	3 (5 %)	2 (3 %)
Kostakopoulos (1998) [36]	40	8 (20 %)	6 (15 %)
Elabd (1997) [37]	24	7 (29 %)	0 (0 %)
Selzman (1996) [4]	56	9 (16 %)	8 (14 %)
Giberti (1996) [38]	63	9 (14 %)	7 (11 %)
Sharfi (1994) [39]	32	8 (25 %)	3 (9 %)
Blandy (1991) [40]	43	0 (0 %)	3 (7 %)
Total	502	101 (20 %)	49 (10 %)

Pathogénie

Mécanismes lésionnels

L'uretère peut être lésé de différentes manières, selon le type de chirurgie et l'instrumentation utilisée [41].

Ligature, clips hémostatiques

L'uretère peut être pris dans une ligature ou par un clip chirurgical. La ligature de l'uretère peut être complète, obstruant totalement l'uretère, ou partielle, le fil de ligature transfixant l'uretère et obstruant partiellement celui-ci. Une fistulisation secondaire peut également survenir par nécrose ischémique à l'endroit de la ligature. Il peut aussi s'agir de fils à proximité de l'uretère entraînant un coude par attraction (surjet de péritonisation par exemple). Avec la section, la ligature est le mécanisme le plus fréquemment retrouvé [41]. Cependant, l'utilisation croissante des nouvelles techniques d'hémostase, y compris en chirurgie ouverte, devrait conduire ce type de lésion à diminuer au profit des lésions par coagulation.

Section

L'uretère est sectionné accidentellement. La section peut être complète ou partielle (plaie latérale).

Écrasement

L'uretère est pris dans une pince. Il en résulte un risque de nécrose secondaire conduisant à une fistule urétérale.

Résection

L'uretère peut être délibérément réséqué pour des impératifs carcinologiques, ou parce qu'il est pathologique (endométriose, sténose).

Avulsion

L'avulsion survient au cours de l'exérèse d'une masse adhérente à l'uretère. Elle peut aussi compliquer une urétéroscopie. Lors du retrait de l'instrument, l'uretère est entraîné par un calcul pris dans une pince à panier ou par l'urétéroscope lui-même. Il en résulte un « stripping » plus ou moins complet de l'uretère. L'avulsion de l'uretère survient préférentiellement au tiers supérieur de l'uretère et chez les sujets de plus de 50 ans. La couche musculaire et la muqueuse sont, en effet, plus fines au tiers supérieur de l'uretère, en particulier chez les sujets âgés [42].

Dénudation

La dissection de l'uretère sur une portion étendue et menée trop près de l'uretère expose au risque de sphacèle et de fistulisation secondaire par altération de la vascularisation.

Coagulation

Une coagulation à proximité de l'uretère peut altérer la vascularisation urétérale par diffusion et être à l'origine de nécrose segmentaire ou de sténose ischémique. C'est le mécanisme lésionnel le plus fréquemment en cause en chirurgie cœlioscopique [43-45].

Perforation

Ce type de lésion est propre à l'endo-urologie. La perforation peut être causée par un fil-guide, une sonde urétérale, un urétéroscope, une sonde de lithotripteur pneumatique, une fibre laser. En général, elle évolue favorablement après mise en place d'une endoprothèse urétérale pendant 3 à 6 semaines. Cependant, en cicatrisant, la perforation peut conduire à une sténose [46].

Types de lésions urétérales

Selon le mécanisme de survenue de la lésion urétérale, le tableau clinique est différent et plusieurs conséquences peuvent être observées [41].

Obstruction urétérale

C'est le type de lésion retrouvé dans plus de deux tiers des cas [4, 12-14, 30, 33, 35, 36, 38]. Elle peut être partielle ou totale et conduisant à une urétérohydronéphrose plus ou moins importante. Elle résulte en général de lésion par ligature, torsion ou écrasement. Elle peut être retardée, compliquant une lésion ischémique, une perforation, un geste endo-urologique.

Fistulisation urétérale immédiate

L'écoulement d'urine hors de l'uretère résulte d'une lésion par section, résection, avulsion. L'urine s'évacue par le vagin (fistule urétérovaginale), par l'utérus (fistule urétéro-utérine après césarienne), par les dispositifs de drainage (Redon aspiratif, lame, etc.), par la cicatrice, dans le péritoine (uropéritoine) ou se collecte dans l'espace sous-péritonéal (urinome).

Fistulisation secondaire

Elle survient en général dans les jours ou les semaines postopératoires. Elle résulte de lésion par écrasement, ligature, dénudation ou coagulation.

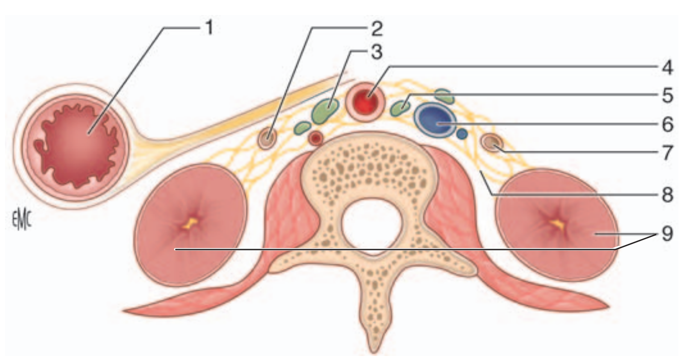


Figure 1. Vue supérieure du segment inférieur de la coupe passant par le pôle inférieur des reins (9) (disque 2ᵉ-3ᵉ vertèbres lombaires), montrant bien les rapports de l'uretère (2 et 7) avec le rachis et les disques, le sympathique (8), l'aorte (4) et la veine cave (6), les ganglions latéro-aortiques (3 et 5), le mésocôlon gauche et ses vaisseaux. 1. Côlon gauche.

> *Points forts*
>
> **Mécanismes lésionnels** :
> - ligature, clips ;
> - section ;
> - écrasement ;
> - résection ;
> - avulsion ;
> - dénudation ;
> - coagulation ;
> - perforation.
>
> **Types de lésions urétérales** :
> - obstruction ;
> - fistulisation primaire ;
> - fistulisation secondaire.

Anatomie

Rapports anatomiques de l'uretère [47, 48]

L'uretère est relativement mobile. Il est maintenu dans sa partie supérieure au bord interne du rein par la graisse périrénale, puis plus bas par ses adhérences au péritoine pariétal postérieur.

Uretère lombaire (Fig. 1)

L'uretère lombaire chemine en avant du muscle psoas-iliaque qui le sépare des apophyses transverses du rachis lombaire. À droite, il est en rapport en dedans avec la veine cave inférieure, les chaînes ganglionnaires précaves et les chaînes sympathiques lombaires droites ; à gauche, avec les ganglions latéro-aortiques puis l'aorte et les chaînes sympathiques lombaires gauches. En avant, l'uretère répond à droite au fascia de Treitz et au deuxième duodénum, puis au fascia de Toldt et au mésocôlon droit où cheminent les vaisseaux coliques droits qui le croisent. L'uretère droit est croisé en avant par le pédicule génital droit à hauteur de la troisième vertèbre lombaire. À gauche, l'uretère passe en arrière du fascia de Toldt accolant le mésocôlon gauche où cheminent les vaisseaux coliques gauches qui croisent l'uretère. L'uretère gauche est également croisé en avant par les vaisseaux génitaux.

L'uretère lombaire peut donc être atteint au cours de la chirurgie aortique, de la veine cave, des curages lombo-aortiques, des sympathectomies lombaires, de la chirurgie colique et de la chirurgie du rachis lombaire.

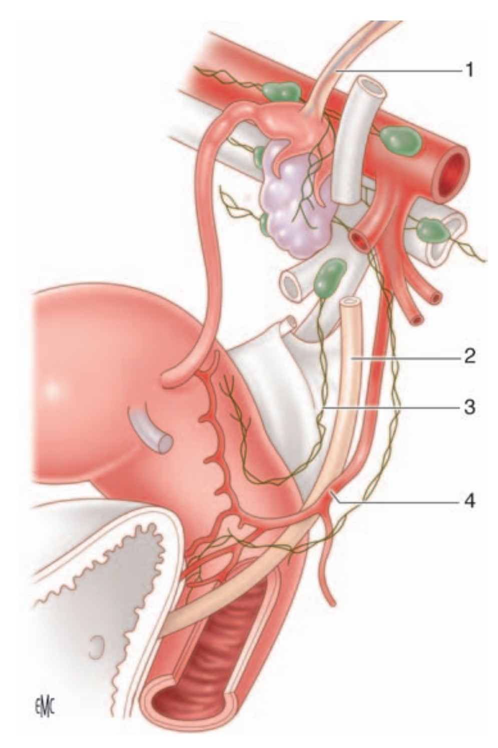


Figure 2. Segment pelvien rétro- et préligamentaire de l'uretère chez la femme. Vaisseaux et lymphatiques (côté gauche) dans la gaine hypogastrique. 1. Ligament lombo-ovarien ; 2. uretère gauche ; 3. lymphatiques utérins ; 4. artère utérine.

Uretère iliaque

L'uretère iliaque est recouvert du péritoine pariétal. Il croise en avant les vaisseaux iliaques primitifs ou leur bifurcation au détroit supérieur. Il est alors à 2 cm en dehors de la saillie du promontoire. En dehors, l'uretère reste proche des vaisseaux génitaux qui cheminent parallèlement à lui et qui sont inclus, chez la femme dans les ligaments lombo-ovariens. À droite, il est en rapport en avant avec la racine inférieure du mésentère et la terminaison de l'artère iléo-caeco-colique. À gauche, il est en rapport, en avant avec la racine secondaire du mésosigmoïde puis chemine dans la fossette intersigmoïdienne en arrière du mésosigmoïde contenant les artères sigmoïdiennes.

L'uretère iliaque peut donc être lésé lors de la dissection des vaisseaux iliaques, lors d'un curage lymphonodal pelvien étendu, lors d'une colectomie sigmoïdienne, lors d'une appendicectomie, lors d'une promontofixation. La section du ligament lombo-ovarien lors de la chirurgie des annexes ou d'une hystérectomie totale est une cause fréquente de lésion de l'uretère. L'uretère peut également être comprimé ou érodé contre une prothèse vasculaire. Le croisement des vaisseaux iliaques constitue aussi une zone délicate à franchir en urétéroscopie.

Uretère pelvien (Fig. 2 à 5)

Chez la femme (Fig. 2, 3) : l'uretère pelvien présente une portion pariétale durant laquelle il est accolé au péritoine pariétal et chemine en arrière de l'ovaire et en avant des vaisseaux hypogastriques, puis chemine en dedans de l'artère utérine et en avant de l'artère vaginale longue. Ensuite, il oblique en dedans et pénètre sous le ligament large, pour former sa portion viscérale. Il croise alors en avant, l'artère utérine. Plus bas, l'uretère oblique en dedans et en avant traversant le ligament cardinal. À ce niveau, l'uretère se situe à environ 2,3 cm en dehors et en avant du col utérin. Cependant, dans 12 % des cas, cette distance est réduite à moins de 0,5 cm [49]. L'uretère est en rapport en dedans avec la cloison vésicovaginale, en arrière avec le cul-de-sac antérieur du vagin. Les branches vésicales inférieures issues de l'utérine et de la vaginale longue passent en pont au-dessus de l'uretère à la base vésicale.

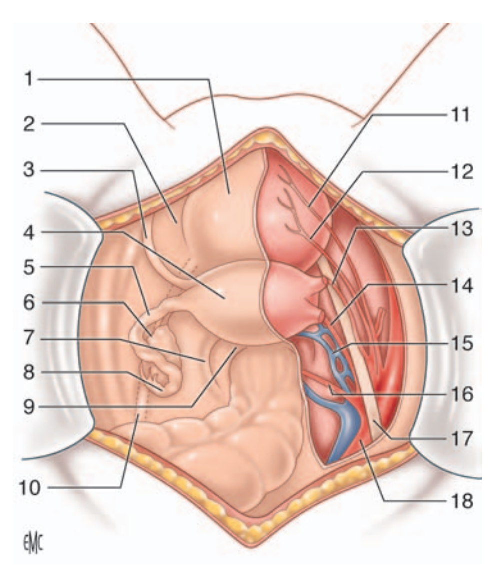


Figure 3. Vue du petit bassin en position opératoire. Uretère pelvien chez la femme. 1. Péritoine vésical ; 2. fosse paravésicale ; 3. ligament rond ; 4. fond utérin ; 5. trompe gauche ; 6. ovaire gauche ; 7. ligament utérosacré gauche ; 8. pavillon ; 9. cul-de-sac de Douglas ; 10. trajet de l'uretère gauche ; 11. artère ombilicale ; 12. artère vésicale inférieure ; 13. artère utérine ; 14. artère vaginale longue ; 15. veines utérines ; 16. artère hémorroïdale moyenne ; 17. uretère droit ; 18. artère iliaque primitive.

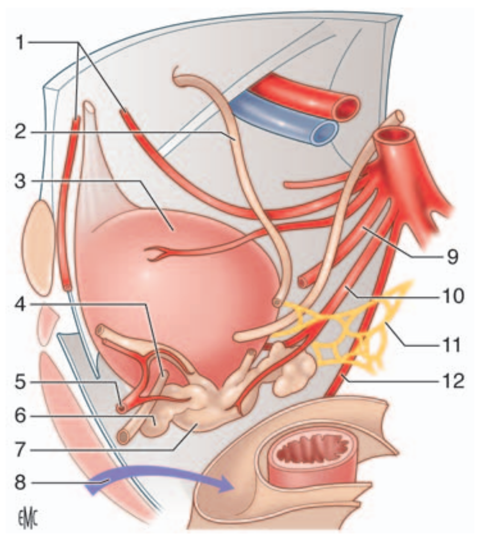


Figure 4. Segment pelvien de l'uretère droit chez l'homme. Espace pelvirectal supérieur. Traversée du plexus nerveux hypogastrique. (Les veines, très nombreuses, n'ont pas été figurées.) Vue d'arrière et de gauche. 1. Artères ombilicales ; 2. canal déférent droit ; 3. vessie ; 4. uretère gauche ; 5. artère vésiculodéférentielle ; 6. vésicule séminale gauche ; 7. prostate ; 8. cul-de-sac de Douglas ; 9. artère vésiculodéférentielle ; 10. artère vésicoprostatique ; 11. plexus nerveux hypogastrique ; 12. artère hémorroïdale moyenne.

Chez l'homme (Fig. 4, 5) : l'uretère présente une portion pariétale durant laquelle il est accolé au péritoine pariétal du petit bassin un peu en dehors et au-dessus du cul-de-sac pararectal. Il chemine alors au-dessus de l'artère hypogastrique à droite et en dedans de celle-ci à gauche, puis il se place en dedans des artères vésicales inférieures. En avant et en dehors de l'uretère partent les artères ombilicales et obturatrices.

Puis, il présente une portion viscérale durant laquelle il oblique en dedans, croise en avant le canal déférent. Les artères vésiculodéférentielles puis vésicoprostatiques cheminant dans l'aileron vésical passent en pont au-dessus de l'uretère. Il est en rapport en arrière avec la base des vésicules séminales.

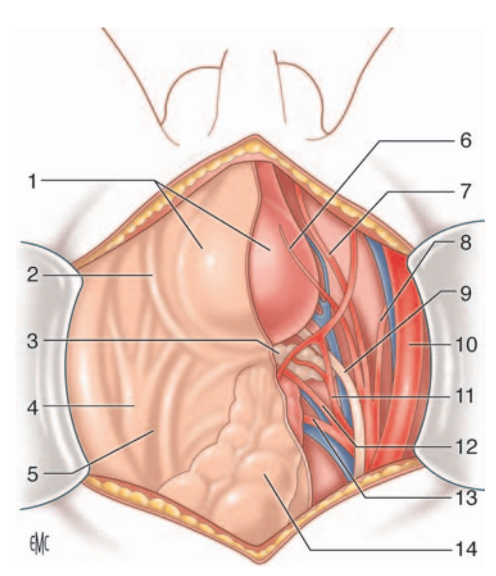


Figure 5. Vue du petit bassin en position opératoire. Uretère pelvien chez l'homme. 1. Vessie ; 2. canal déférent ; 3. vésicules séminales ; 4. artère hypogastrique gauche ; 5. uretère gauche ; 6. artère vésicale inférieure ; 7. artère ombilicale ; 8. artère obturatrice ; 9. uretère droit ; 10. artère iliaque externe ; 11. artère vésiculodéférentielle ; 12. artère prostatique ; 13. artère hémorroïdale moyenne ; 14. rectum.

L'uretère pelvien peut donc être lésé dans l'ensemble de la chirurgie pelvienne, gynécologique (hystérectomie, chirurgie vaginale, chirurgie des prolapsus), urologique (cure d'incontinence, prostatectomie) et viscérale (chirurgie rectale, amputation abdominopérinéale).

Vascularisation de l'uretère

Artères de l'uretère [50] (Fig. 6)

Dans 98 % des cas l'uretère reçoit sa vascularisation de trois pédicules urétéraux : supérieur, moyen et inférieur, tandis que, dans 2 % des cas la vascularisation provient uniquement du pédicule moyen sous la forme d'un à trois rameaux artériels, provenant de l'hypogastrique.

Pédicule urétéral supérieur

L'artère urétérale supérieure est issue du tronc ou d'une branche de l'artère rénale. C'est l'artère la plus constante et la principale source de vascularisation de l'uretère. Il existe également des branches urétérales issues des vaisseaux pyéliques, capsulaires, surrénaliens, génitaux, de moindre importance et plus variables.

Pédicule urétéral moyen

L'artère urétérale moyenne ou artère de Freitel naît classiquement du tiers inférieur de l'aorte. Cependant, son origine est variable et peut provenir du tiers moyen de l'aorte, de l'artère iliaque primitive ou de l'artère hypogastrique. Le tiers moyen de l'uretère est souvent moins bien vascularisé et plus vulnérable.

Pédicule inférieur

Il est très variable et composé de rameaux multiples provenant des artères utérines et vésicovaginales chez la femme, de l'artère vésicale inférieure chez l'homme. Des anastomoses avec les autres branches de l'hypogastrique sont fréquentes (hémorroïdale moyenne, vésiculodéférentielle, vaginales longues, fessière, obturatrice, pudendale).

Il est à noter que l'ensemble des branches alimentant les deux tiers supérieurs de l'uretère, rejoint celui-ci par son bord interne, alors qu'en dessous du croisement des vaisseaux, les

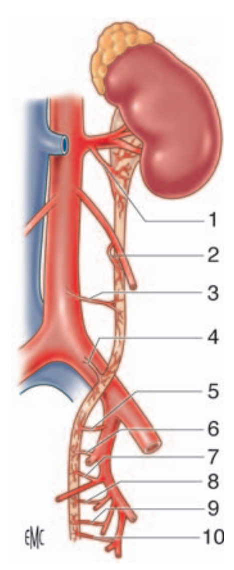


Figure 6. Vascularisation de l'uretère. 1, 2. Pédicule urétéral supérieur issu du tronc de l'artère rénale (1). Il existe également des branches urétérales issues des vaisseaux pyéliques, capsulaires, surrénaliens, génitaux (2), de moindre importance ; 3, 4 et 5. pédicule urétéral moyen (artère de Freitel) naissant classiquement du tiers inférieur de l'aorte (1), mais pouvant provenir du tiers moyen de l'aorte, de l'artère iliaque primitive (4) ou de l'artère hypogastrique (5) ; 6 à 10. pédicule urétéral inférieur : il est composé de rameaux multiples provenant des artères génitovésicales (7) (utérines et vésicovaginales chez la femme et vésicoprostatiques chez l'homme). Des anastomoses avec les autres branches de l'hypogastrique sont fréquentes : ombilicale (6), obturatrice, vaginale longue chez la femme et vésiculodéférentielle chez l'homme (8), hémorroïdale moyenne (9), pudendale (10).

pédicules urétéraux inférieurs abordent l'uretère par son bord externe. Dans les deux tiers supérieurs, une dissection du bord interne de l'uretère doit être évitée si possible. Pour préserver au mieux la vascularisation urétérale, l'uretère pelvien doit être abordé en incisant le péritoine en dedans de l'uretère et en évitant de disséquer en arrière et en dehors de l'uretère. Au cours d'une hystérectomie, la ligature de l'artère utérine en dedans de l'uretère permet de préserver le pédicule inférieur issu de l'utérine. De même, lors d'un curage lymphonodal hypogastrique, le pédicule moyen (artère de Freitel), lorsqu'il provient de l'hypogastrique, peut être rencontré et lésé en dedans de l'uretère.

Par ailleurs, il existe de nombreuses anastomoses entre la vascularisation urétérale et celle du péritoine, qui peuvent être compromises lors d'une libération étendue de l'uretère de son feuillet péritonéal.

Vascularisation juxta- et intramurale de l'uretère [50] (Fig. 7, 8)

Système longitudinal

Les artères nourricières de l'uretère cheminent dans l'adventice périurétérale, constituant un système longitudinal de un à trois vaisseaux. Ce système longitudinal relie efficacement les différentes sources de vascularisation de l'uretère et permet d'assurer la vascularisation de tout l'uretère en cas d'atteinte d'un ou plusieurs pédicules urétéraux, tant qu'il persiste au moins un pédicule urétéral et que le système longitudinal n'a pas été lésé par des coagulations ou une dissection trop près de l'uretère.

Dans 12 à 24 % des cas, le système longitudinal est remplacé par un système plexiforme composé de fins vaisseaux rassemblés en mailles de filet (Fig. 7). Dans cette configuration, le système d'anastomose vasculaire entre les différents pédicules urétéraux est moins performant. L'uretère est plus sensible à l'ischémie en cas d'atteinte d'un pédicule urétéral ou d'une libération étendue.

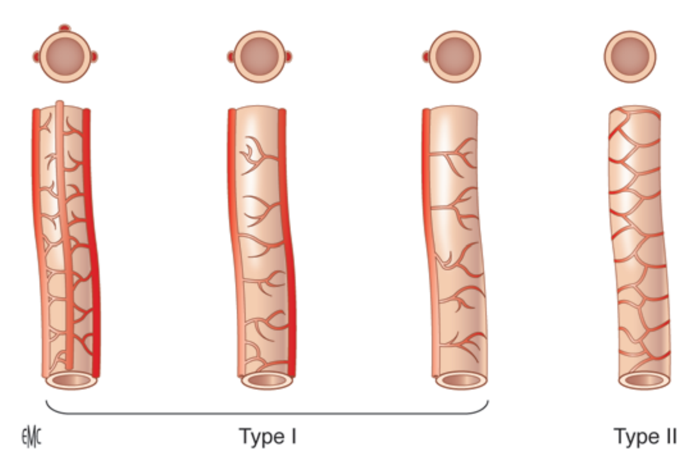


Figure 7. Le système longitudinal adventiciel de l'uretère. Dans la majorité des cas il est constitué de 1 à 3 vaisseaux longitudinaux (type 1). Dans 12 à 24 % des cas, le système longitudinal est remplacé par un système plexiforme composé de fins vaisseaux rassemblés en maille de filet (type II).

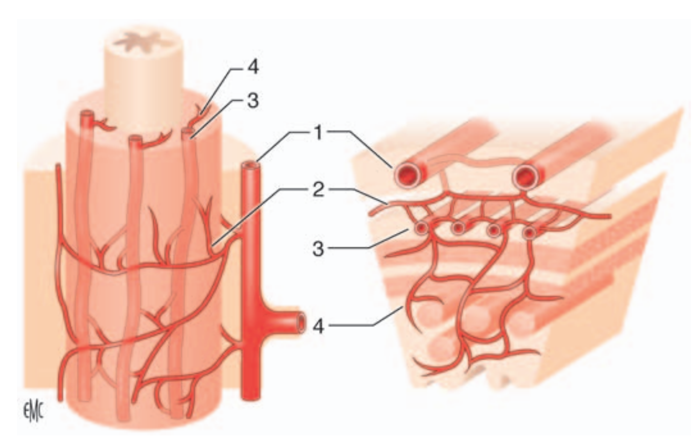


Figure 8. Vascularisation juxta- et intramurale de l'uretère. 1. Système longitudinal cheminant dans l'adventice ; 2. système artériel juxta-urétéral ; 3. système juxtamusculaire (capillaires de Frommolt) cheminant à la face externe de la couche musculaire ; 4. perforantes musculaires d'Engelman se distribuant aux couches musculaires et au chorion.

Système artériel juxta-urétéral

Des vaisseaux longitudinaux adventiciels se détachent des artères perforantes de petit calibre de direction transversale qui s'enfoncent dans la paroi urétérale.

Système juxtamusculaire (capillaires de Frommolt)

Les vaisseaux juxta-artériels se jettent dans sept à dix fines branches longitudinales qui cheminent dans la paroi de l'uretère à la face externe de la couche musculaire. Ce deuxième système longitudinal constitue un système d'anastomose entre les différentes sources de vascularisation de l'uretère beaucoup moins performant que le système longitudinal adventiciel. Il ne suffit pas à vasculariser tout l'uretère en cas d'atteinte d'un pédicule urétéral et si le système longitudinal adventiciel est lésé. La préservation du système longitudinal adventiciel par une dissection à distance de l'uretère et l'absence de coagulation trop proche de l'uretère est donc un élément clé pour éviter les lésions ischémiques de l'uretère.

Perforantes musculaires d'Engelman

Des vaisseaux juxtamusculaires partent des perforantes qui vascularisent la couche musculaire et le chorion.

> ## Points forts
>
> L'uretère est vascularisé par trois pédicules artériels dans 98 % des cas et par un pédicule moyen dans 2 % des cas.
> Les pédicules qui vascularisent l'uretère proviennent de son bord interne dans ses 2/3 proximaux et de son bord externe et postérieur dans son 1/3 distal.
> L'uretère peut être disséqué de manière étendue à condition de préserver le système longitudinal périadventiciel et un ou deux pédicule(s) artériel(s).
> Dans 12 à 24 % des cas, le système longitudinal périadventiciel est remplacé par un système plexiforme et l'uretère est plus sensible à l'ischémie en cas d'atteinte d'un pédicule urétéral ou de dissection étendue.

■ Lésions opératoires de l'uretère en fonction du type de chirurgie

Lésions urétérales au cours de la chirurgie gynécologique

La chirurgie gynécologique est la première cause de lésion opératoire de l'uretère. Le traumatisme urétéral n'est reconnu pendant l'intervention que dans moins d'un tiers des cas (Tableau 5). Les causes de lésions opératoires de l'uretère ont été répertoriées à partir de 26 séries publiées entre 1967 et 2007 (Tableau 6) [2-5, 7-15, 17, 19-23, 33-35, 37, 38, 51, 52].

> ## Points forts
>
> Les lésions opératoires de l'uretère en chirurgie gynécologique ne sont reconnues en peropératoire que dans 1/3 des cas.
> 75 % des lésions opératoires de l'uretère en chirurgie gynécologique surviennent lors d'une hystérectomie.
> Lors d'une hystérectomie, l'uretère peut être lésé au détroit supérieur (ligament lombo-ovarien), au croisement avec l'artère utérine, dans le ligament cardinal.
> La colpohystérectomie élargie (Wertheim) est une intervention particulièrement à risque pour l'uretère.
> La chirurgie des annexes constitue la 2e cause de lésion opératoire en chirurgie gynécologique.

Hystérectomie

Ainsi, l'hystérectomie est la cause de 75 % des lésions opératoires de l'uretère survenant après chirurgie gynécologique. L'uretère est traumatisé dans la moitié des cas à son croisement avec l'artère utérine, dans un quart des cas au détroit supérieur lors de la section du ligament lombo-ovarien et dans un quart des cas dans le ligament cardinal [3, 23, 38]. Au cours de l'hystérectomie vaginale, l'uretère est souvent pris dans la pince destinée à l'artère utérine, ou lors d'une ligature d'hémostase lorsque l'utérine n'a pas été ligaturée correctement. L'uretère droit est le plus souvent atteint. En effet, pendant que la main gauche de l'opérateur tracte l'utérus, la main droite se place sur la gauche sous la main droite, pour appliquer la pince. Ce croisement nuit à la précision du geste [41].

Les études comparant l'incidence de l'atteinte urétérale entre l'hystérectomie par laparotomie et l'hystérectomie voie basse apportent des données contradictoires et le sujet reste controversé. Une méta-analyse de la « Cochrane Library », regroupant des études randomisées comparant les deux voies d'abord semble indiquer que les lésions urétérales sont plus fréquentes en laparotomie par rapport à la voie basse, mais du fait de la rareté des lésions de l'uretère et des effectifs réduits des études randomisées, les différences n'étaient pas significatives [53]. Parmi les études non randomisées comprenant des effectifs plus importants, la plupart retrouvent une incidence plus élevée des lésions urétérales en laparotomie [25, 27, 28, 31], cependant que quelques-unes affirment le contraire [13, 22] ou retrouvent des complications urétérales identiques [3, 17, 30]. Il est difficile de conclure si l'une ou l'autre des voies d'abord est plus sûre concernant le risque de lésion urétérale. Les indications d'hystérectomie ne sont pas toujours identiques en fonction de la voie d'abord. Les hystérectomies vaginales sont préférentiellement réalisées sur des utérus prolabés pour lesquels la traction permet d'éloigner les pédicules cervicovaginaux et utérins des uretères. Pour les utérus volumineux, les cas d'endométriose, d'utérus fixé et les cas complexes, la laparotomie est en général préférée. Les deux techniques sont probablement aussi sûres dans le respect des bonnes indications et des règles d'une exposition adéquate.

Les colpohystérectomies pour cancer du col (Wertheim) constituent les interventions les plus à risque pour l'uretère. L'uretère pelvien est disséqué de manière à emporter les paramètres et une collerette vaginale. L'uretère est lésé lors de sa dissection ou réséqué volontairement pour raisons carcinologiques dans 2,2 à 4,4 % des cas [54]. Des nécroses secondaires de l'uretère par dévascularisation survenaient dans 6,4 % des cas dans la série initiale de Wertheim [41]. Ce taux est maintenant descendu aux alentours de 0,6 % du fait des modifications de la technique visant à mieux préserver la vascularisation de l'uretère [54].

Tableau 6.
Causes de lésions opératoires après chirurgie gynécologique et obstétricale répertoriées à partir de 28 séries publiées entre 1967 et 2007 [2-5, 7-15, 17, 19-23, 33-35, 37, 38, 51, 52].

Type d'intervention	Nombre de lésions de l'uretère causées
Hystérectomie laparotomie	327 (48,4 %)
Hystérectomie radicale	101 (15,2 %)
Hystérectomie par voie basse	67 (9,7 %)
Hystérectomie cœlioscopique	5 (0,7 %)
Annexectomie, kystectomie	65 (9,7 %)
Cure de prolapsus	10 (1,4 %)
Chirurgie vaginale	8 (1,2 %)
Cœlioscopie pour endométriose	8 (1,2 %)
Myomectomie	10 (1,4 %)
Laparotomie	1 (0,1 %)
Césarienne	41 (6,2 %)
Hystérectomie d'hémostase	20 (2,9 %)
Hystérorraphie	4 (0,6 %)
Forceps	5 (0,9 %)
Autre	3 (0,4 %)
Total	675

Autre chirurgie gynécologique

La deuxième cause de lésion iatrogène de l'uretère est constituée par la chirurgie des annexes. L'uretère est lésé lors de la ligature du ligament lombo-ovarien ou lors de la dissection de masse ovarienne, la fossette ovarienne se situant en avant de l'uretère. L'exérèse d'annexes résiduelles après hystérectomie est une situation à risque du fait de modifications postopératoires de l'anatomie associées à la présence d'adhérences [3, 23].

L'uretère peut aussi être lésé lors de la chirurgie des prolapsus. Certaines séries décrivent jusqu'à 1 à 2,4 % de lésions urétérales

Tableau 7.
Incidence des lésions opératoires de l'uretère en obstétrique.

	Nombre d'accouchements	Lésions de l'uretère	Incidence
Rajasekar (1997) [58]	129 131	4	0,003%
Onuora (1997) [59]	48 693	10	0,021%
Total	177 824	14	0,008%

Tableau 8.
Incidence des lésions opératoires de l'uretère au cours des césariennes.

	Nombre de césariennes	Lésions de l'uretère	Incidence
Nawaz (2007) [17]	12 567	2	0,02%
Yeong (1998) [21]	4 146	1	0,02%
Rajasekar (1997) [58]	11 284	3	0,03%
Onuora (1997) [59]	4 622	5	0,11%
Eisenkop (1982) [57]	7 527	7	0,09%
Total	40 156	18	0,04%

lors de la chirurgie des prolapsus par voie basse [55, 56]. Par voie basse l'uretère peut être lésé lors de l'hystérectomie. Le traumatisme urétéral peut aussi provenir de l'utilisation des ligaments utérosacrés pour fixer le dôme vaginal, en particulier lorsque les ligatures sont disposées très haut sur les utérosacrés [55, 56]. L'uretère peut être atteint lors de la cure de cystocèle. Lors des promontofixations, l'incidence des lésions urétérales n'a pas encore été précisée. Elles peuvent survenir lors de l'ouverture du péritoine près du promontoire, lors de la péritonisation, ou lors de la mise en place des points de fixation de la bandelette antérieure si les points sont disposés trop externes.

Lésions urétérales au cours de la chirurgie obstétricale

En obstétrique, les lésions opératoires de l'uretère se rencontrent principalement lors des césariennes ou des hystérectomies d'hémostase. Au cours d'une césarienne, l'uretère est généralement lésé lorsque l'hystérotomie s'étend accidentellement soit vers le ligament large soit en direction de la vessie [57, 58]. C'est dans cette situation souvent hémorragique que l'uretère peut être endommagé lors de la fermeture utérine ou de l'application de ligatures d'hémostase. Dans certains cas, l'hystérotomie se prolonge au trigone vésical. La déchirure vésicale peut intéresser un orifice urétéral conduisant à une lésion concomitante de la vessie et de l'uretère. Des cas ont été décrits après application de forceps en particulier sur des bassins déformés ou après réparation de plaies vaginales et/ou vésicales causées par des forceps [34, 41, 51, 58]. Des cas sont survenus après hystérorraphie pour rupture utérine [51]. Les nécroses de l'uretère par compression contre le pubis lors d'un travail anormalement prolongé ne se voient plus [41].

Les traumatismes obstétricaux de l'uretère demeurent relativement rares. Quelques séries permettent d'évaluer leur incidence à moins de 0,05 % des césariennes et à 0,08 pour 1 000 accouchements (Tableaux 7, 8) [17, 21, 57-59].

Lésions urétérales au cours de la chirurgie urologique

À la différence de la chirurgie gynécologique, les lésions iatrogènes de l'uretère en chirurgie urologique sont constatées en peropératoire dans plus de deux tiers des cas et sont souvent moins sévères [4].

Urétéroscopie

La majorité des lésions opératoires de l'uretère est causée en endo-urologie et en particulier lors d'urétéroscopies.

> “ *Points forts*
>
> Les lésions opératoires de l'uretère en chirurgie urologique sont reconnues en peropératoire dans 2/3 des cas et sont souvent moins sévères.
> La majorité des lésions opératoires de l'uretère sont causées en endo-urologie.
> L'avulsion complète de l'uretère est la complication la plus redoutée en urétéroscopie.

Perforation, abrasion muqueuse, fausses routes

Il peut s'agir de lésions de faible gravité, comme les perforations de l'uretère. Elles peuvent être mineures, créées par un fil-guide, une fibre laser, une sonde à panier, une tige de lithotripteur pneumatique, ou plus importantes causées par un urétéroscope, une sonde urétérale ou une sonde électrohydrolique. L'incidence des perforations de l'uretère en urétéroscopie a été estimée à 6,1 % par Stoller à partir de 33 séries d'urétéroscopies entre 1984 et 1992 [60]. L'utilisation d'urétéroscope de plus petit diamètre a permis de diminuer la fréquence des perforations. L'incidence des perforations est actuellement inférieure à 2 %, d'après une revue réalisée par Johnson et Pearle, basée sur 27 séries entre 1992 et 2002, utilisant principalement des urétéroscopes de petit diamètre [46]. Les perforations sont traitées par la mise en place d'une endoprothèse urétérale pour une durée d'au moins 3 semaines, ce qui permet de réduire le risque d'évolution vers une sténose de l'uretère. Dans la série de Selzman, 28 perforations de l'uretère ont été traitées par endoprothèse urétérale pendant 6 semaines [4]. Après un suivi moyen de 8,5 ans, l'évolution vers la sténose a été observée dans trois cas (11 %). Certaines perforations se compliquent de lésions thermiques, pouvant entraîner une nécrose segmentaire de l'uretère [46]. C'était le cas des sondes électrohydroliques et des lasers Ho : YAG. Ce genre d'incident ne se produit plus depuis l'abandon des sondes électrohydroliques et grâce au laser Nd : YAG dont l'effet thermique est amorti au bout de 5 à 6 mm. D'autres lésions aux conséquences mineures peuvent survenir en urétéroscopie : les fausses routes, les abrasions muqueuses [46].

Avulsion complète

L'une des complications les plus redoutées est l'avulsion complète de l'uretère. Elle survient, le plus souvent, lors de l'extraction d'un calcul en urétéroscopie à l'aide d'une pince à panier lorsque le calcul est de diamètre trop important par rapport au diamètre de l'uretère. Si l'opérateur force alors que le calcul est bloqué dans l'uretère, celui-ci peut se rompre. Mais l'uretère peut aussi être entraîné par l'urétéroscope lui-même, lors de son retrait. Dans la majorité des cas, l'avulsion de l'uretère est reconnue lors du retrait de l'urétéroscope par la découverte de l'uretère strippé au bout de l'urétéroscope, au niveau du méat [46]. Plus rarement, l'urétéropyélographie rétrograde est nécessaire pour faire le diagnostic. L'incidence de l'avulsion urétérale a été estimée à 0,3 % par Stoller qui a revu 33 séries d'urétéroscopies entre 1984 et 1992 [60]. Ce type de lésion est évitable si l'on respecte les règles d'une fragmentation suffisante des calculs avant extraction, et une grande précaution dans l'extraction des calculs de l'uretère iliaque et lombaire. L'incidence de ce type de lésion devrait diminuer du fait d'une vigilance accrue des urologues. Dans des séries plus récentes, les avulsions complètes sont devenues exceptionnelles [42, 61]. Plus rarement que les avulsions complètes, sont décrites des avulsions partielles de pronostic meilleur et des intussusceptions dont les conséquences sont les mêmes que l'avulsion complète [46]. L'intussusception correspond à une invagination de la muqueuse urétérale survenant en général lors de l'extraction du calcul par voie antégrade. Elle entraîne une ischémie de l'uretère d'amont.

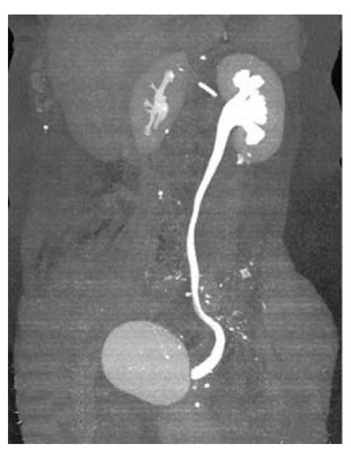
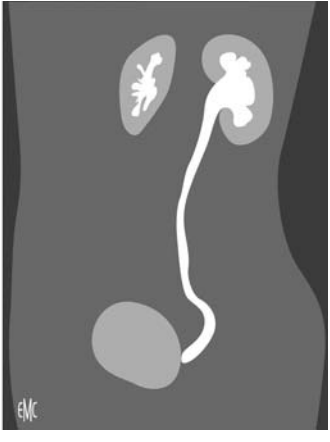



Figure 9. Sténose de l'uretère pelvien intramural après résection transurétrale de vessie vue sur un uroscanner avec reconstruction frontale.

Sténose

Tardivement, l'urétéroscopie peut se compliquer de sténose. La sténose résulte rarement de traumatismes mineurs (fausse route, abrasion muqueuse), et complique le plus souvent une perforation [46]. La sténose peut être aussi la conséquence de l'impaction d'un calcul. Les sténoses sont plus fréquentes avec les urétéroscopes de plus gros calibre qui provoqueraient jusqu'à 4 % de sténoses. La fréquence actuelle des sténoses est estimée à environ 0,5 % par Johnson et Pearle [46].

Résection de vessie et de prostate

Le méat urétéral peut être réséqué lors d'une résection endoscopique de la prostate ou de vessie, par inadvertance ou délibérément si le méat est envahi par la tumeur de vessie ou de prostate. Si l'on prend garde à ne pas coaguler le méat, l'évolution est spontanément favorable dans la majorité des cas [62]. Il existe cependant des cas d'évolution vers la sténose (Fig. 9).

Chirurgie ouverte

Burch

Des lésions de l'uretère ont été décrites après cure d'incontinence par colpopexie rétropubienne (Burch). Neuf études prospectives utilisant la chromocystoscopie ont rapporté des taux d'incidence allant de 0,6 à 6,7 % [63]. Cependant, dans une série récente de Speights comprenant 1 071 patients opérés en cœlioscopie, aucune lésion urétérale n'a été observée [64].

Prostatectomie radicale

Exceptionnelles (0,1 %), les lésions urétérales peuvent survenir lors du curage ilio-obturateur, lors de la section postérieure du col vésical, ou lors de l'anastomose, surtout s'il existe un lobe médian ou un antécédent de résection endoscopique de la prostate [65].

Autres

Des lésions de l'uretère ont été décrites au cours des adénomectomies chirurgicales transvésicale ou rétropubienne [41], des résections de diverticule vésical, des cures de fistules vésicovaginales [16, 41], des néphrectomies partielles [4, 41], des néphrolithotomies percutanées [4, 5]. Ces cas restent exceptionnels. Les lésions de l'uretère à type de sténose, fistule, avulsion, nécrose, peuvent compliquer toute chirurgie de l'uretère lui-même.

Lésions urétérales au cours de la chirurgie laparoscopique

Le développement de la cœlioscopie s'est accompagné d'une recrudescence des lésions opératoires de l'uretère depuis la fin des années 1980 [16], alors que l'incidence de ces complications était stable ou avait diminué en chirurgie ouverte [15]. En chirurgie laparoscopique gynécologique, un à deux tiers des lésions opératoires de l'uretère sont causées lors d'une hystérectomie cœlioscopique ou cœlio-assistée [43, 44]. Des lésions urétérales sont rencontrées lors des annexectomies, du traitement pour endométriose, des curages pelviens, des promontofixations, des ligatures de trompe, des adhésiolyses. Les mécanismes lésionnels les plus fréquemment en cause sont l'électrocoagulation et l'utilisation de pinces automatiques (EndoGIA®) [43-45]. L'uretère est lésé :

- au détroit supérieur lors de la section du ligament large, en particulier lorsque celui-ci est ligaturé à la pince automatique ;
- près du croisement utérin, surtout à droite où l'angulation de la pince bipolaire de l'opérateur située sur la ligne médiane est moins favorable par rapport à l'uretère [66] ;
- dans le ligament cardinal près de la vessie, notamment après coagulation des utérosacrés [45].

Dans plus de deux tiers des cas, le traumatisme urétéral n'est pas reconnu en peropératoire et est diagnostiqué tardivement [43, 45].

L'incidence des lésions urétérales en cœlioscopie gynécologique (hormis les cœlioscopies diagnostiques) est inférieure à 0,5 % (Tableau 9) [44, 67, 68]. L'incidence des lésions urétérales après hystérectomie cœlioscopique est aux alentours de 0,5 à 1 % (Tableau 10) [28-30, 44, 53, 66-76]. Une méta-analyse récente reprenant 27 études randomisées comparant les différentes voies d'abord pour hystérectomie a conclu à l'incidence plus élevée des lésions de l'appareil urinaire en cœlioscopie comparée à la laparotomie [53]. Alors que l'incidence des complications majeures après hystérectomie a décru, le taux des complications urétérales est resté stable tout au long des années 1990 [44]. Cependant, avec l'expérience, et grâce à des améliorations

Tableau 9.
Incidence des lésions opératoires de l'uretère au cours des interventions cœlioscopiques en gynécologie.

	Nombre d'interventions	Lésions de l'uretère	Incidence
Harkki-Siren (1999) [44]	25 525	57	0,22%
Tamussino (1998) [67]	711	3	0,42%
Saidi (1996) [68]	953	4	0,42%
Total	27 189	64	0,24%

Tableau 10.
Incidence des lésions opératoires de l'uretère au cours des hystérectomies cœlioscopiques.

	Nombre d'interventions	Lésions de l'uretère	Incidence
Bojahr (2006) [69]	1 706	1	0,06%
Johnson (2006) [53]	776	9	1,16%
Gao (2004) [70]	5 541	8	0,14%
Tsaltas (2002) [71]	265	2	0,75%
Wattiez (2002) [66]	1 647	4	0,24%
Makinen (2001) [28]	2 434	27	1,11%
Lambaudie (2000) [29]	190	1	0,53%
Harkki-Siren (1999) [44]	3 928	51	1,30%
Ribeiro (1999) [72]	118	4	3,39%
Possover (1998) [73]	71	1	1,41%
Harkki-Siren (1998) [30]	2 741	37	1,35%
Tamussino (1998) [67]	70	3	4,29%
Meikle (1997) [74]	2 273	6	0,26%
Harkki-Siren (1997) [75]	1 165	15	1,29%
Saidi (1996) [68]	489	1	0,20%
Deprest (1995) [76]	4 502	19	0,42%
Total	27 916	189	0,68%

apportées aux techniques opératoires, une diminution des lésions urétérales a pu être obtenue et les taux de lésions urétérales se rapprochent de ceux de la laparotomie [28, 66, 69, 70, 77]. Dans la série de Wattiez, le taux de lésion urétérale passait de 0,6 à 0,2 % entre les périodes 1989-1995 et 1996-1999 [66]. Makinen a montré une réduction significative du taux de lésions urétérales chez les chirurgiens ayant pratiqué plus de 30 hystérectomies laparoscopiques [28]. Parmi les détails techniques permettant d'éviter d'endommager l'uretère, il est recommandé :

- de fenêtrer le ligament lombo-ovarien avant de le ligaturer [66, 77] ;
- d'éviter les pinces automatiques (EndoGIA®) ;
- d'éviter la coagulation trop près de l'uretère ;
- d'utiliser un manipulateur utérin pour reproduire la traction utérine utilisée en laparotomie et en voie basse, qui permet d'éloigner les uretères des artères utérines [66] ;
- de bien disséquer et refouler la vessie avant de sectionner le vagin ;
- certaines équipes recommandent la section des ligaments cardinaux et de l'utérine par voie basse en fin d'intervention [77].

> “ *Points forts*
>
> Le développement de la laparoscopie s'est accompagné d'une recrudescence des lésions opératoires de l'uretère. Les lésions par coagulation ou dues aux pinces automatiques sont les plus fréquentes.

Lésions urétérales au cours de la chirurgie viscérale

Chirurgie colorectale

Les lésions opératoires de l'uretère surviennent essentiellement après chirurgie colorectale. L'uretère est le plus exposé au cours des amputations abdominopérinéales et de la chirurgie rectosigmoïdienne [41, 78-80]. Le traitement des tumeurs de la partie moyenne ou supérieure du rectum et de la partie inférieure du sigmoïde est le plus à risque. C'est l'uretère gauche qui est le plus souvent atteint du fait de sa proximité avec le mésosigmoïde et le mésorectum. Les deux uretères peuvent être lésés lors de la section des ailerons rectaux, en particulier lorsque la tumeur rectale est volumineuse, modifiant le trajet des uretères qui peuvent venir adhérer à la tumeur ou aux ailerons rectaux. Lors de la péritonisation dans le petit bassin, les deux uretères peuvent être également lésés s'ils ne sont pas écartés suffisamment des bords libres du péritoine. L'uretère gauche est exposé aux lésions opératoires lors du décollement du mésocôlon sigmoïde ou lors de la ligature de l'artère mésentérique inférieure ou de ses branches sigmoïdiennes, l'uretère étant situé 1 à 2 cm en dehors de l'artère. Des nécroses ischémiques de l'uretère pelvien ont été décrites après amputation abdominopérinéale [81].

Rarement, l'uretère droit est endommagé au cours d'une colectomie droite, lors du décollement du fascia de Toldt droit [41].

L'incidence des lésions de l'uretère après amputation abdominopérinéale était estimée à 3,7 % par Andersson d'après une revue de sept séries entre 1953 et 1976 [82]. Dans les séries récentes l'incidence est plus basse : 1,6 % pour Dong [83] et moins de 1 % pour Barlehner [84]. L'incidence des lésions urétérales après chirurgie colorectale dans les séries récentes est évaluée entre 0,3 et 2 % (Tableau 11) [79, 80, 85-89].

Tableau 11.
Incidence des lésions opératoires de l'uretère au cours de la chirurgie colorectale.

	Nombre	Lésions de l'uretère
Leff (1982) [85]	198	4 (2,0 %)
Hughes (1984) [79]	2 570	8 (0,3%)
Kyzer (1994) [86]	118	1 (0,8 %)
Bothwell (1994) [87]	581	4 (0,7 %)
Kutiyanawala (1999) [80]	251	5 (2,0 %)
Dwivedi (2002) [88]	154	3 (1,9 %)
Blake (2005) [89]	100	1 (1,0 %)
Total	3 972	26 (0,7 %)

Autres

Appendicectomie

L'appendice, lorsqu'il est rétrocæcal peut être en rapport direct avec l'uretère. À la faveur d'adhérences inflammatoires, l'uretère peut être lésé de manière exceptionnelle. Des cas de fistules urétérocoliques ont même été décrits [41].

Cure de hernie inguinale et fémorale

Des cas de lésion de l'uretère ont été décrits après cure de hernie, survenant lorsque l'uretère est prolabé dans la hernie [41, 90]. La hernie de l'uretère est une forme très rare de hernie inguinale ou fémorale. Deux types de hernies sont classiquement décrits.

Hernies parapéritonéales (80 %). Le sac herniaire ne contient que des tissus sous-péritonéaux, dont l'uretère qui est accolé à la paroi du sac. Cette hernie est de type congénital, l'uretère ayant été attiré dans la bourse lors de la migration du testicule du fait d'adhérences anormales.

Hernies extrapéritonéales (20 %). Lorsque la vessie se prolabe dans une hernie inguinale elle peut attirer avec elle un segment d'uretère pelvien.

Lésions urétérales au cours de la chirurgie vasculaire

L'atteinte de l'uretère peut résulter d'une intervention de pontage aortofémoral ou aorto-iliaque [91]. L'uretère peut être endommagé pendant la dissection des vaisseaux iliaques. Il peut s'agir d'une complication propre au pontage qui peut entraîner une compression de l'uretère, ou une réaction inflammatoire avec fibrose périurétérale, ou encore éroder l'uretère. Les principaux facteurs de risque d'atteinte urétérale sont la position antérieure du pontage par rapport à l'uretère et l'intensité de la fibrose autour du pontage. D'autres facteurs ont été incriminés : la présence d'une endoprothèse urétérale, la constitution d'un faux anévrisme pouvant comprimer l'uretère, les thromboses et infections de pontage, la radiothérapie. Une hypotonie de la voie excrétrice supérieure serait assez fréquente après pontage artériel, de l'ordre de 10 à 15 %. Les obstructions symptomatiques de l'uretère et les fistules urétérales restent rares et se manifestent souvent de manière retardée par rapport à l'intervention. Deux tiers des obstructions urétérales se constituent dans les 6 mois qui suivent l'intervention. La majorité des fistules urétérales se constituent dans les 2 mois postopératoires. Enfin, il faut mentionner les cas exceptionnels de fistules urétéro-iliaques qui se manifestent par des hématuries majeures souvent intermittentes [92].

Lésions urétérales au cours de la chirurgie orthopédique

Exceptionnellement, l'uretère peut être lésé lors d'une chirurgie orthopédique. Des cas ont été décrits après cure de hernie discale. L'uretère lombaire est attrapé par la « pince

rongeur » utilisée pour extraire la hernie discale, lorsque l'instrument a été enfoncé trop loin, perforant le ligament vertébral antérieur et se portant obliquement en avant et en dehors vers l'uretère [93]. L'uretère lésé est généralement celui controlatéral à la laminectomie.

Plusieurs cas de lésions de l'uretère pelvien ont été rapportés lors de la chirurgie des prothèses totales de hanche. Il peut s'agir de sténose de l'uretère causée par le contact avec du ciment qui s'est immiscé dans le pelvis par une brèche acétabulaire et dont la température peut atteindre les 80° lors de la polymérisation [94]. Des cas ont été rapportés après chirurgie prothétique itérative en particulier sur bassin irradié [95], ou après chirurgie pour tumeur de la hanche [96].

■ Diagnostic de lésion de l'uretère

Diagnostic peropératoire

Les deux tiers des lésions opératoires de l'uretère, en particulier après chirurgie gynécologique, ne sont pas reconnus en peropératoire. C'est pourtant le moment le plus propice pour réaliser une réparation souvent plus simple et avec les meilleures chances de succès [38]. Divers moyens peuvent être utilisés pour dépister l'atteinte urétérale en peropératoire [97-99].

Dissection de l'uretère

L'uretère n'est pas toujours bien visualisé. Si un doute est émis concernant une ligature ou un clampage, une coagulation dans la région de l'uretère est nécessaire. Mieux vaut mettre l'uretère à jour et le palper après l'avoir disséqué sur le segment concerné. Une dissection trop étendue ou trop près de l'uretère est à éviter.

Injection de carmin d'indigo

L'injection parentérale d'une ampoule de 5 ml de carmin d'indigo à 0,8 % peut permettre de dépister une fistule urétérale. L'apparition du bleu dans les urines a lieu dans les 10 minutes qui suivent l'injection. Les effets indésirables du carmin d'indigo sont peu fréquents et exceptionnellement sévères : effets alpha-adrénergiques modérés et passagers (hypertension, augmentation des résistances périphériques, bradycardie, augmentation de la pression veineuse centrale), artefacts d'oxymètre de pouls (désaturation durant 30 secondes à 2 minutes), hypotension, réactions allergiques, coloration bleutée du bras durant 48 heures en cas de diffusion sous-cutanée, méthémoglobinurie [100]. L'injection de carmin d'indigo est contre-indiquée en cas d'allergie au carmin d'indigo, d'hypertension artérielle sévère, d'ischémie cardiaque et d'insuffisance cardiaque.

Injection de furosémide

Après administration d'un diurétique, le péristaltisme urétéral peut être observé de même que la présence d'une dilatation de l'uretère. Le furosémide permet aussi de potentialiser l'épreuve au carmin d'indigo à la recherche d'une fistule urétérale.

Cystoscopie peropératoire (chromocystoscopie)

Certaines équipes ont proposé de réaliser une cystoscopie après injection parentérale de carmin d'indigo (chromocystoscopie) en fin d'intervention de manière systématique après hystérectomie, chirurgie pour prolapsus ou Burch [19, 25, 31, 72]. Une injection de carmin d'indigo doit être réalisée 10 à 20 minutes avant la cystoscopie, éventuellement associée à une injection de furosémide pour potentialiser l'épreuve. L'intégrité urétérale est attestée par la visualisation d'un écoulement de colorant par les deux orifices urétéraux. La cystoscopie permet en outre de dépister les plaies de vessie. Cette technique semble avoir une bonne sensibilité pour la détection de l'obstruction urétérale et des plaies de vessie. D'après une revue réalisée par Gilmour basée sur 18 séries utilisant de manière systématique la chromocystoscopie après chirurgie gynécologique, le taux de détection peropératoire des lésions urétérales et de vessie serait respectivement de 89 % et 95 % [31]. Cependant, plusieurs auteurs ont décrit des cas où la technique était mise en défaut notamment lorsque l'obstacle était incomplet [19, 101]. Par ailleurs, la pratique systématique de la chromocystoscopie a un rapport coût-efficacité défavorable du fait de la relative rareté des lésions opératoires de l'uretère [102]. La chromocystoscopie serait rentable au-delà d'une incidence des lésions urétérales de 1,5 % pour les hystérectomies par laparotomie et 2 % pour les hystérectomies par voie basse ou laparoscopique. Cependant, cette technique est assez simple à mettre en œuvre, y compris dans un bloc de gynécologie, si un doute existe sur l'uretère. Si un accès périnéal n'a pas été prévu au préalable, une cystotomie ou une cystoscopie transvésicale peuvent être réalisées.

Urétéropyélographie rétrograde (UPR)

La cystographie peut être idéalement complétée d'une UPR avec si besoin mise en place d'une sonde vésicale. Il faut cependant avoir prévu un champ périnéal, que le patient soit installé de manière adéquate et sur une table adaptée, et disposer d'un amplificateur de brillance.

Urographie intraveineuse sur table

Si la table le permet et si un amplificateur de brillance est disponible, ce qui n'est pas souvent le cas, notamment dans les blocs de gynécologie, une urographie intraveineuse sur table peut être réalisée en cas de doute. La résolution des images est cependant bien moins bonne qu'en urétéropyélographie rétrograde.

> “ *Points forts*
>
> **Méthodes diagnostiques peropératoires de lésions de l'uretère** :
> - dissection de l'uretère ;
> - injection de carmin d'indigo ;
> - injection de furosémide ;
> - chromocystoscopie ;
> - UPR ;
> - urographie intraveineuse sur table.

Diagnostic clinique postopératoire

Dans deux tiers des cas, le diagnostic est porté plus ou moins tardivement en postopératoire [97-99].

Douleur lombaire ou abdominale

C'est le symptôme le plus fréquemment retrouvé dans plus de deux tiers des cas. Elle signe une obstruction urétérale ou une collection rétropéritonéale. Elle peut être observée immédiatement, peut passer inaperçue à la phase postopératoire précoce où elle n'est pas toujours dissociée des douleurs postopératoires. Elle peut se manifester tardivement jusqu'à plus de 3 mois après l'intervention.

Fièvre

C'est un symptôme couramment retrouvé. Elle est due à une collection rétropéritonéale surinfectée ou à une pyélonéphrite obstructive. Elle est retrouvée principalement dans le mois qui suit l'intervention. Certains cas, vus tardivement, se présentent avec des syndromes septiques sévères, des cellulites, mettant en jeu le pronostic vital.

Tableau 12.
Exploration des lésions opératoires de l'uretère.

Examen	Contre-indications	Risques	Intérêt, indications
Échographie	-	-	Examen de débrouillage : hydronéphrose, urinome
UIV	IRC Accident allergique sévère après injection PDC Grossesse Précautions : diabète, myélome, biguanides	IRA Irradiation	L'UIV était considérée comme l'examen de référence Visualisation anatomique en 2D de l'ensemble de l'arbre urinaire En cas d'obstacle : la voie excrétrice peut être mal ou non visualisée (rein muet)
Uroscanner			Examen de référence Permet le diagnostic de lésion urétérale, la détermination du siège, de l'étendue, des rapports anatomiques Visualisation 2D ou 3D possible
UroIRM	Pacemaker Défibrillateur implantable Neurostimulateur Pompe à insuline Clips neurochirurgicaux Clips, agrafes < 6 semaines Corps étrangers métalliques intraoculaires Claustrophobie	Mise en mouvement d'objets métalliques Dérèglement de pacemaker	À réaliser en cas de contrindication à l'UIV ou au TDM La voie excrétrice est moins bien visualisée si les cavités ne sont pas dilatées Visualisation 2D ou 3D possible
UPR	Infection urinaire	Infection urinaire Irradiation	À réaliser si : le TDM ou l'IRM ne permettent pas de préciser la localisation et l'étendue des lésions ou si un traitement endoscopique est envisagé Bonne visualisation de l'uretère en aval de la lésion
Pyélographie antégrade	Infection urinaire	Infection urinaire Irradiation	À réaliser si une néphrostomie percutanée a été mise en place Bonne visualisation de l'uretère en amont de la lésion Couplé à l'UPR : bonne visualisation de l'étendue de la lésion en cas d'obstacle complet
Cystographie	Infection urinaire	Infection urinaire Irradiation	Diagnostic de fistule vésicale éventuellement associée Indiqué lors du bilan de fistule vaginale

UIV : urographie intraveineuse ; IRC : insuffisance respiratoire chronique ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; UPR : urétéropyélographie rétrograde ; PDC : produit de contraste.

Iléus prolongé

Durant la phase postopératoire, la présence d'un iléus prolongé peut signaler la présence d'une collection d'urine rétropéritonéale ou intrapéritonéale et conduire au diagnostic d'atteinte urétérale.

Hématurie

Une hématurie est parfois présente en postopératoire.

Fistule urétérale

Environ un tiers des lésions urétérales se manifestent par une fistule urétérale. La fistulisation peut être immédiate ou dans la semaine qui suit l'opération. L'urine s'évacue par le vagin (fistule urétérovaginale), par l'utérus (fistule urétéro-utérine après césarienne), par les dispositifs de drainage (Redon aspiratif, lame, etc.), par la cicatrice, dans le péritoine (uropéritoine) ou se collecte dans l'espace sous-péritonéal (urinome). Dans les atteintes ischémiques de l'uretère, la fistulisation est retardée, classiquement à 3 semaines de l'intervention.

Anurie

L'atteinte bilatérale des uretères se traduit cliniquement par une anurie qui survient dans les 24 à 48 heures suivant l'intervention.

Asymptomatiques

Un certain nombre d'obstructions rénales demeurent asymptomatiques et elles sont parfois diagnostiquées plusieurs mois ou plusieurs années après l'intervention. L'incidence exacte des obstructions asymptomatiques demeure inconnue.

Imagerie [1, 97-99]

L'exploration de l'uretère n'est pas toujours aisée. Elle était autrefois basée sur l'urographie intraveineuse. L'uroscanner est désormais l'examen de référence. La place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas encore totalement bien définie. La pratique d'un seul examen ne suffit pas toujours à fournir un bilan complet des lésions urétérales et l'UPR ou la pyélographie antégrade sont parfois très utiles pour compléter l'exploration (Tableau 12).

Échographie

Examen de débrouillage, l'échographie peut découvrir une dilatation des cavités rénales, une collection rétropéritonéale, qui conduiront à la pratique d'un uroscanner.

Urographie intraveineuse

L'urographie intraveineuse était l'examen de référence. Il permet de mettre en évidence une obstruction, une fuite de produit de contraste. Le niveau de l'obstacle est visualisé sur une image en deux dimensions, qui permet d'affiner la stratégie thérapeutique. Cependant, le niveau de l'obstacle n'est pas toujours visualisé, notamment en cas de rein muet ou d'obstruction importante, nécessitant de compléter le bilan par une UPR.

Uroscanner

Il devient incontestablement l'examen de référence. Il a l'avantage par rapport à l'urographie intraveineuse de pouvoir localiser le siège de l'obstacle même en cas de rein muet. Le siège et l'importance d'une collection d'urine peuvent également être précisés. Un cliché d'urographie intraveineuse doit être réalisé en fin d'examen, afin d'obtenir une image en deux dimensions, plus anatomique, utile pour le chirurgien. De plus en plus, le cliché d'urographie intraveineuse est remplacé par des reconstructions 2D et 3D de l'appareil urinaire, qui apportent les mêmes informations anatomiques et peuvent être retravaillées, si besoin, dans différents plans de l'espace.

IRM

Chez le patient insuffisant rénal ou présentant une contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé, l'IRM est une bonne alternative à l'uroscanner. La technique de l'urographie par résonance magnétique (uro-IRM), basée sur des séquences à pondération T2 très élevée, permet une acquisition rapide d'une coupe épaisse, frontale contenant tout l'arbre urinaire. La reproduction d'une image en 2D ou 3D proche de l'urographie intraveineuse, sans injection de produit de contraste, est possible. L'utilisation de l'IRM n'a pas encore fait l'objet d'une validation pour l'exploration des traumatismes de l'uretère. Cependant, l'uro-IRM a montré sa supériorité par rapport à la tomodensitométrie sans injection et au couple échographie-abdomen sans préparation (ASP) dans le diagnostic des obstructions non lithiasiques [103]. Lorsqu'il n'est pas dilaté, l'exploration de l'uretère par l'uro-IRM est moins performante. L'injection de gadolinium ou de diurétique ou la compression urétérale peuvent permettre une exploration plus complète [104]. L'IRM permet une bonne visualisation de l'extravasation d'urine et des urinomes.

UPR

Lorsque les données fournies par l'urographie intraveineuse ou le scanner sur le siège, l'étendue et le type de lésion (fistule ou obstruction) ne sont pas suffisamment précises, l'urétéropyélographie est nécessaire. L'intégrité de la vessie peut être vérifiée lors de la cystoscopie. La mise en place d'une sonde urétérale peut éventuellement être réalisée dans le même temps.

Pyélographie antégrade

Lorsqu'une néphrostomie a été mise en place, il est facile de réaliser une pyélographie antégrade. Elle permet une visualisation de l'appareil urinaire en amont de la lésion avec une meilleure résolution qu'en urographie intraveineuse, en particulier s'il existe un obstacle. La pyélographie permet d'apprécier la longueur d'uretère sain en amont de la lésion. La pyélographie permet également de préjuger des chances de réussite d'une tentative de mise en place d'endoprothèse urétérale, selon que le produit de contraste franchit l'obstacle ou non. En cas d'obstacle complet, la pyélographie peut être couplée à l'UPR pour déterminer avec le plus de précision la longueur de la lésion urétérale. La pyélographie peut également être couplée au scanner sans injection.

Cystographie

Pour les cas de fistules vaginales, la cystographie élimine la présence d'une fistule vésicale.

■ Traitement

Traitement endo-urologique et percutané

Endoprothèse urétérale

La mise en place d'une endoprothèse urétérale par voie rétrograde ou antégrade est possible dans un tiers des cas, lorsque l'obstruction urétérale n'est pas complète, l'atteinte urétérale pas trop étendue et la prise en charge précoce (Tableau 13) [2, 13, 14, 16, 35, 38]. La simple mise en place d'une sonde double J peut permettre de régler le problème dans plus de la moitié des cas (Tableau 13). C'est donc un peu plus de 15 % des patients qui peuvent être traités avec succès par la simple mise en place d'une endoprothèse urétérale. La durée de sondage recommandée n'est pas consensuelle (3 semaines à 6 mois selon les auteurs).

Tableau 13.
Nombre de lésions de l'uretère pour lesquelles une endoprothèse urétérale a pu être mise en place par voie rétrograde ou antégrade. Taux de succès de la simple mise en place d'une endoprothèse pour le traitement des lésions opératoires de l'uretère.

	Lésions urétérales	Sonde JJ	Succès	Suivi (ans)
Aslan (1999) [13]	22	5 (23 %)	3 (60 %)	0,3
Karmouni (2001) [14]	34	14 (41 %)	10 (71 %)	1,25
Sakellariou (2002) [35]	88	18 (20 %)	14 (78 %)	3,4
Giberti (1996) [38]	72	25 (35 %)	6 (24 %)	1
Assimos (1994) [16]	28	13 (46 %)	5 (38 %)	-
Cormio (1993) [2]	50	16 (32 %)	16 (100 %)	2
Total	294	91 (31 %)	54 (59 %)	

Néphrostomie percutanée

Une néphrostomie percutanée peut être réalisée en cas d'échec d'une tentative de mise en place d'endoprothèse ou d'emblée dans les cas défavorables pour un traitement endoscopique. La résolution spontanée de la lésion urétérale après drainage par néphrostomie est possible mais reste exceptionnelle [4, 12, 13, 15, 16, 38]. La néphrostomie constitue un moyen efficace de drainer les urines en attendant un traitement définitif par chirurgie ouverte ou une deuxième tentative de traitement endoscopique.

Traitement endoscopique des fistules urétérovaginales

Pour les patientes qui se présentent avec une fistule urétérovaginale, associée à une lésion urétérale peu étendue, une tentative de mise en place d'endoprothèse urétérale peut être tentée. Elle n'est couronnée de succès que dans 22 % des cas (8 cas sur 37) si l'on regroupe les séries d'Elabd [37] et de Selzman [105] comprenant respectivement 17 et 20 cas. Des endoprothèses sans œillets sur le corps, « JJ fistules », sont classiquement utilisées. Un sondage vésical est nécessaire pendant au moins 1 semaine pour éviter le reflux d'urine le long de l'endoprothèse. En cas d'échec, le drainage des urines est réalisé par néphrostomie percutanée. La mise en place de sonde double J par voie antégrade peut alors être proposée et réussie dans 17 % des cas (4 cas sur 24). Lorsqu'une endoprothèse urétérale a pu être insérée (32 %), la fistule urétérovaginale a été tarie dans tous les cas. Après un recul de 4,5 ans pour Elabd et 3,5 ans pour Selzman, l'évolution vers la sténose a été observée dans 17 % (2 cas). Ces deux sténoses ont été traitées avec succès par voie endoscopique. Un tiers des fistules urétérovaginales peuvent donc être traitées uniquement par voie endoscopique, ce qui n'est pas négligeable. En revanche, lorsque la fistule est drainée par une néphrostomie percutanée, si le tarissement de la fistule peut être obtenu, l'évolution se fait dans tous les cas vers la sténose, nécessitant un traitement par chirurgie ouverte.

Dilatation urétérale, urétérotomie endoscopique

Une sténose iatrogène ou résiduelle après échec d'un premier traitement chirurgical ou endoscopique peut être traitée par des techniques endoscopiques : dilatation au ballonnet, urétérotomie en urétéroscopie à la lame froide ou au laser. Dans la série

de Giberti [38], 25 patients ont été traités uniquement par des techniques endoscopiques avec 100 % de succès à 3 mois. Cependant, les résultats avaient tendance à se dégrader dans le temps, si bien qu'à 1 an le bon résultat s'était maintenu chez seulement 16 patients (64 %). Les meilleures indications du traitement endoscopique sont les sténoses courtes (< 1,5 cm) et diagnostiquées précocement. Il ne coupe pas les ponts pour un traitement par chirurgie ouverte en cas d'échec [98].

Réalignement endoscopique

Le réalignement endoscopique de lésions urétérales plus étendues (4 à 10 cm) est faisable [106]. Une fil guide est introduit dans l'urinome par voie antégrade puis récupéré à l'aide d'un urétéroscope et d'une pince endoscopique par voie rétrograde. Cependant, l'expérience de cette technique, qui relève plus de la performance endoscopique, est limitée et les résultats ne semblent pas encourageants.

> *Points forts*
>
> La simple mise en place d'une endoprothèse urétérale peut traiter avec succès 15 % des lésions opératoires de l'uretère.
> La néphrostomie est un moyen efficace de drainer les urines en attendant un traitement définitif par chirurgie ouverte ou une deuxième tentative de traitement endoscopique.
> Un tiers des fistules urétérovaginales peuvent être traitées par voie endoscopique.
> Les meilleures indications de dilatation sont les sténoses courtes et diagnostiquées précocement.

Urétérolyse

La simple exérèse de ligatures permet dans certains cas de régler le problème [3-5, 13, 17, 23, 35]. Il est plus prudent de mettre en place dans le même temps une sonde urétérale en prévention de l'œdème post-traumatique ou pour permettre la cicatrisation d'une éventuelle plaie urétérale associée. Cette attitude n'est valable que si le retrait de ligature n'est pas réalisé trop tardivement et après s'être assuré de la bonne vitalité de l'uretère. Il existe bien entendu un risque de nécrose secondaire car la vitalité urétérale n'est pas toujours facile à évaluer en peropératoire.

Anastomose urétéro-urétérale

Suture simple

Les sections partielles de l'uretère peuvent être traitées par simple suture urétérale lorsque les berges de la plaie sont saines. La mise en place d'une sonde urétérale est recommandée lorsque la plaie dépasse l'hémicirconférence et dans tous les cas à risque [107].

Résection-anastomose (Fig. 10)

La résection-anastomose est le procédé de réparation le plus simple lorsque la lésion urétérale est inférieure à 3 cm. Les deux extrémités doivent être libérées suffisamment pour pouvoir réaliser une anastomose sans tension, en prenant garde de ne pas dévasculariser l'uretère. Les deux extrémités sont spatulées et une anastomose terminoterminale est confectionnée après avoir intubé l'uretère par une sonde urétérale. La réimplantation urétérovésicale est généralement la règle pour la réparation des

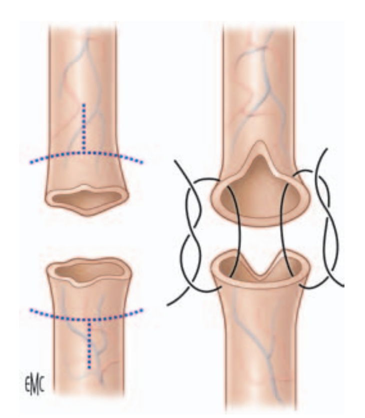


Figure 10. Résection-anastomose de l'uretère.

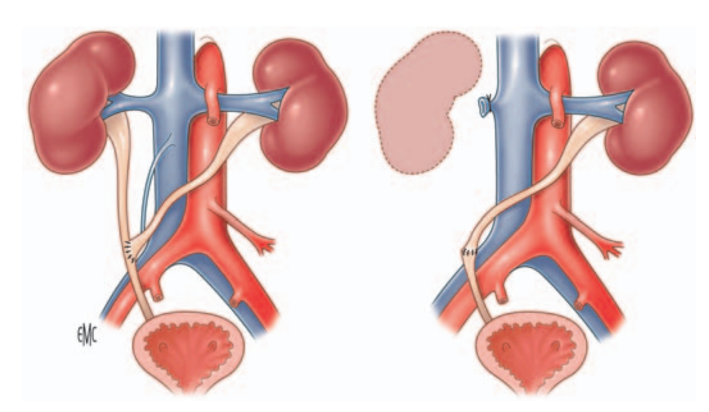


Figure 11. Urétéro-urétérostomie croisée terminolatérale ou terminoterminale.

lésions de l'uretère pelvien, pour ne pas s'exposer à une éventuelle dévascularisation du segment distal et car la dissection des 5 derniers centimètres de l'uretère est plus délicate. Il n'est cependant pas une hérésie de réaliser une résection-suture au niveau de l'uretère pelvien. Dans une étude rétrospective récente, à propos de 9 patients traités avec succès par résection-suture de l'uretère pelvien avec un recul de 3 ans, Paick [108] remet en question le dogme selon lequel les lésions de l'uretère pelvien ne doivent pas être traitées par résection-anastomose.

Urétéro-urétérostomie croisée (Fig. 11)

Pour les avulsions de l'uretère étendues jusqu'au-dessus du détroit supérieur, l'urétéro-urétérostomie croisée représente une alternative simple et efficace. L'uretère lésé doit être mobilisé suffisamment haut pour pouvoir gagner le plus de longueur. L'uretère est transposé à travers la ligne médiane en arrière du mésosigmoïde. Le plus souvent, le croisement est réalisé au-dessus de l'artère mésentérique, ce qui permet de gagner plus de longueur et d'éviter la création d'un coude. Dans les cas extrêmes, ce passage peut se faire en transpéritonéal avec passage de la racine mésentérique. L'uretère receveur est mobilisé vers la ligne médiane, uniquement sur un court segment pour préserver au mieux sa vascularisation. Après spatulation de l'uretère donneur, une large anastomose terminolatérale est réalisée, l'uretère étant intubé par une sonde urétérale. Ce qui est reproché à cette intervention est qu'elle fait courir un risque à l'appareil urinaire controlatéral. Les complications pouvant survenir - nécroses urétérales, sténoses, lithiases, fistules urétérales, twist de l'uretère - sont susceptibles de retentir sur l'uretère controlatéral et de conduire à une insuffisance rénale. Aussi, si une réimplantation urétérale est possible, elle est toujours préférable à une transurétérostomie. Cependant, si les complications des urétéro-urétérostomies croisées sont graves, il semblerait qu'elles soient peu fréquentes, aux alentours de 6 % (Tableau 14) [109-118]. Bien que le sujet reste controversé, l'indication d'une transurétérostomie se discute par rapport à une urétéro-iléoplastie [110]. Les contre-indications

Tableau 14.
Complications des urétéro-urétérostomies croisées.

	Nombre de patients	Complications
Kilciler (2006) [109]	34	5 (14,7 %)
Sugarbaker (2003) [110]	12	1 (8,3 %)
Mure (2000) [111]	69	4 (5,8 %)
Noble (1997) [112]	253	6 (2,4 %)
Hodges (1980) [113]	100	6 (6 %)
Hendren (1980) [114]	75	3 (4,0 %)
Sandoz (1977) [115]	23	4 (17,4 %)
Ehrlich (1975) [116]	5	5 (100 %)
Total	612	39 (6,4 %)

classiquement décrites pour cette technique sont : les lithiases urinaires récidivantes, la tuberculose urinaire, les tumeurs de la voie excrétrice supérieure, la fibrose rétropéritonéale, le reflux urétérovésical controlatéral.

> *Points forts*
>
> Les sections partielles de l'uretère peuvent être traitées par simple suture urétérale lorsque les berges de la plaie sont saines.
> La résection-anastomose est le procédé de réparation le plus simple lorsque la lésion urétérale est inférieure à 3 cm.
> Les complications des urétéro-urétérostomies croisées sont graves car elles touchent les deux uretères, cependant elles sont peu fréquentes (6%).

Réimplantation urétérovésicale

Réimplantion urétérovésicale avec trajet antireflux (Fig. 12)

C'est le procédé de choix pour les lésions des 5 derniers centimètres de l'uretère. Différentes techniques de réimplantation avec trajet antireflux existent : les deux techniques les plus utilisées sont celle dérivée de la technique de Lich-Grégoire qui est pratiquée par voie extravésicale et la technique de Leadbetter-Politano qui nécessite une ouverture vésicale (Fig. 12). Lorsque la réimplantation ne peut pas être réalisée sans tension, deux artifices peuvent être utilisés : la réimplantation sur vessie psoïque ou le lambeau de Boari-Küss. La faisabilité en cœlioscopie de la réimplantation urétérovésicale classique, sur vessie psoïque ou par lambeau de Boari-Küss a été montrée. Dans une étude comparative récente, les résultats de la technique cœlioscopique étaient similaires à la chirurgie ouverte [119]. Cependant, en dehors des équipes expérimentées en cœlioscopie et étant donné les implications médicolégales des traumatismes opératoires de l'uretère, la chirurgie ouverte reste la technique de référence.

Vessie psoïque (Fig. 13)

La réimplantation sur vessie psoïque permet de réparer des lésions de l'uretère distal remontant jusqu'au détroit supérieur. Pour gagner de la longueur, la vessie est tractée en direction de l'uretère puis fixée sur la partie tendineuse du muscle psoas. Deux artifices permettent la fixation de la vessie le plus haut possible :

- les faces antérieure et latérale de la vessie doivent être libérées, l'artère ombilicale controlatérale et l'ouraque sont sectionnés ;

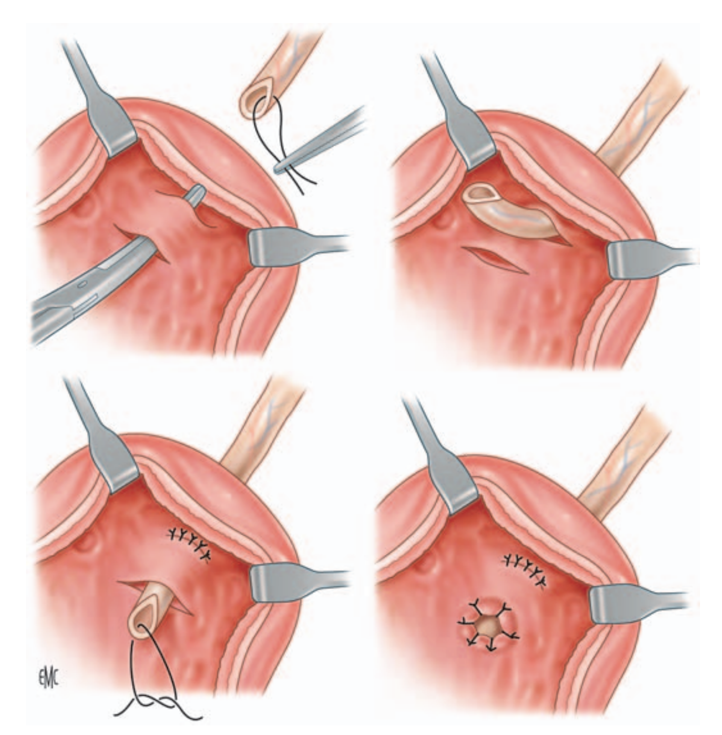


Figure 12. Réimplantation urétérovésicale selon Leadbetter-Politano.

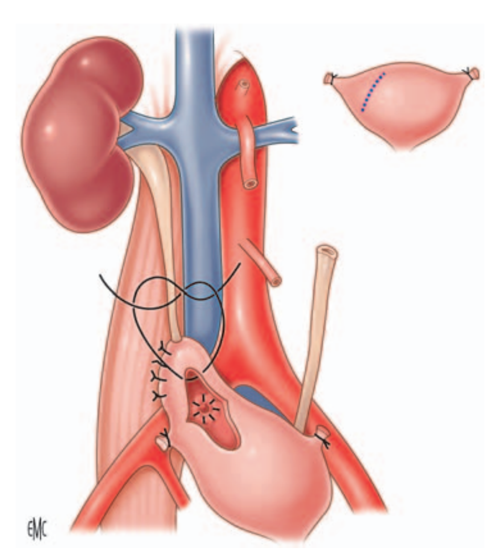


Figure 13. Réimplantation sur vessie psoïque.

- la vessie doit être ouverte transversalement et refermée longitudinalement. La réimplantation de l'uretère est réalisée si possible avec un trajet antireflux selon le principe de Leadbetter-Politano.

Cette technique permet de gagner jusqu'à 5 cm de longueur par rapport à une technique de réimplantation classique. Le taux de succès de cette technique est de plus de 95 % [120]. Les principales complications sont la sténose de la réimplantation et la fistule urétérale. Cette technique nécessite une bonne capacité vésicale, et ne peut pas être réalisée sur des vessies rétractées.

Lambeau vésical tubulé de Boari-Küss (Fig. 14)

La reconstruction par lambeau vésical tubulé selon Boari-Küss est une autre alternative pour traiter les lésions de l'uretère pelvien siégeant en dessous du détroit supérieur. Le lambeau vésical prélevé doit avoir une large base en respectant un ratio longueur sur largeur de 2 à 3 sur 1. L'uretère est réimplanté sur le lambeau avec un trajet antireflux si possible. La fixation du lambeau au psoas qui combine la technique de Boari-Küss à

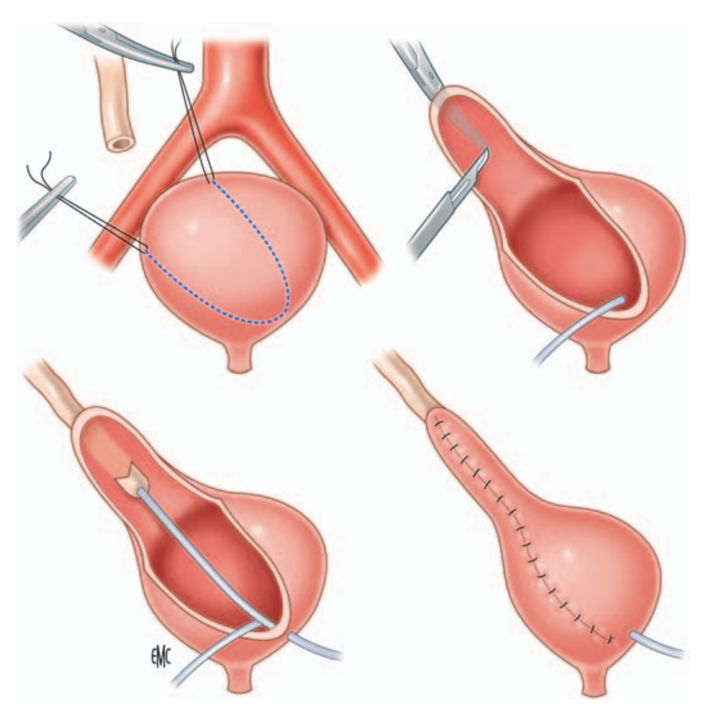


Figure 14. Lambeau vésical tubulé de Boari-Küss.

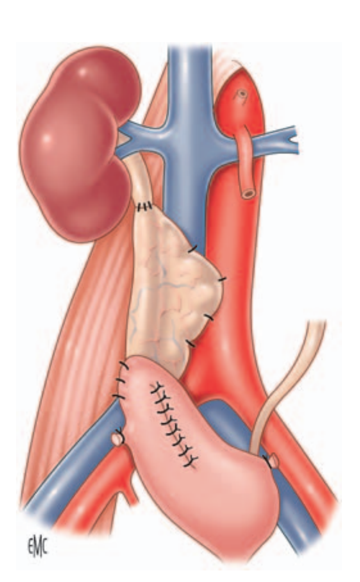


Figure 15. Urétéro-iléoplastie.

celle de la vessie psoïque permet de gagner encore en longueur [121]. La réimplantation sur vessie psoïque est souvent préférée à celle de Boari-Küss du fait de sa simplicité et des problèmes ischémiques qui peuvent survenir au niveau du lambeau vésical. Cependant, la technique de Boari-Küss permet de pallier des avulsions plus étendues de l'uretère remontant parfois bien au-dessus du détroit supérieur [120, 122, 123]. Les principales complications sont : la sténose de la réimplantation urétérale, les fistules urétérales. Ces complications résultent soit d'une tension excessive ou de problèmes ischémiques au niveau de l'uretère ou du lambeau [120, 124]. Cette technique est contre-indiquée en cas de réduction de la capacité vésicale.

> *Points forts*
>
> La réimplantation urétérovésicale avec trajet antireflux est le procédé de choix pour les lésions des 5 derniers centimètres de l'uretère.
> La réimplantation sur vessie psoïque est souvent préférée à celle de Boari-Küss du fait de sa simplicité et des problèmes ischémiques qui peuvent survenir au niveau du lambeau vésical.
> La technique de Boari-Küss permet de pallier des avulsions plus étendues de l'uretère.

Remplacement urétéral

Urétéro-iléoplastie (Fig. 15)

Le traitement de référence des avulsions complètes de l'uretère est l'urétéro-iléoplastie. Un segment d'iléon prélevé à distance de la valvule de Bauhin est prélevé. Le segment de grêle est amené dans l'espace rétropéritonéal par une fenêtre à travers le mésocôlon et anastomosé entre la vessie et l'uretère proximal ou le pyélon. L'iléon doit être disposé dans le sens du péristaltisme. Une controverse existe sur la nécessité de réaliser une réimplantation avec ou sans antireflux dans la vessie. Chez l'adulte et en l'absence d'obstacle à l'évacuation des urines, une réimplantation directe est suffisante [125, 126]. La grande compliance de l'intestin grêle permet de tamponner les à-coups de la pression vésicale. Ainsi, lorsque le segment intestinal dépasse 15 cm, il n'existe plus de reflux vésicorénal en cystoscopie [125]. Chez l'enfant ou en présence de vessie à haute pression, une réimplantation antireflux avec éventuellement modelage semble préférable [127]. Les complications de l'entérocystoplastie comportent : l'acidose métabolique hyperchlorémique, les infections urinaires, l'obstruction par le mucus, la sténose de la réimplantation, l'altération de la fonction rénale. Les séries récentes semblent indiquer que les complications sont assez peu fréquentes, aux alentours de 10 % des cas, et des bons résultats à long terme ont été obtenus dans la majorité des cas [125-129]. Les complications métaboliques sont d'autant plus rares que le segment iléal utilisé est court. La réimplantation de l'iléon sur vessie psoïque a été proposée pour réduire la longueur d'intestin grêle utilisée [130]. Les résultats les plus mauvais sont observés chez les patients ayant une fonction rénale altérée. Chez ces patients, la survenue d'acidose métabolique hyperchlorémique et l'évolution vers l'aggravation de la fonction rénale est fréquente [125, 127, 128]. Aussi, la présence d'une insuffisance rénale sévère constitue une contre-indication à l'urétéro-iléoplastie. Chez les patients atteints de lithiases récidivantes, la production de calculs n'augmente pas et leur élimination est en général facilitée [126]. La faisabilité de l'urétéro-iléoplastie en cœlioscopie a été montrée [131].

Remplacement prothétique (Fig. 16)

L'utilisation du détour extra-anatomique rénovésical est une possibilité pour traiter les lésions urétérales étendues bilatérales ou sur rein unique chez des patients trop fragiles pour envisager une chirurgie reconstructive complexe. Cette solution est plus confortable que le maintien de néphrotomies au long cours [132]. L'utilisation de prothèses de large calibre en polyester recouvert de silicone sur la face interne permet de réduire les complications à type d'incrustation. Cependant, il existe peu de données sur l'évolution à long terme de ce genre de matériel [133]. Il reste pour l'instant réservé aux patients atteints d'une affection maligne et ayant une espérance de vie limitée.

Autres

D'autres types de montages chirurgicaux permettent de remplacer l'uretère et peuvent avoir leur utilité. L'appendice, lorsqu'il est suffisamment long, peut être utilisé pour réparer une lésion segmentaire de l'uretère iliaque ou lombaire droit (Fig. 17) [134]. La confection de tubes fins à partir d'intestin grêle détubulé puis retubulé selon le principe de Yang-Monti, a été

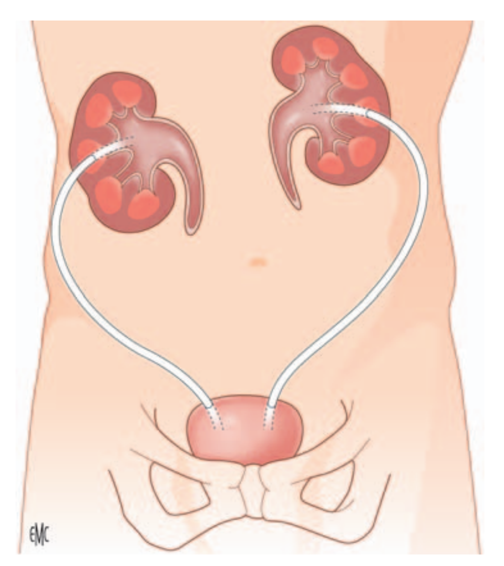


Figure 16. Détour rénovésical.

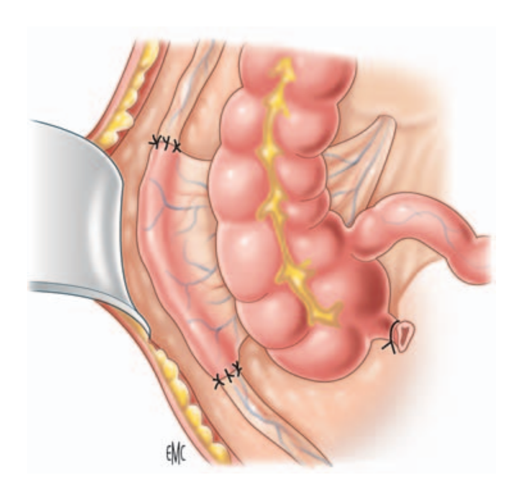


Figure 17. Remplacement segmentaire de l'uretère iliolombaire utilisant l'appendice.

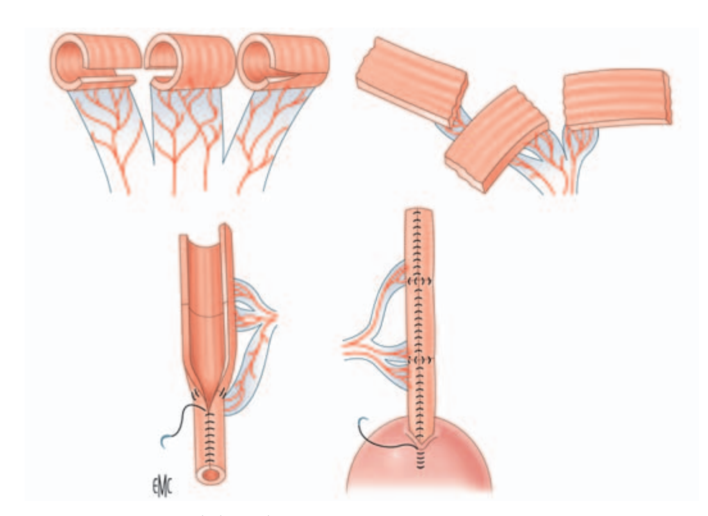


Figure 18. Urétéro-iléoplastie utilisant le principe de Yang-Monti.

proposée pour remplacer l'uretère lésé (Fig. 18) [135]. L'addition de deux à trois segments de grêle de 2,5 cm de longueur permet d'obtenir un tube de 12 à 18 cm de longueur. Cette technique, en cours d'évaluation, a comme avantage de diminuer la longueur d'intestin prélevée et probablement de diminuer les complications métaboliques. Le côlon a aussi été utilisé selon ce même procédé de Yang-Monti [136].

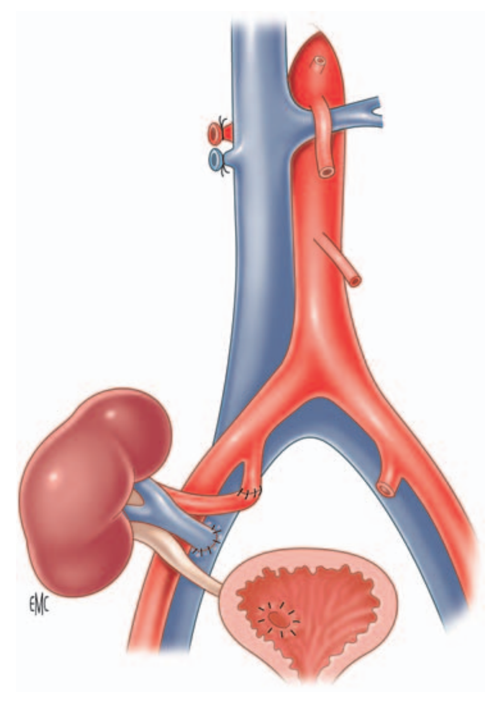


Figure 19. Autotransplantation.

Les avancées de l'ingénierie tissulaire n'ont pas encore permis de développer des procédés meilleurs que l'iléoplastie pour remplacer l'uretère, mais permettront peut-être un jour d'apporter des solutions moins invasives [137].

> *Points forts*
>
> L'urétéro-iléoplastie est le traitement de référence des avulsions complètes de l'uretère.
> Les complications de l'urétéro-iléoplastie (acidose métabolique hyperchlorémique, infections urinaires, obstruction par le mucus, sténose, insuffisance rénale) sont assez peu fréquentes (10 %).
> Les résultats les plus mauvais de l'urétéro-iléoplastie sont observés chez les patients ayant une fonction rénale altérée.
> L'utilisation de détour extra-anatomique rénovésical est réservée aux patients atteints ayant une espérance de vie limitée.

Mobilisation rénale et autotransplantation

Mobilisation du rein

La nécessité de réaliser une anastomose sans tension suppose de mobiliser les extrémités urétérales, mais aussi parfois une libération du rein. Celle-ci permet parfois de gagner jusqu'à 4 cm en longueur [107]. Le rein doit être libéré entièrement et n'être plus attaché que par son pédicule. À gauche, il peut être nécessaire de sectionner la veine surrénalienne pour mieux mobiliser vers le bas la veine rénale gauche.

Autotransplantation (Fig. 19)

L'autotransplantation est une option pour les avulsions étendues de l'uretère. Il est possible de réaliser une transposition des vaisseaux. Cette technique, proposée par Gil-Vernet [138], permet ainsi d'abaisser le rein de 8 à 10 cm. Elle nécessite,

Tableau 15.
Taux de perte du greffon lors d'autotransplantation rénale pour lesion étendue de l'uretère.

	Nombre d'autotransplantations	Perte du greffon
Webster (2005) [141]	4	1 (25 %)
Bluebond-Langner (2004) [142]	4	1 (25 %)
Perumalla (1998) [143]	5	0 (0 %)
Al Ali (1996) [144]	2	0 (0 %)
Plas (1996) [145]	4	0 (0 %)
Novick (1990) [140]	27	3 (11,1 %)
Passerini-Glazel (1994) [123]	2	0 (0 %)
Benson (1990) [130]	2	0 (0 %)
Bodie (1986) [146]	23	2 (8,7 %)
Total	73	7 (9,6 %)

Tableau 16.
Taux de néphrectomie dans les séries récentes de lésions iatrogènes de l'uretère.

	Lésions urétérales	Néphrectomie
Nawaz (2007) [17]	39	1 (2,6 %)
Al Awadi (2005) [5]	82	2 (2,4 %)
Karmouni (2001) [14]	34	7 (20,6 %)
Sakellariou (2002) [35]	88	0 (0 %)
Aslan (1999) [13]	22	1 (4,5 %)
Harkki-Siren (1998) [30]	60	3 (5 %)
Kostakopoulos (1998) [36]	46	1 (2,2 %)
Selzman (1996) [4]	165	7 (4,2 %)
Giberti (1996) [38]	72	2 (2,8 %)
Assimos (1994) [16]	28	0 (0 %)
Neuman (1991) [15]	18	0 (0 %)
Total	654	24 (4 %)

comme pour la transplantation rénale, la perfusion-réfrigération du rein avec un liquide de conservation. Du côté droit, la veine étant courte, c'est elle qui est réimplantée plus bas dans la veine cave inférieure. Du côté gauche, l'artère rénale, qui limite la descente du rein, est réimplantée plus bas dans l'aorte. Enfin, une autotransplantation complète avec transplantation du rein en fosse iliaque, à l'identique d'une greffe avec donneur vivant est possible. L'uretère est au mieux réimplanté dans la vessie avec un trajet antireflux selon la technique dérivée de Lich-Gregoire. En cas d'avulsion complète de l'uretère, il est possible de réaliser une anastomose pyélovésicale. L'expérience des anastomoses pyélovésicales est limitée, mais de bons résultats à long terme ont été obtenus par cette technique sans infection urinaire à répétition, ni perte importante de fonction rénale [139, 140]. Les complications de l'autotransplantation sont essentiellement vasculaires : sténoses artérielles, thromboses veineuses, infarctus rénal, hématomes. Les problèmes infectieux ne semblent pas très fréquents. Une étude a tenté de comparer de manière rétrospective les suites opératoires de patients autotransplantés à celles de patients ayant bénéficié d'une urétéro-iléoplastie et a conclu à l'absence de différence en termes de fonction rénale et de complications [130]. Cependant, si de bons résultats à long terme ont été obtenus, l'autotransplantation fait courir un risque de perte rénale encore mal évalué du fait du peu de cas rapportés (Tableau 15) [123, 130, 140-146]. Aussi, l'autotransplantation est actuellement recommandée en dernier recours après échec ou contre-indication des autres techniques classiques [1].

> *Points forts*
>
> La mobilisation rénale permet parfois de gagner jusqu'à 4 cm en longueur.
> L'autotransplantation fait courir un risque de perte rénale encore mal évalué et est actuellement recommandée après échec ou s'il existe une contre-indication des autres techniques classiques.

Néphrectomie

La néphrectomie doit être évitée autant que possible. Elle est indiquée de manière indiscutable lorsque le rein sus-jacent est non fonctionnel. Elle peut se discuter dans plusieurs situations :
- après échec de multiples tentatives de réparation de l'uretère ;
- comme traitement des lésions urétérales étendues si l'indication d'une urétéro-iléoplastie est écartée en raison de l'état général du patient ou par choix du patient ;

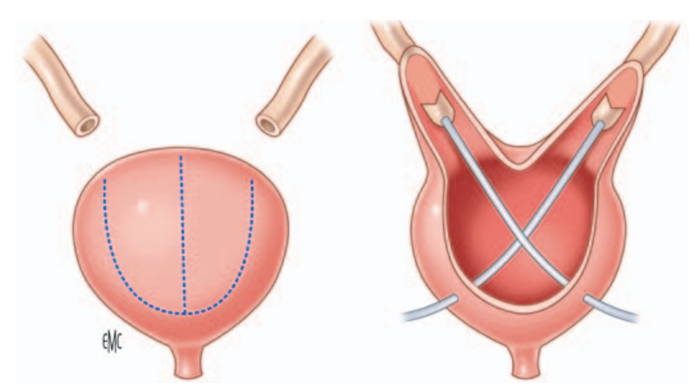


Figure 20. Bipartition vésicale : double lambeau de Boari-Küss.

- chez des patients fragiles, éventuellement dans un contexte de chirurgie vasculaire où l'apparition d'un urinome fait courir un risque septique important pour les prothèses vasculaires.

La néphrectomie a l'avantage d'être une intervention simple permettant de régler le problème en une fois. Avant de pratiquer la néphrectomie, il faut bien entendu s'assurer de la bonne fonction du rein controlatéral. Le taux de néphrectomie dans la série de Higgins de 1967 comprenant 87 patients était de 27 % [7]. Dans les séries récentes, le taux de néphrectomie est passé aux alentours de 4 % (Tableau 16) [4, 5, 13-17, 30, 35, 36, 38].

Dérivation urinaire définitive

Exceptionnellement, une dérivation urinaire définitive doit être pratiquée : urétérostomie cutanée, urétérostomie transiléale (Bricker). Il s'agit en général de lésions urétérales bilatérales étendues avec destruction concomitante du bas appareil ou chez des patients fragiles pour qui une chirurgie reconstructive complexe n'est pas possible.

Lésions urétérales bilatérales

Les lésions opératoires bilatérales lorsqu'elles sont étendues représentent un défi chirurgical. Certaines techniques peuvent être adaptées pour réparer des lésions bilatérales. À partir de la technique de Boari-Küss, deux lambeaux vésicaux peuvent être prélevés réalisant une bipartition vésicale (Fig. 20) [40]. Les uretères sont réimplantés sur chacune des cornes vésicales. L'urétéro-iléoplastie peut permettre de réparer des lésions urétérales bilatérales. En faisant croiser la ligne médiane au segment de grêle prélevé, les deux uretères peuvent être

Tableau 17.
Taux global de succès primaire et secondaire des traitements des lésions opératoires de l'uretère.

	Nombre uretères	Succès I	Succès II	Suivi (ans)
Nawaz (2007) [17]	39	37 (95 %)	39 (100 %)	-
Al Awadi (2005) [5]	82	77 (94 %)		-
Karmouni (2001) [14]	34	17 (50 %)	23 (68 %)	1,25
Sakellariou (2002) [35]	88	80 (91 %)	85 (97 %)	3,4
Aslan (1999) [13]	22	15 (68 %)	20 (91 %)	0,3
Harkki-Siren (1998) [30]	60	55 (92 %)	-	-
Kostakopoulos (1998) [36]	46	45 (98 %)	-	-
Selzman (1996) [4]	165	142 (86 %)	151 (91 %)	8,5
Giberti (1996) [38]	72	57 (79 %)	63 (87 %)	1
Assimos (1994) [16]	28	15 (54 %)	23 (82 %)	-
Cormio (1993) [2]	50	46 (92 %)	-	2
Neuman (1991) [15]	18	12 (67 %)	-	-
Total	704	598 (85 %)	404 (90 %)	

abouchés à son extrémité proximale [130]. Une double urétéro-iléoplastie ou une urétéro-iléoplastie en « U » peut aussi être réalisée. Il est parfois nécessaire de combiner différentes techniques. Une urétéro-iléostomie croisée peut être associée à une réimplantation urétérovésicale controlatérale sur vessie psoïque ou lambeau de Boari-Küss [123].

■ Stratégie thérapeutique

Les taux de succès des traitements des lésions opératoires de l'uretère avoisinent 85 % après un premier traitement et 90 % après une deuxième ligne de traitements (Tableau 17) [2, 4, 5, 13-17, 30, 35, 36, 38]. Il est important d'affiner la stratégie thérapeutique et de choisir le traitement ayant le plus de chance de réussite. La crainte de suites judiciaires et le souhait de choisir le traitement le moins invasif pour réparer une complication iatrogène sont légitimes mais ne doivent pas conduire le chirurgien à manquer de rigueur dans le choix de l'indication opératoire.

Lésions de l'uretère reconnues en peropératoire

Cette situation est idéale et permet une réparation ayant les meilleures chances de réussite.

La conduite à tenir est suggérée dans l'arbre décisionnel (Fig. 21).

Lésions de l'uretère découvertes en postopératoire

Le drainage des urines et la réparation différée à 3 mois étaient la règle. La plupart des équipes sont revenues sur ce dogme. La réparation immédiate permet d'obtenir de meilleurs résultats et évite au patient l'inconfort d'une néphrostomie prolongée [36, 40]. La réparation précoce permet une réparation dans des conditions proches d'une lésion urétérale découverte en peropératoire. La réparation différée n'est recommandée que pour les lésions découvertes très tardivement (au-delà de 3 semaines) ou s'il existe un contexte de sepsis.

En cas d'urinome important, le drainage percutané de l'urinome est préférable car celui-ci peut être à l'origine de fibrose.

La stratégie thérapeutique pour les lésions opératoires diagnostiquées en postopératoire est détaillée dans l'arbre décisionnel (Fig. 21).

■ Facteurs de risque et prévention

Facteurs de risque

Dans près de la moitié des cas, aucun facteur de risque n'est retrouvé [3]. Il est vrai que les séries de lésions opératoires de l'uretère étant rétrospectives, il n'est pas toujours facile de rechercher rétrospectivement les facteurs de risque. Cependant, un certain nombre de lésions urétérales surviennent au cours d'interventions sans complication peropératoire [97].

Les facteurs de risque couramment décrits sont : les saignements peropératoires importants, l'endométriose, les affections inflammatoires pelviennes, la chirurgie des cancers pelviens, les volumineux fibromes ou tumeur pelvienne, les antécédents d'irradiation pelvienne, les antécédents de chirurgie pelvienne, les adhérences postopératoires, l'obésité [3, 17, 18, 20, 23, 26, 30, 38].

Prévention

La prévention de la survenue des lésions opératoires de l'uretère passe d'abord par une bonne connaissance de l'anatomie, le strict respect d'un certain nombre de règles de sécurité inhérentes à chaque technique chirurgicale et à une anticipation des risques éventuels de lésion urétérale.

Imagerie préopératoire

Certains auteurs ont proposé la réalisation d'une urographie intraveineuse préopératoire [147]. Sa réalisation systématique avant hystérectomie représente un surcoût important pour une rentabilité faible du fait de la relative rareté des lésions urétérales [148]. Cependant, une évaluation préopératoire paraît souhaitable lorsque des facteurs de risque de lésion urétérale sont présents. Actuellement, l'uroscanner paraît plus intéressant encore que l'urographie intraveineuse, car il permet de mieux préciser les rapports anatomiques de l'uretère.

Sonde urétérale préopératoire

La présence de facteurs de risque de lésions urétérales peut conduire à la mise en place de sonde urétérale. L'intérêt de la mise en place d'une sonde urétérale reste un sujet de débat. Elle permet de repérer l'uretère plus facilement, ce qui est particulièrement intéressant dans les cas de pelvis figé ou les cas où l'anatomie du petit bassin est modifiée. Cependant, certains pensent qu'elle peut rendre l'uretère plus vulnérable à une lésion iatrogène, car elle rend celui-ci plus rigide [149]. La mise en place d'une sonde urétérale est certainement une aide, mais elle ne dispense pas d'une dissection prudente de l'uretère. Par ailleurs, l'endoprothèse ne peut pas être palpée en chirurgie cœlioscopique. Aussi, quelques équipes ont testé des sondes urétérales luminescentes pouvant être repérées par la vue [150]. Cependant, l'expérience de ce genre de matériel reste encore limitée.

Règles chirurgicales

La prévention des lésions urétérales passe d'abord par l'établissement d'une bonne exposition. Les ligatures à l'aveugle ou les coagulations monopolaires dans la région de l'uretère sont à éviter. Dans le petit bassin, les tissus doivent être disséqués avant d'être coagulés, ligaturés ou sectionnés. Un certain nombre de règles de sécurité ont été proposées pour chaque type de chirurgie.

Hystérectomie

La traction de l'utérus permet d'éloigner les uretères des pédicules utérins et cervicovaginaux [29]. La dissection vésicovaginale et le refoulement de la vessie mettent la vessie et les uretères à distance [29]. En voie basse, la section des ligaments cardinaux doit être complète avant de ligaturer l'artère utérine, pour éloigner les uretères.

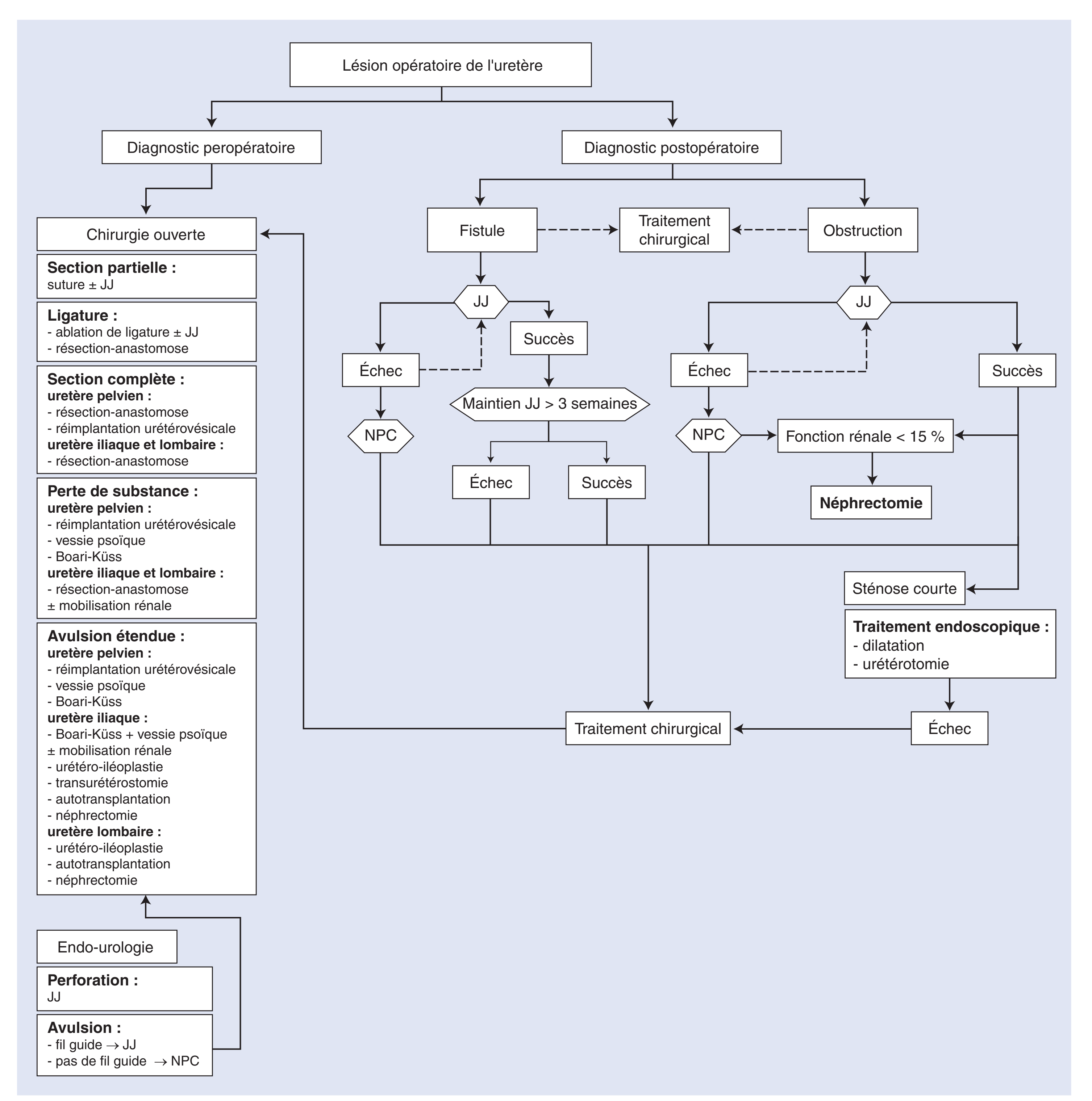


Figure 21. Arbre décisionnel. Lésions opératoires de l'uretère : stratégie thérapeutique. JJ : sonde double J ; NPC : néphrostomie percutanée.

Hystérectomie cœlioscopique

La fenestration du ligament lombo-ovarien permet sa ligature en toute sécurité [66, 120]. Les pinces automatiques (EndoGIA®) sont à éviter. L'utilisation d'un manipulateur utérin pour reproduire la traction utérine utilisée en laparotomie et en voie basse, permet d'éloigner les uretères des artères utérines [66]. Il faut toujours disséquer et refouler la vessie avant de sectionner le vagin.

Urétéroscopie

Les calculs doivent toujours être fragmentés avant extraction à la sonde à panier sauf s'ils sont de très petite taille [46]. Le traitement des calculs de l'uretère iliaque et lombaire par urétéroscopie doit être très prudent et réalisé si possible sur un uretère dilaté ou préparé par une endoprothèse urétérale.

■ Références

[1] Brandes S, Coburn M, Armenakas N, McAninch J. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int* 2004;**94**:277-89.

[2] Cormio L, Battaglia M, Traficante A, Selvaggi FP. Endourological treatment of ureteric injuries. *Br J Urol* 1993;**72**:165-8.

[3] Goodno Jr. JA, Powers TW, Harris VD. Ureteral injury in gynecologic surgery: a ten-year review in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**172**:1817-22.

[4] Selzman AA, Spirnak JP. Iatrogenic ureteral injuries: a 20-year experience in treating 165 injuries. *J Urol* 1996;**155**:878-81.

[5] Al-Awadi K, Kehinde EO, Al-Hunayan A, Al-Khayat A. Iatrogenic ureteric injuries: incidence, aetiological factors and the effect of early management on subsequent outcome. *Int Urol Nephrol* 2005;**37**: 235-41.

[6] Symmonds RE. Ureteral injuries associated with gynecologic surgery: prevention and management. *Clin Obstet Gynecol* 1976;**19**:623-44.
[7] Higgins CC. Ureteral injuries during surgery. A review of 87 cases. *JAMA* 1967;**199**:82-8.
[8] Gangai MP, Agee RE, Spence CR. Surgical injury to ureter. *Urology* 1976;**8**:22-7.
[9] Flynn JT, Tiptaft RC, Woodhouse CR, Paris AM, Blandy JP. The early and aggressive repair of iatrogenic ureteric injuries. *Br J Urol* 1979;**51**: 454-7.
[10] Dowling RA, Corriere Jr. JN, Sandler CM. Iatrogenic ureteral injury. *J Urol* 1986;**135**:912-5.
[11] Witters S, Cornelissen M, Vereecken R. Iatrogenic ureteral injury: aggressive or conservative treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1986;**155**: 582-4.
[12] Lask D, Abarbanel J, Luttwak Z, Manes A, Mukamel E. Changing trends in the management of iatrogenic ureteral injuries. *J Urol* 1995; **154**:1693-5.
[13] Aslan P, Brooks A, Drummond M, Woo H. Incidence and management of gynaecological-related ureteric injuries. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;**39**:178-81.
[14] Karmouni T, Patard JJ, Bensalah K, Manunta A, Guille F, Lobel B. Prise en charge urologique des traumatismes iatrogènes de l'uretère. *Prog Urol* 2001;**11**:642-6.
[15] Neuman M, Eidelman A, Langer R, Golan A, Bukovsky I, Caspi E. Iatrogenic injuries to the ureter during gynecologic and obstetric operations. *Surg Gynecol Obstet* 1991;**173**:268-72.
[16] Assimos DG, Patterson LC, Taylor CL. Changing incidence and etiology of iatrogenic ureteral injuries. *J Urol* 1994;**152**:2240-6.
[17] Nawaz FH, Khan ZE, Rizvi J. Urinary tract injuries during obstetrics and gynaecological surgical procedures at the Aga Khan University Hospital Karachi, Pakistan: a 20-year review. *Urol Int* 2007;**78**:106-11.
[18] Bai SW, Huh EH, Jung da J, Park JH, Rha KH, Kim SK, et al. Urinary tract injuries during pelvic surgery: incidence rates and predisposing factors. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;**17**:360-4.
[19] Dandolu V, Mathai E, Chatwani A, Harmanli O, Pontari M, Hernandez E. Accuracy of cystoscopy in the diagnosis of ureteral injury in benign gynecologic surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;**14**:427-31.
[20] Liapis A, Bakas P, Sykiotis K, Smyrniotis V, Creatsas G. Urinomas as a complication of iatrogenic ureteric injuries in gynecological surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;**91**:83-5.
[21] Yeong CT, Lim TL, Tan KH. Ureteral injuries in an obstetric and gynaecology teaching hospital. *Med J Malaysia* 1998;**53**:51-8.
[22] Stanhope CR, Wilson TO, Utz WJ, Smith LH, O'Brien PC. Suture entrapment and secondary ureteral obstruction. *Am J Obstet Gynecol* 1991;**164**:1513-9.
[23] Daly JW, Higgins KA. Injury to the ureter during gynecologic surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1988;**167**:19-22.
[24] Kafy S, Huang JY, Al-Sunaidi M, Wiener D, Tulandi T. Audit of morbidity and mortality rates of 1792 hysterectomies. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;**13**:55-9.
[25] Vakili B, Chesson RR, Kyle BL, Shobeiri SA, Echols KT, Gist R, et al. The incidence of urinary tract injury during hysterectomy: a prospective analysis based on universal cystoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;**192**:1599-604.
[26] Dorairajan G, Rani PR, Habeebullah S, Dorairajan LN. Urological injuries during hysterectomies: a 6-year review. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;**30**:430-5.
[27] Carley ME, McIntire D, Carley JM, Schaffer J. Incidence, risk factors and morbidity of unintended bladder or ureter injury during hysterectomy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002;**13**:18-21.
[28] Makinen J, Johansson J, Tomas C, Tomas E, Heinonen PK, Laatikainen T, et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod* 2001;**16**:1473-8.
[29] Lambaudie E, Boukerrou M, Cosson M, Querleu D, Crepin G. Hysterectomy for benign lesions: peroperative and early postoperative complications. *Ann Chir* 2000;**125**:340-5.
[30] Harkki-Siren P, Sjoberg J, Tiitinen A. Urinary tract injuries after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1998;**92**:113-8.
[31] Gilmour DT, Das S, Flowerdew G. Rates of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol* 2006;**107**:1366-72.
[32] Mathevet P, Valencia P, Cousin C, Mellier G, Dargent D. Operative injuries during vaginal hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;**97**:71-5.
[33] Polat O, Gul O, Aksoy Y, Ozbey I, Demirel A, Bayraktar Y. Iatrogenic injuries to ureter, bladder and urethra during abdominal and pelvic operations. *Int Urol Nephrol* 1997;**29**:13-8.
[34] Mteta KA, Mbwambo J, Mvungi M. Iatrogenic ureteric and bladder injuries in obstetric and gynaecologic surgeries. *East Afr Med J* 2006; **83**:79-85.
[35] Sakellariou P, Protopapas AG, Voulgaris Z, Kyritsis N, Rodolakis A, Vlachos G, et al. Management of ureteric injuries during gynecological operations: 10 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;**101**:179-84.
[36] Kostakopoulos A, Deliveliotis C, Louras G, Giftopoulos A, Skolaricos A. Early repair of injury to the ureter or bladder after hysterectomy. *Int Urol Nephrol* 1998;**30**:445-50.
[37] Elabd S, Ghoniem G, Elsharaby M, Emran M, Elgamasy A, Felfela T, et al. Use of endoscopy in the management of postoperative ureterovaginal fistula. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997;**8**: 185-90.
[38] Giberti C, Germinale F, Lillo M, Bottino P, Simonato A, Carmignani G. Obstetric and gynaecological ureteric injuries: treatment and results. *Br J Urol* 1996;**77**:21-6.
[39] Sharfi AR, Ibrahim F. Ureteric injuries during gynaecological surgery. *Int Urol Nephrol* 1994;**26**:277-81.
[40] Blandy JP, Badenoch DF, Fowler CG, Jenkins BJ, Thomas NW. Early repair of iatrogenic injury to the ureter or bladder after gynecological surgery. *J Urol* 1991;**146**:761-5.
[41] Cibert J, Revol M. *Les lésions traumatiques de l'uretère*. Paris: Librairie de l'Académie de Médecine; 1959.
[42] de la Rosette JJ, Skrekas T, Segura JW. Handling and prevention of complications in stone basketing. *Eur Urol* 2006;**50**:991-9.
[43] Ostrzenski A, Radolinski B, Ostrzenska KM. A review of laparoscopic ureteral injury in pelvic surgery. *Obstet Gynecol Surv* 2003;**58**:794-9.
[44] Harkki-Siren P, Sjoberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol* 1999;**94**:94-8.
[45] Oh BR, Kwon DD, Park KS, Ryu SB, Park YI, Presti Jr. JC. Late presentation of ureteral injury after laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol* 2000;**95**:337-9.
[46] Johnson DB, Pearle MS. Complications of ureteroscopy. *Urol Clin North Am* 2004;**31**:157-71.
[47] Bouchet A, Cuilleret J. L'abdomen, la région rétropéritonéale, le petit bassin, le périnée. In: *Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle*. Paris: SIMED SA; 1991. p. 2165-242.
[48] Kabalin KN. Anatomy of the retroperitoneum, kidneys and ureters. In: *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 49-88.
[49] Hurd WW, Chee SS, Gallagher KL, Ohl DA, Hurteau JA. Location of the ureters in relation to the uterine cervix by computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**184**:336-9.
[50] Triboulet JP, Vandenbussche P. Vascularization of the ureter and Wertheim's operation. Effect of the type of ureteral vascularization on the occurrence of urinary complications after Wertheim's operation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1982;**11**:439-45.
[51] El Ouakdi M, Jlif H, Boujnah B, Ayed M, Zmerli S. Les fistules urétérovaginales. À propos de 30 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1989;**18**:891-4.
[52] Brandt FT, Albuquerque CD, Lorenzato FR. Transperitoneal unstented ureteral reimplantation for injuries postgynecological surgery. *World J Urol* 2001;**19**:216-9.
[53] Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2) (CD003677).
[54] Riss P, Koelbl H, Neunteufel W, Janisch H. Wertheim radical hysterectomy 1921-1986: changes in urologic complications. *Arch Gynecol Obstet* 1988;**241**:249-53.
[55] Gustilo-Ashby AM, Jelovsek JE, Barber MD, Yoo EH, Paraiso MF, Walters MD. The incidence of ureteral obstruction and the value of intraoperative cystoscopy during vaginal surgery for pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2006;**194**:1478-85.
[56] Karram M, Goldwasser S, Kleeman S, Steele A, Vassallo B, Walsh P. High uterosacral vaginal vault suspension with fascial reconstruction for vaginal repair of enterocele and vaginal vault prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001;**185**:1339-43.
[57] Eisenkop SM, Richman R, Platt LD, Paul RH. Urinary tract injury during cesarean section. *Obstet Gynecol* 1982;**60**:591-6.
[58] Rajasekar D, Hall M. Urinary tract injuries during obstetric intervention. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;**104**:731-4.

[59] Onuora VC, al Ariyan R, Koko AH, Abdelwahab AS, al Jawini N. Major injuries to the urinary tract in association with childbirth. *East Afr Med J* 1997;**74**:523-6.

[60] Stoller ML, Wolf JS. Endoscopic ureteral injuries. In: McAninch JW, editor. *Traumatic and reconstructive urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 199-211.

[61] Geavlete P, Georgescu D, Nita G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. *J Endourol* 2006;**20**:179-85.

[62] See WA. Distal ureteral regeneration after radical transurethral bladder tumor resection. *Urology* 2000;**55**:212-6.

[63] Gill EJ, Elser DM, Bonidie MJ, Roberts KM, Hurt WG. The routine use of cystoscopy with the Burch procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **185**:345-8.

[64] Speights SE, Moore RD, Miklos JR. Frequency of lower urinary tract injury at laparoscopic burch and paravaginal repair. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;**7**:515-8.

[65] Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Lee B, Truss MC, McNeill A, et al. Complications of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): prevention and management. *World J Urol* 2006;**24**:668-75.

[66] Wattiez A, Soriano D, Cohen SB, Nervo P, Canis M, Botchorishvili R, et al. The learning curve of total laparoscopic hysterectomy: comparative analysis of 1647 cases. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;**9**:339-45.

[67] Tamussino KF, Lang PF, Breinl E. Ureteral complications with operative gynecologic laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**178**: 967-70.

[68] Saidi MH, Sadler RK, Vancaillie TG, Akright BD, Farhart SA, White AJ. Diagnosis and management of serious urinary complications after major operative laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1996;**87**:272-6.

[69] Bojahr B, Raatz D, Schonleber G, Abri C, Ohlinger R. Perioperative complication rate in 1706 patients after a standardized laparoscopic supracervical hysterectomy technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; **13**:183-9.

[70] Gao JS, Leng JH, Lang JH, Liu ZF, Shen K, Sun DW, et al. [Ureteral injury in gynecologic laparoscopies]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004;**39**:311-4.

[71] Tsaltas J, Lawrence A, Michael M, Pearce S. Complications of laparoscopic hysterectomy: the Monash experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;**42**:295-9.

[72] Ribeiro S, Reich H, Rosenberg J, Guglielminetti E, Vidali A. The value of intra-operative cystoscopy at the time of laparoscopic hysterectomy. *Hum Reprod* 1999;**14**:1727-9.

[73] Possover M, Krause N, Schneider A. Identification of the ureter and dissection of the bladder pillar in laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1998;**91**:139-43.

[74] Meikle SF, Nugent EW, Orleans M. Complications and recovery from laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal and vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1997;**89**:304-11.

[75] Harkki-Siren P, Sjoberg J, Makinen J, Heinonen PK, Kauko M, Tomas E, et al. Finnish national register of laparoscopic hysterectomies: a review and complications of 1165 operations. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**176**:118-22.

[76] Deprest JA, Munro MG, Koninckx PR. Review on laparoscopic hysterectomy. *Zentralbl Gynakol* 1995;**117**:641-51.

[77] Koh LW, Koh PH, Lin LC, Ng WJ, Wong E, Huang MH. A simple procedure for the prevention of ureteral injury in laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;**11**:167-9.

[78] Cass AS, Bubrick MP. Ureteral injuries in colonic surgery. *Urology* 1981;**18**:359-64.

[79] Hughes ES, McDermott FT, Polglase AL, Johnson WR. Ureteric damage in surgery for cancer of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1984;**27**:293-5.

[80] Kutiyanawala MA, Scott AD, Jameson J. Ureteric injuries during colorectal surgery: strategy for prevention. *Colorectal Dis* 1999;**1**: 334-7.

[81] Hewett PJ, Joseph M, Bokey EL. Ureteric ischaemia following major colorectal resection. *Aust N Z J Surg* 1995;**65**:137-9.

[82] Andersson A, Bergdahl L. Urologic complications following abdominoperineal resection of the rectum. *Arch Surg* 1976;**111**:969-71.

[83] Dong XS, Xu HT, Yu ZW, Liu M, Cu BB, Zhao P, et al. Effect of extended radical resection for rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003;**9**:970-3.

[84] Barlehner E, Benhidjeb T, Anders S, Schicke B. Laparoscopic resection for rectal cancer: outcomes in 194 patients and review of the literature. *Surg Endosc* 2005;**19**:757-66.

[85] Leff EI, Groff W, Rubin RJ, Eisenstat TE, Salvati EP. Use of ureteral catheters in colonic and rectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1982;**25**:457-60.

[86] Kyzer S, Gordon PH. The prophylactic use of ureteral catheters during colorectal operations. *Am Surg* 1994;**60**:212-6.

[87] Bothwell WN, Bleicher RJ, Dent TL. Prophylactic ureteral catheterization in colon surgery. A five-year review. *Dis Colon Rectum* 1994;**37**:330-4.

[88] Dwivedi A, Chahin F, Agrawal S, Chau WY, Tootla A, Tootla F, et al. Laparoscopic colectomy vs. open colectomy for sigmoid diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 2002;**45**:1309-15.

[89] Blake MF, Dwivedi A, Tootla A, Tootla F, Silva YJ. Laparoscopic sigmoid colectomy for chronic diverticular disease. *JSLS* 2005;**9**: 382-5.

[90] Hwang CM, Miller FH, Dalton DP, Hartz WH. Accidental ureteral ligation during an inguinal hernia repair of patient with crossed fused renal ectopia. *Clin Imaging* 2002;**26**:306-8.

[91] Blasco FJ, Saladie JM. Ureteral obstruction and ureteral fistulas after aortofemoral or aortoiliac bypass surgery. *J Urol* 1991;**145**:237-42.

[92] Demailly M, Gastaud O, Hakami F, Petit J. [Report of 2 cases of arterio-ureteral fistula]. *Prog Urol* 2001;**11**:528-33.

[93] Bec A. Ureteric injury during laminectomy for a prolapsed disc. *Br J Urol* 1989;**63**:552-3.

[94] Waters E, Bouchier Hayes DM, Hickey D. Delayed presentation of ureteric injury after thermal insult at total hip replacement. *Br J Urol* 1998;**82**:594.

[95] Gabrion A, Mertl P, Gaullier O, Villamizar J, Vives P. Fistule urétéro-cotyloïdienne après ablation d'une prothèse totale de hanche septique. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1999;**85**:735-9.

[96] Khastgir J, Arya M, Patel HR, Shah PJ. Ureteral injury during radical orthopedic cancer surgery. *J Urol* 2001;**165**:900.

[97] Aronson MP, Bose TM. Urinary tract injury in pelvic surgery. *Clin Obstet Gynecol* 2002;**45**:428-38.

[98] Drake MJ, Noble JG. Ureteric trauma in gynecologic surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;**9**:108-17.

[99] St Lezin MA, Stoller ML. Surgical ureteral injuries. *Urology* 1991;**38**: 497-506.

[100] Yusim Y, Livingstone D, Sidi A. Blue dyes, blue people: the systemic effects of blue dyes when administered via different routes. *J Clin Anesth* 2007;**19**:315-21.

[101] Steele AC, Goldwasser S, Karram M. Failure of intraoperative cystoscopy to identify partial ureteral obstruction. *Obstet Gynecol* 2000;**96**(5Pt2):847.

[102] Visco AG, Taber KH, Weidner AC, Barber MD, Myers ER. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2001;**97**:685-92.

[103] Shokeir AA, El-Diasty T, Eassa W, Mosbah A, El-Ghar MA, Mansour O, et al. Diagnosis of ureteral obstruction in patients with compromised renal function: the role of noninvasive imaging modalities. *J Urol* 2004;**171**:2303-6.

[104] Hughes J, Jan W, Goodie J, Lund R, Rankin S. MR urography: evaluation of different techniques in non-dilated tracts. *Clin Radiol* 2002;**57**:989-94.

[105] Selzman AA, Spirnak JP, Kursh ED. The changing management of ureterovaginal fistulas. *J Urol* 1995;**153**:626-8.

[106] Muentener M, Egli J, Knoenagel H. The endourological management of long ureteric defects. *BJU Int* 2003;**92**:647-9.

[107] Brandes SB, McAninch JW. Reconstructive surgery for trauma of the upper urinary tract. *Urol Clin North Am* 1999;**26**:183-99.

[108] Paick JS, Hong SK, Park MS, Kim SW. Management of postoperatively detected iatrogenic lower ureteral injury: should ureteroureterostomy really be abandoned? *Urology* 2006;**67**:237-41.

[109] Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Zeybek N, Erten K, Ozgok Y. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. *Urol Int* 2006;**77**:245-50.

[110] Sugarbaker PH, Gutman M, Verghese M. Transureteroureterostomy: an adjunct to the management of advanced primary and recurrent pelvic malignancy. *Int J Colorectal Dis* 2003;**18**:40-4.

[111] Mure PY, Mollard P, Mouriquand P. Transureteroureterostomy in childhood and adolescence: long-term results in 69 cases. *J Urol* 2000; **163**:946-8.

[112] Noble IG, Lee KT, Mundy AR. Transuretero-ureterostomy: a review of 253 cases. *Br J Urol* 1997;**79**:20-3.

[113] Hodges CV, Barry JM, Fuchs EF, Pearse HD, Tank ES. Transureteroureterostomy: 25-year experience with 100 patients. *J Urol* 1980;**123**:834-8.

[114] Hendren WH, Hensle TW. Transureteroureterostomy: experience with 75 cases. *J Urol* 1980;**123**:826-33.
[115] Sandoz IL, Paull DP, MacFarlane CA. Complications with transureteroureterostomy. *J Urol* 1977;**117**:39-42.
[116] Ehrlich RM, Skinner DG. Complications of transureteroureterostomy. *J Urol* 1975;**113**:467-73.
[117] Strup SE, Sindelar WF, Walther MM. The use of transureteroureterostomy in the management of complex ureteral problems. *J Urol* 1996;**155**:1572-4.
[118] Rushton HG, Parrott TS, Woodard JR. The expanded role of transureteroureterostomy in pediatric urology. *J Urol* 1987;**138**:357-63.
[119] Rassweiler JJ, Gozen AS, Erdogru T, Sugiono M, Teber D. Ureteral reimplantation for management of ureteral strictures: a retrospective comparison of laparoscopic and open techniques. *Eur Urol* 2007;**51**:512-23.
[120] Koo HP, Bloom DA. Lower ureteral reconstruction. *Urol Clin North Am* 1999;**26**:167-73 (x).
[121] Olsson CA, Norlen LJ. Combined Boari bladder flap-psoas bladder hitch procedure in ureteral replacement. *Scand J Urol Nephrol* 1986;**20**:279-84.
[122] Schoeneich G, Winter P, Albers P, Frohlich G, Muller SC. Management of complete ureteral replacement. Experiences and review of the literature. *Scand J Urol Nephrol* 1997;**31**:383-8.
[123] Passerini-Glazel G, Meneghini A, Aragona F, Oliva G, Milani C, Pagano F. Technical options in complex ureteral lesions: 'ureter-sparing' surgery. *Eur Urol* 1994;**25**:273-80.
[124] Bowsher WG, Shah PJ, Costello AJ, Tiptaft RC, Paris AM, Blandy JP. A critical appraisal of the Boari flap. *Br J Urol* 1982;**54**:682-5.
[125] Waldner M, Hertle L, Roth S. Ileal ureteral substitution in reconstructive urological surgery: is an antireflux procedure necessary? *J Urol* 1999;**162**:323-6.
[126] Matlaga BR, Shah OD, Hart LJ, Assimos DG. Ileal ureter substitution: a contemporary series. *Urology* 2003;**62**:998-1001.
[127] Shokeir AA, Ghoneim MA. Further experience with the modified ileal ureter. *J Urol* 1995;**154**:45-8.
[128] Bonfig R, Gerharz EW, Riedmiller H. Ileal ureteric replacement in complex reconstruction of the urinary tract. *BJU Int* 2004;**93**:575-80.
[129] Chung BI, Hamawy KJ, Zinman LN, Libertino JA. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. *J Urol* 2006;**175**:179-84.
[130] Benson MC, Ring KS, Olsson CA. Ureteral reconstruction and bypass: experience with ileal interposition, the Boari flap-psoas hitch and renal autotransplantation. *J Urol* 1990;**143**:20-3.
[131] Gill IS, Savage SJ, Senagore AJ, Sung GT. Laparoscopic ileal ureter. *J Urol* 2000;**163**:1199-202.
[132] Leroux S, Desgrandchamps F, Ravery V, Bochereau G, Menut P, Teillac P, et al. Étude prospective de la qualité de vie après dérivation urinaire palliative par pontage réno-vésical sous cutané (prothèse urétérale DetourTM). *Prog Urol* 2007;**17**:60-4.
[133] Lloyd SN, Tirukonda P, Biyani CS, Wah TM, Irving HC. The Detour extra-anatomic stent-a permanent solution for benign and malignant ureteric obstruction? *Eur Urol* 2007;**52**:193-8.
[134] Komatz Y, Itoh H. A case of ureteral injury repaired with appendix. *J Urol* 1990;**144**:132-3.
[135] Ali-el-Dein B, Ghoneim MA. Bridging long ureteral defects using the Yang-Monti principle. *J Urol* 2003;**169**:1074-7.
[136] Ubrig B, Waldner M, Roth S. Reconstruction of ureter with transverse retubularized colon segments. *J Urol* 2001;**166**:973-6.
[137] Atala A. Future perspectives in reconstructive surgery using tissue engineering. *Urol Clin North Am* 1999;**26**:157-65 (ix-x).
[138] Gil-Vernet JM. Lowering of the left renal artery. *J Urol* 1982;**128**:686-8.
[139] Ranch T, Granerus G, Henriksson C, Pettersson S. Renal function after autotransplantation with direct pyelocystostomy. Long-term follow-up. *Br J Urol* 1989;**63**:233-8.
[140] Novick AC, Jackson CL, Straffon RA. The role of renal autotransplantation in complex urological reconstruction. *J Urol* 1990;**143**:452-7.
[141] Webster JC, Lemoine J, Seigne J, Lockhart J, Bowers V. Renal autotransplantation for managing a short upper ureter or after ex vivo complex renovascular reconstruction. *BJU Int* 2005;**96**:871-4.
[142] Bluebond-Langner R, Rha KH, Pinto PA, Varkarakis J, Douyon E, Komotar RJ, et al. Laparoscopic-assisted renal autotransplantation. *Urology* 2004;**63**:853-6.
[143] Perumalla C, Nicol DL. Renal autotransplantation for the management of complex ureteric defects. *Aust N Z J Surg* 1998;**68**:376-9.
[144] al-Ali M, Haddad LF. The late treatment of 63 overlooked or complicated ureteral missile injuries: the promise of nephrostomy and role of autotransplantation. *J Urol* 1996;**156**:1918-21.
[145] Plas E, Kretschmer G, Stackl W, Steininger R, Muhlbacher F, Pfluger H. Experience in renal autotransplantation: analysis of a clinical series. *Br J Urol* 1996;**77**:518-23.
[146] Bodie B, Novick AC, Rose M, Straffon RA. Long-term results with renal autotransplantation for ureteral replacement. *J Urol* 1986;**136**:1187-9.
[147] Piscitelli JT, Simel DL, Addison WA. Who should have intravenous pyelograms before hysterectomy for benign disease? *Obstet Gynecol* 1987;**69**:541-5.
[148] Simel DL, Matchar DB, Piscitelli JT. Routine intravenous pyelograms before hysterectomy in cases of benign disease: possibly effective, definitely expensive. *Am J Obstet Gynecol* 1988;**159**:1049-53.
[149] Kuno K, Menzin A, Kauder HH, Sison C, Gal D. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery. *Urology* 1998;**52**:1004-8.
[150] Chahin F, Dwivedi AJ, Paramesh A, Chau W, Agrawal S, Chahin C, et al. The implications of lighted ureteral stenting in laparoscopic colectomy. *JSLS* 2002;**6**:49-52.

T. Culty, Chef de clinique-Assitant (thibautculty@yahoo.com).
T. Lebret, Professeur des Universités - praticien hospitalier.
H. Botto, Professeur associé des Universités.
Service d'urologie, Hôpital Foch, 40, rue Worth, BP36, 92151 Suresnes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Culty T., Lebret T., Botto H. Lésions opératoires de l'uretère. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-160-A-10, 2008.



Sténoses urétérales intrinsèques et extrinsèques

R. de Petriconi

Les sténoses de l'uretère sont un problème quotidien de l'urologue. Les méthodes diagnostiques actuelles permettent dans la majorité des cas d'élucider l'étiologie et de planifier le traitement. Entre solutions palliatives, solutions d'urgence, et définitives chirurgicales, une vaste palette de possibilités s'offre à nous. Elle se complète par les techniques endoscopiques ou de radiologie interventionnelle ainsi que par la cœliochirurgie. Le seul problème qui se pose est celui de l'indication adéquate en fonction des capacités de récupération du rein de stase.

Mots clés : Sténoses urétérales ; Stase urinaire ; Évaluation de la fonction rénale ; Endo-urologie

Plan

Introduction

Les sténoses intrinsèques et extrinsèques de l'uretère prennent de plus en plus d'importance dans notre pratique urologique quotidienne. Ceci est lié à deux groupes de facteurs :

- d'une part :
  - à l'échographie rénale systématique, à la standardisation et à l'amélioration du suivi postopératoire qui font découvrir de plus en plus de stases urinaires asymptomatiques (mais pas forcément plus tôt) ;
  - à l'efficience des traitements oncologiques, qui, par le rallongement du pronostic vital, font entrer certains patients dans des stades tumoraux qu'ils n'auraient jamais atteints par le passé ;
  - à l'amélioration des traitements oncologiques adjuvants, qui nous incitent également à aborder et traiter chirurgicalement des stades carcinologiques de plus en plus avancés que nous aurions réfutés ou classés comme perdus il y a quelques années ;
- d'autre part :
  - à l'augmentation non négligeable des lésions iatrogènes de l'uretère non seulement après chirurgie classique (pelvienne, gynécologique) mais aussi et surtout celles liées au développement des techniques endoscopiques (chirurgie cœlioscopique, chirurgie endo-urologique) ;
  - aux nouvelles techniques interventionnelles endoscopiques et leur objectif de résoudre le problème obstructif urétéral sans grande intervention, qui nous poussent de plus en plus à traiter ces patients alors que par le passé nous aurions affiché une attitude plus attentiste ;
  - enfin, au développement de nouvelles techniques de dérivation urinaire continente et leurs larges indications, qui sont également grandes pourvoyeuses de sténoses d'implantation urétéroentérale au niveau du réservoir.

En 1869, Simon, pionnier du cathétérisme urétéral, pratiqua la première néphrectomie pour rein muet par altération de l'uretère. Depuis, une meilleure connaissance de la physiologie du rein, de l'anatomopathologie et de la physiopathologie du rein de stase et de ses capacités de récupération fonctionnelle, des explorations fonctionnelles prédictives préopératoires (scintigraphie rénale) et le net développement des techniques de dérivations urinaires temporaires (sonde double J, néphrostomie percutanée) ou définitives, nous permettent de plus en plus la conservation de reins en stase et posent plus le problème de l'indication thérapeutique et de la technique à employer en fonction de l'étiologie.

Les formes classiques des sténoses urétérales comme la fibrose rétropéritonéale idiopathique, la stase urinaire du haut appareil durant la grossesse, la stase urinaire dans l'endométriose, etc., sont restées constantes dans leur incidence.

Nous limitons le sujet aux sténoses acquises de l'uretère qui touchent directement ou indirectement la paroi urétérale et excluons les affections et malformations congénitales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale, méga-uretère, etc.), le calcul urétéral, les tumeurs bénignes (polype) et malignes urothéliales de l'uretère. Ces dernières devant néanmoins toujours être considérées dans les hypothèses de diagnostic différentiel.

■ Définition

Rétrécissements, sténoses, compression de l'uretère, obstructions, occlusions partielles ou, à l'extrême, totales, sont des termes qui s'appliquent tous à un état pathologique caractérisé par une réduction de la lumière endo-urétérale entraînant une perturbation du transport des urines avec des conséquences pathologiques pour le haut appareil urinaire sus-jacent, fonction du degré et de la durée de l'obstruction.

Nous utilisons préférentiellement le terme de sténose sans préjuger de la localisation du processus pathologique (affection endomurale = intrinsèque, externe à l'uretère extrinsèque = compression, infiltration).

La définition du type de sténose peut être variée et classifiée suivant des critères anatomiques (localisation haute/basse, unilatérale/bilatérale), des critères anatomopathologiques (sténoses bénignes/malignes), des critères physiopathologiques (sténose aiguë/chronique, partielle/subtotale/totale, compensée/décompensée), etc. Ces classifications, qui peuvent être développées à l'extrême, permettent de mettre l'accent sur un aspect particulier de la sténose et d'en faire découler une attitude thérapeutique générale pour des étiologies très diverses. Par exemple, une sténose partielle inflammatoire, tumorale ou iatrogène, peut être, avec le même grade d'obstruction, compensée ou décompensée. L'indication thérapeutique ne repose pas sur l'importance (longueur) de la sténose ni sur son étiologie, mais uniquement sur le fait d'être compensée ou décompensée.

■ Anatomie des uretères

L'uretère est une structure anatomique rétropéritonéale tubulaire fibromusculaire lisse à lumière virtuelle, animée d'un péristaltisme longitudinal, allant du bassinet jusqu'à la vessie. Son trajet a une légère forme en S étiré à gauche, et inversé à droite et présente trois « rétrécissements » physiologiques.

Les études radiologiques montrent de haut en bas, une variabilité physiologique de calibre [1]. Sa longueur est en général de 24-34 cm pour un adulte de taille normale. L'uretère droit est de 1 cm le plus long. Ils présentent différents segments définis par leur situation anatomique, permettant d'une part la localisation de la sténose et d'autre part de poser les indications quant aux possibilités techniques opératoires (Fig. 1) (cf. infra). Le diamètre extérieur est de 5 mm à 1 cm et le diamètre endoluminal est variable en fonction de la diurèse.

La vascularisation artérielle est classiquement divisée en trois zones d'influence vasculaire anastomosées entre elles par des capillaires longitudinaux. Les origines vasculaires de ces trois zones sont résumées dans la Figure 2 (tiers supérieur : artère rénale/pyélique ; tiers moyen : aorte, artères iliaques, artère mésentérique inférieure à gauche, artère spermatique, ou ovarienne ; tiers inférieur : artères vésicales, artère iliaque interne). L'observation clinique montre qu'en chirurgie urétérale les problèmes (nécrose ischémique, hypovascularisation avec fibrose secondaire) ne surviennent que si l'une de ces zones manque d'emblée (étiologie congénitale, radique, iatrogène chirurgicale).



Le système veineux a une distribution analogue se drainant vers les veines vésicales, vaginales/utérines, gonadiques, iliaques, lombaires et la veine rénale.

Le système lymphatique accompagne sans grande systématisation particulière la distribution artérielle.

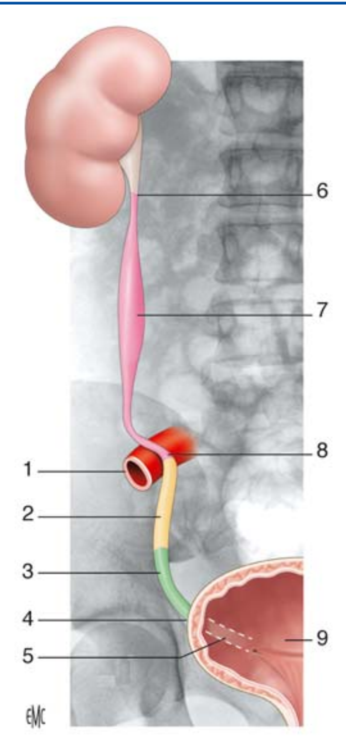


Figure 1. Segments de l'uretère en fonction de son parcours anatomique. La dénomination des différents segments de l'uretère permet non seulement de définir la localisation et l'étendue des sténoses, mais également le choix des différentes techniques chirurgicales à ciel ouvert. 1. Artère iliaque ; 2. uretère présacré ; 3. uretère pelvien ; 4. uretère endomural ; 5. uretère sous-muqueux ; 6. jonction pyélo-urétérale ; 7. uretère lombaire ; 8. croisement des vaisseaux iliaques ; 9. méat urétéral.

L'innervation est autonome avec des cellules ganglionnaires limitées à l'adventice. Les fibres nerveuses préganglionnaires proviennent du plexus rénal, vésical inférieur, hypogastrique, aortique, gonadique, mésentérique inférieur, vaginal, cœliaque et des ganglions présacrés supérieurs. La sensibilité somatique (coliques néphrétiques lors de stase aiguë) est liée au nerf iliohypogastrique (L1 ou/et Th12), au nerf ilio-inguinal (Th12 et L1) et aux branches externes du génitofémoral (L1 et L2).

Les rapports anatomiques de l'uretère expliquent son éventuelle implication dans des processus pathologiques de voisinage (abcès de l'appendice, anévrisme de l'artère iliaque commune, hématome du muscle psoas).

■ Histologie [2]

La structure et l'architecture histologique de l'uretère expliquent en grande partie les réactions de ce dernier aux différents types d'agression et de lésion tissulaire (radiation, traumatisme direct, inflammation, etc.).

La muqueuse est un revêtement épithélial de transition soutenu par un chorion. L'épithélium est constitué de 4 à 5 couches de cellules de forme cylindrique à uretère affaissé, vide, ou cubique, lors du passage d'un bolus urinaire. Les cellules de surface présentent une face convexe endoluminale. La membrane basale extrêmement fine est portée par un tissu conjonctif fibreux dense riche en fibres élastiques. Ce chorion présente un tissu lymphoïde et est plus dense sous l'épithélium qu'en profondeur. L'élasticité du chorion, la laxité de la couche externe et la couche musculeuse expliquent les replis longitudinaux de la muqueuse. Ceci donne en coupe transversale un aspect étoilé. Il n'existe pas de sous-muqueuse, ni de glandes.

La musculeuse urétérale est épaisse et constituée de fibres musculaires lisses avec des travées de tissu conjonctif. La couche musculeuse interne est longitudinale. La couche externe circulaire manque dans la partie inférieure de l'uretère. Elle devient oblique dans sa partie inférieure.

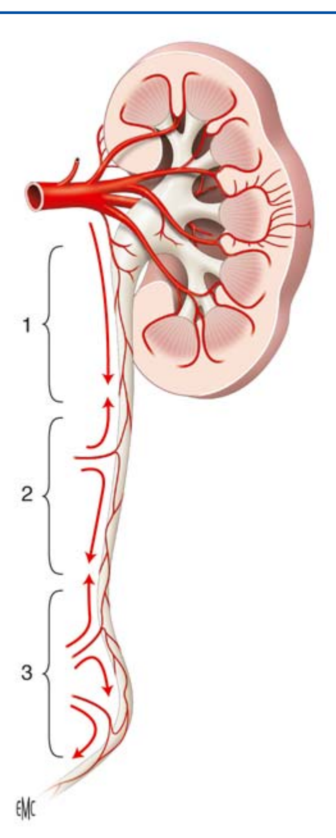


Figure 2. Distribution de la vascularisation artérielle de l'uretère gauche. Les différentes zones vasculaires se chevauchent et présentent des anastomoses directes. Le risque et problème du « dernier champ » n'est présent que lors d'absence ou variation anatomique ou après lésion iatrogène (post-chirurgie, radiogène). À droite, il n'y a pas de branche vasculaire provenant de l'artère mésentérique inférieure. 1. tiers supérieur de l'uretère : artère rénale, artère pyélique ; 2. tiers moyen de l'uretère : aorte, artère lombaire, artère iliaque gauche, artère mésentérique inférieure, artère gonadique, artère hypogastrique ; 3. tiers inférieur de l'uretère : artères vésicales.

L'adventice est constitué de tissu conjonctif fibroélastique couvert en avant par du péritoine.

Le plexus vasculaire et lymphatique et les fibres nerveuses avec les ganglions du système autonome sont répartis dans la musculeuse et le chorion. Les fibres sensitives traversent la musculeuse et pénètrent la couche épithéliale.

■ Physiologie

L'uretère transporte l'urine sous forme de boli propulsés par les fibres musculaires lisses circulaires. L'initiation de l'onde péristaltique se trouve dans des cellules de la région du fornix caliciel, zone de contact du calice et de la papille rénale (« pacemaker » rénal) [3]. Il semble exister des « pacemaker » secondaires au niveau de la jonction pyélo-urétérale ainsi que des centres secondaires latents répartis le long de l'uretère [4]. La pression endoluminale du bassinet est de 11 cm H_2O (6-12 mmHg) [5] et dans le bolus de 15-45 cm H_2O. Entre les phases d'activité péristaltique, la pression endoluminale correspond en gros à la pression abdominale. L'activité péristaltique est en grande partie stimulée par la production des urines. On peut observer dans les études radiographiques de 1 à 4 boli par uretère [6], mais les uretères ne sont jamais contrastés d'un tenant de haut en bas (diurèse massive, début d'obstruction).

Le bassinet et surtout l'uretère présentent un péristaltisme de base indépendant de tout système nerveux. Ce phénomène fut décrit la première fois en 1925 par Hryntschak [7] et se laisse observer sur le rein dénervé lors de la transplantation rénale. Les modifications d'amplitude et de fréquence des ondes péristaltiques (augmentation) sont dues au système nerveux végétatif. Des fibres cholinergiques et adrénergiques ont déjà été démontrées par Schulmann en 1974 [8] avec des fibres alpha-adrénergiques (excitatoires) et bêta-adrénergiques (inhibitrices) [9]. Ces observations physiologiques sont à la base des traitements de la colique néphrétique.

De par l'innervation urétérale, l'obstruction est à l'origine d'une douleur somatique et d'une douleur viscérale. La prédominance de l'une ou l'autre est très différente et présente des variations interindividuelles (âge) et de la rapidité d'installation de l'obstruction ; douleur aiguë, presque toujours accompagnée de tout le tableau clinique d'une colique néphrétique, ou douleurs lancinantes, « sourdes » dans les obstructions lentes et chroniques. La douleur somatique correspond généralement à la distribution métamérique des dermatomes. La douleur viscérale est générée par la sensibilité viscérale et liée à la distension ou dilatation des fibres musculaires lisses. Elle est de localisation beaucoup plus diffuse, de type ondulant et très difficile à localiser mais correspondant généralement au même segment embryonnaire. Par ce caractère ondulant, de spasme, elle signe son origine végétative entraînant des signes végétatifs associés comme vomissements, hypotonie, atonie intestinale et sudation [10].

■ Physiopathologie

Les effets d'une sténose urétérale sont de deux ordres. D'abord sur l'uretère sus-jacent à la sténose, où elle entraîne une dilatation avec modifications du péristaltisme et des modifications histologiques de la paroi urétérale posant le problème de la capacité de récupération fonctionnelle de l'uretère, puis sur la fonction sécrétrice du rein soumis à la stase urinaire. Ici se pose le problème de la capacité de récupération du parenchyme rénal.

La réversibilité de ces altérations fonctionnelles dépend de l'âge du rein (un rein infantile a plus de capacité de compensation qu'un rein adulte), du degré d'obstruction (minime, partielle, complète), de la vitesse d'installation de l'obstruction (aiguë/chronique) et de l'association d'affections secondaires (infection, hypertension) ou associées (Kimmelstiel Wilson, insuffisance rénale et lupus érythémateux).

La compréhension de ces phénomènes permet de prévoir la capacité de récupération de la fonction rénale, mais aussi de la fonction urétérale. À quoi sert d'avoir sauvé par une néphrostomie percutanée un rein si son uretère n'est plus fonctionnel ? Combien de temps faut-il attendre après une néphrostomie percutanée pour espérer une récupération de ce dernier ? De ce type de questions découle pour le patient toute la chaîne d'indications d'examens complémentaires et thérapeutiques.

Il semble licite de différencier du point de vue physiopathologique comme clinique, entre obstruction aiguë et chronique ainsi que partielle et complète. Mais, il faut se rendre à l'évidence que les cas ne sont pas aussi tranchés dans la pratique courante. En expérimentation animale, il est très difficile de simuler une sténose partielle, d'autant que son effet sur le passage des urines dépend de la diurèse (problème des sténoses dites compensées/décompensées). C'est certainement la raison pour laquelle ces travaux expérimentaux ne tiennent compte que des obstructions complètes. En clinique, une obstruction complète iatrogène d'un uretère est souvent associée à une fistule urinaire (point de suture sur un uretère lors d'une hystérectomie). Donc, la réalité se trouve entre ces cas de figure caractéristiques et extrêmes et doit toujours nous inciter à la prudence, quitte, par exemple, à proposer une néphrostomie percutanée afin d'apprécier la capacité de récupération et de poser l'indication d'une néphrectomie secondairement.

Physiopathologie de l'obstruction aiguë de l'uretère

Effets de l'obstruction aiguë sur l'uretère

L'obstruction aiguë entraîne [5] :

- un hyperpéristaltisme initial, avec augmentation de l'amplitude de contraction ;

- un péristaltisme rétrograde secondaire ;
- la dilatation de l'uretère, surtout dans son diamètre, rend les vagues péristaltiques propulsives inefficaces. Les fibres circulaires ne sont plus occlusives, ce qui potentialise la stase ;
- puis s'installe une désorganisation complète du péristaltisme ;
- avant de sombrer, après 30-60 minutes, dans une hypotonie musculaire liée à la pression hydrostatique urinaire qui annule les contractions par augmentation de la tension murale ;
- allant jusqu'à la paralysie complète ;
- cette atonie est aggravée par la distension et la dilatation urétérale passive qui s'accompagne généralement d'une élongation de la paroi urétérale ;
- la douleur par distension (colique) est transmise par l'innervation segmentaire Th11 Th12 et L1 [11].

Ces phénomènes sont, au début, complètement et rapidement réversibles sous dérivation urinaire (néphrostomie percutanée). Ils s'accompagnent d'un œdème de la paroi urétérale d'une part lié à la pression hydrostatique de l'urine en stase (presse l'urine dans le tissu) et d'autre part lié à la libération de substances actives sur les chémorécepteurs et les récepteurs d'ischémie de l'urothélium. Ces substances actives humorales sont peut-être à l'origine de phénomènes comme l'augmentation de la créatininémie, observée lors d'une obstruction aiguë unilatérale à rein controlatéral sain.

Une persistance du phénomène obstructif peut mener à un uretère totalement défonctionnalisé.

Effets de l'obstruction aiguë sur le parenchyme rénal

L'obstruction urétérale, et surtout l'obstruction subtotale et totale, entraîne une dilatation progressive des cavités urétéro-pyélo-calicielles durant les premières semaines avec un œdème du parenchyme rénal ainsi qu'une réduction de la sécrétion urinaire. De nombreuses études expérimentales, surtout sur le chien avec des sténoses complètes, montrent une diminution de la fonction tubulaire dès les premières heures [12]. La diminution secondaire du flux sanguin avec diminution de la filtration glomérulaire [13, 14], une acidification urinaire [15] avec plus tardivement une altération de la concentration urinaire [12] s'accompagnent petit à petit d'une atrophie parenchymateuse ischémique.

La perturbation vasculaire est d'une part liée à l'augmentation de la pression hydrostatique des urines qui comprime le parenchyme et ses capillaires dans la capsule rénale, mais d'autre part aussi à l'œdème parenchymateux qui renforce le phénomène compressif sur le système artériel tout en perturbant l'écoulement veineux. Ces altérations reproduites très tôt (1924) expérimentalement sur le chien et le rat [16, 17] montrent que l'augmentation de la pression hydrostatique entraîne également un aplatissement progressif des papilles rénales et une dilatation du néphron distal qui se répercute jusqu'au niveau du glomérule. Après 4 à 7 jours, on observe une réduction de la diurèse (réversible) due à la pression hydrostatique sur le parenchyme rénal et sa réduction de perfusion sanguine majeure. Au bout de 7 jours, apparaissent des signes d'atrophie et de nécrose d'origine vasculaire. Après 28 jours, la zone médullaire du parenchyme rénal perd 50 % de sa masse. La corticale suit relativement rapidement pour, au bout de 8 semaines, aboutir à une perte complète du parenchyme par atrophie vasculaire.

Certains de ces facteurs pathologiques semblent également avoir un « effet protecteur ». Par résorption d'urine et de ses composants par les vaisseaux lymphatiques et veineux, surtout au niveau du fornix caliciel et du tube droit [18, 19], il y a réduction du volume urinaire et donc de la pression hydrostatique. D'autre part, l'insuffisance rénale fonctionnelle, la diminution du flux artériel [20] avec anoxie corticale et formation des *renal schunt* de Truete avec diminution de la filtration glomérulaire, bien que pathologiques, vont dans le même sens.

Dans certains cas d'obstruction rénale (bi- ou unilatérale), une hypertension artérielle associée peut être observée. L'origine est très controversée. Plusieurs explications ont été avancées :

- théorie de la macula densa où les modifications hydroélectrolytiques, par diminution de la concentration en sodium ou de son flux influent sur la macula densa entraînant une augmentation de la rénine [21, 22] ;
- théorie des barorécepteurs : la stase urinaire avec sa pression hydrostatique diminue le flux sanguin rénal avec stimulation de l'appareil juxtaglomérulaire (augmentation de la rénine) ;
- théorie sympathique où la libération de rénine est modifiée par l'intermédiaire du sympathique [23].

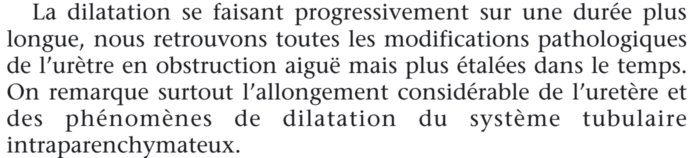
La physiopathologie nous permet de comprendre la perte de fonction rénale, mais ne nous donne pas d'argument décisif sur la durée, ni le degré de stase tolérée par un rein. Le problème devient plus complexe en regard des obstructions partielles (degrés très variables) et de l'association d'affections secondaires (infection urinaire) ou associées (insuffisance rénale, diabète, hypertension).

Il n'existe pas de données certaines et irréfutables pour l'appréciation de la durée maximale d'obstruction complète tolérée par un rein. Une semaine à 15 jours est certainement un laps de temps qui reste sans grande conséquence. On admet généralement pour une obstruction complète jusqu'à 4 semaines comme limite critique. Certaines publications font état de 56 jours [24] et 69 jours [25].

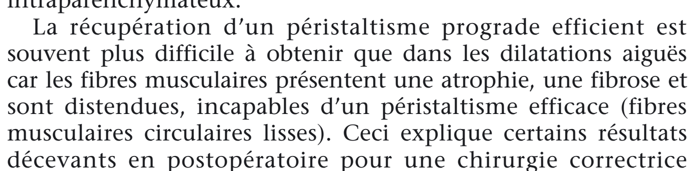
Physiopathologie de l'obstruction chronique de l'uretère



Effets de l'obstruction chronique sur l'uretère



La dilatation se faisant progressivement sur une durée plus longue, nous retrouvons toutes les modifications pathologiques de l'urètre en obstruction aiguë mais plus étalées dans le temps. On remarque surtout l'allongement considérable de l'uretère et des phénomènes de dilatation du système tubulaire intraparenchymateux.



La récupération d'un péristaltisme prograde efficient est souvent plus difficile à obtenir que dans les dilatations aiguës car les fibres musculaires présentent une atrophie, une fibrose et sont distendues, incapables d'un péristaltisme efficace (fibres musculaires circulaires lisses). Ceci explique certains résultats décevants en postopératoire pour une chirurgie correctrice réalisée de façon idéale.

Effets de l'obstruction chronique sur le parenchyme rénal

Les altérations du parenchyme rénal sont identiques à celles des formes aiguës, mais d'installation plus lente et progressive, ce qui explique qu'à l'inverse de ces dernières, elles sont théoriquement encore réversibles après plusieurs mois. Mais, en réalité, moins symptomatiques, elles sont généralement découvertes beaucoup plus tardivement. Ce facteur durée de stase agit à plein et explique que ces reins récupèrent moins bien que dans les formes aiguës.

Pathophysiologie et degré d'obstruction de l'uretère

Le degré d'obstruction et la vitesse d'installation d'une sténose sont des facteurs le plus souvent indépendants l'un de l'autre, mais qui dans leur association donnent toute une palette de lésions fonctionnelles. Le cas clinique d'une obstruction instantanée est réalisé par la ligature iatrogène d'un uretère.

■ Symptomatologie clinique

La symptomatologie clinique de la sténose urétérale est liée d'une part aux signes de l'obstruction urétérale (douleur lombaire, colique néphrétique), aux signes cliniques d'une éventuelle complication de la sténose (septicémie, rupture rénale) et d'autre part, éventuellement, aux signes cliniques liés à l'étiologie de la sténose (maladie de Crohn, cancer utérin). Elle est fonction de la vitesse d'installation de l'obstruction (aiguë/chronique), de sa localisation (uni-/bilatérale/rein unique),

d'une affection associée (infection, septicémie), de la fonction rénale restante (sans/avec insuffisance rénale, compensée/décompensée).

Le tableau clinique peut encore varier en fonction :
- de l'âge : indolence du sujet âgé, aspécificité pédiatrique ;
- du sexe ;
- de l'ethnie ;
- en postopératoire : symptomatologie masquée par la douleur de la plaie opératoire.

Il n'est pas possible de décrire tous les aspects de la symptomatologie clinique qui associent ceux de l'obstruction à ceux de l'étiologie (voir les chapitres correspondants). Classiquement, deux extrêmes sont possibles : le tableau clinique de l'obstruction aiguë et le tableau de l'obstruction chronique d'installation lente. Entre ces deux extrêmes, tout est possible avec pour complication majeure la septicémie et l'insuffisance rénale. La vitesse d'installation de la symptomatologie clinique ne permet pas de préjuger ni de l'étiologie bénigne ou maligne de la sténose, ni du degré d'obstruction.

Symptomatologie clinique de la sténose aiguë

À titre de réflexion, nous décrivons quelques tableaux cliniques et situations classiques.

Sténose aiguë unilatérale

Elle survient le plus souvent après un acte chirurgical du petit bassin ou du rétropéritoine. La douleur est ondulante, paroxystique, parfois foudroyante de type colique néphrétique avec des irradiations vers l'aine, nausées, iléus intestinal réflexe, chez un sujet plutôt agité. Le bilan biologique au début est sans particularité.

Sténose aiguë bilatérale ou sur rein unique

Nous observons la même symptomatologie que dans la forme précédente mais avec des douleurs bilatérales (uni- et homolatérales sur rein unique) un bilan biologique d'abord sans particularité. Puis, s'installe relativement rapidement (2-3 jours) l'insuffisance rénale aiguë avec ses paramètres biologiques et son tableau clinique : nausées, agitation, désorientation, altération de la vigilance, état précomateux, etc.

Symptomatologie clinique de la sténose chronique

L'évolution lente et progressive de la sténose donne une caractéristique très insidieuse, silencieuse à la symptomatologie clinique. Elle est le plus souvent associée à des affections malignes.

Sténose chronique unilatérale

Dans la majeure partie des cas, elle est de découverte fortuite lors d'un examen échographique de routine, dans le cadre d'un examen gynécologique, par exemple. Du fait du manque de symptômes et de la durée de la stase, nous avons souvent à faire à des reins ayant perdu une partie de leur fonction, voire complètement détruits.

Sténose bilatérale ou sur rein unique

Dans ces cas, l'insuffisance rénale progressive est au premier plan. L'observation va de l'asthénie, l'apathie, la réduction de performance intellectuelle, en passant par des troubles psychiques et de somnolence, jusqu'à un état comateux plus ou moins profond. L'œdème des membres inférieurs et tous les signes cliniques néphrologiques de l'insuffisance rénale sont d'expression très variable. Dans certains cas, chez un sujet totalement asymptomatique, un bilan biologique de routine met en évidence une créatininémie de 600 µmol/l avec urémie et hyperkaliémie.

■ Examen clinique

Nous avons trop tendance à négliger ce point, alors qu'il peut se révéler primordial.

Anamnèse

Elle est fondamentale pour l'orientation diagnostique et l'indication thérapeutique (néoplasie en stade avancé).

Les antécédents chirurgicaux :
- uropédiatrique (chirurgie antireflux, syndrome de la jonction) ;
- urologique (néphrectomie pour tumeur du rein, remplacement iléal de vessie) ;
- vasculaire (prothétique aortique) ;
- traumatique (fracture vertébrale avec fixateur interne) ;
- obstétrique (hystérectomie) ;
- chirurgicaux (résection du sigmoïde) ;
- chirurgie cœlioscopique.

Les antécédents médicaux, comme la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, la diverticulose du sigmoïde ou gynécologique comme une endométriose doivent être également inventoriés. Il est évident que certaines étiologies sont spécifiques au sexe, d'où la classification par certains auteurs des étiologies en fonction de ce facteur. Mais, il faut toujours avoir à l'esprit que certaines de ces étiologies spécifiques peuvent toucher, bien que très rarement, les deux sexes : endométriose chez l'homme, par exemple [26].

La durée des symptômes, leur début brutal ou lent permet de présager une forme aiguë ou chronique. Les signes associés dus à une éventuelle maladie causale (diarrhée et Crohn) peuvent masquer la symptomatologie urologique tout en donnant des indices étiologiques de la stase urinaire.

Il est primordial de chercher des signes infectieux. Un épisode fébrile, des frissons avec fatigue, une poussée fébrile peuvent être un signe avant-coureur d'une infection du rein en stase. De même pour la symptomatologie de l'insuffisance rénale.

Examen clinique

Il doit être systématique et minutieux, comportant :
- mesure de la tension artérielle ;
- mesure de la température rectale ;
- inspection (œdème, cicatrice opératoire) ;
- palpation lombaire, abdominale, bimanuelle : on peut rarement palper une masse tumorale élastique d'une stase importante. Le plus souvent un gros anévrisme de l'aorte ;
- percussion, surtout des fosses lombaires, pouvant être douloureuse, signe d'une pyélonéphrite associée ;
- le toucher pelvien ne doit pas manquer. Il peut éventuellement mettre en évidence une grosse masse tumorale du petit bassin ou un cancer de la prostate avancé.

■ Examens complémentaires

Examens biologiques

Les examens biologiques sont ceux d'un bilan sanguin standard de routine ou ceux d'une admission en urgence. La présence de signes inflammatoires, infectieux doit, même si le tableau clinique est apparemment anodin, toujours faire craindre un début de septicémie donc de grande urgence et faire agir en conséquence. L'examen cytobactériologique urinaire, la cytologie urinaire de dépistage de cancer urothélial, ainsi que l'ionogramme urinaire ne doivent pas manquer.

La cystatine-C est un inhibiteur de la cystéine protéase d'un poids moléculaire de 13 kDa qui ne se lie à aucune autre protéine et qui par sa petite taille moléculaire est filtrée par le glomérule et résorbée au niveau tubulaire. De ce fait, le taux sanguin de la cystatine-C est un bon paramètre d'appréciation de la fonction tubulaire rénale (stase bilatérale, rein unique) [27, 28].

Examens complémentaires paracliniques

L'indication des examens complémentaires doit être situative et adaptée (urographie intraveineuse [UIV]/insuffisance rénale). La règle d'or doit être : obtenir le maximum d'informations avec le minimum d'examens réalisés avec la plus haute qualité et le minimum de risque pour le patient.

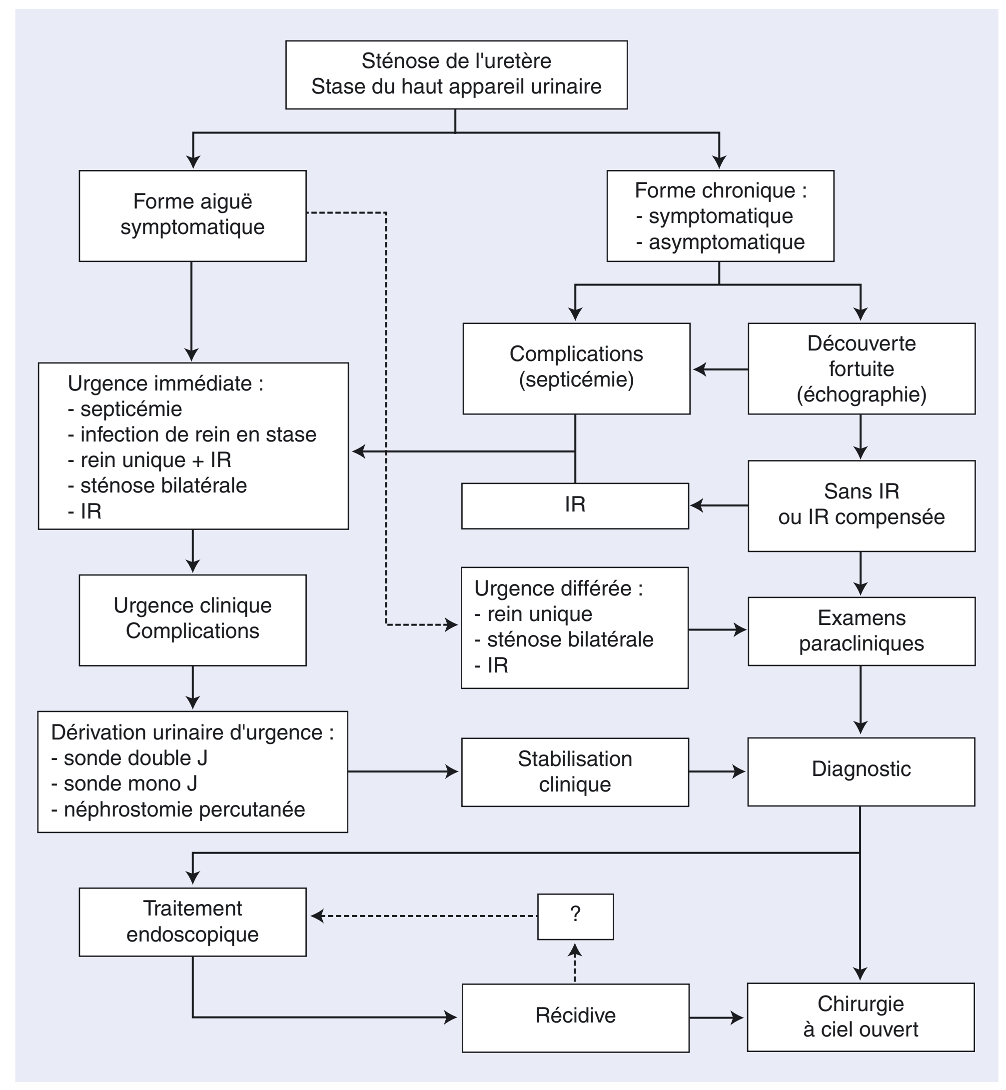


Figure 3. Arbre décisionnel. Conduite à tenir en fonction de la forme aiguë ou chronique de la stase urinaire. IR : insuffisance rénale.

Notre attitude décisionnelle, en fonction de la clinique, est résumée dans la Figure 3, en gardant toujours les examens les plus invasifs et à risques en dernier recours.

Échographie réno-uretérale, pelvienne, abdominale

Par son innocuité et sa performance diagnostique, l'absence de contre-indication (même dans l'insuffisance rénale) et son coût réduit, l'échographie est l'examen de base et de routine dans le diagnostic primaire de la stase du haut appareil urinaire (85 % de nos patients) ainsi que dans le suivi postopératoire et post-chimiothérapeutique.

Les différentes voies d'abord (percutanée, transrectale, transvaginale) et modalités (Doppler, contrastant échographique : Sonovist®) permettent d'une part de constater la stase urinaire, son degré, sa localisation uni- ou bilatérale, d'apprécier grossièrement la valeur fonctionnelle du rein par la mesure de l'épaisseur du parenchyme rénal (épaisseur < 5 mm = rein non fonctionnel) et dans certains cas son étiologie (tumeur pelvienne, gros cancer de la prostate, anévrisme iliaque).

L'échographie permet un suivi rapproché et, en postopératoire, de diagnostiquer précocement une stase urinaire (largeur d'un calice référentiel). La persistance postopératoire d'un élargissement, ectasie fixée due à une ancienne stase chronique, peut être différenciée d'une récidive de stase par la mesure de la largeur des calices référentiels après stimulation de la diurèse au furosémide (augmente dans la stase, inchangé dans l'ectasie fixée résiduelle) [29]. Les principaux aspects échographiques sont résumés dans la Figure 4. L'uretère en soi n'est généralement pas ou difficilement visible (stase, uropédiatrie). Dans certains cas, de stase prononcée, son parcours peut être suivi jusqu'à la sténose. La localisation exacte de la sténose urétérale et son étendue ne peuvent pas être définies à l'échographie.

L'échographie rénale peut être interventionnelle. La mise en place d'une néphrostomie percutanée sous anesthésie locale sous contrôle échographique doit être réalisée par l'urologue afin de la placer de façon idéale pour des techniques endoscopiques ou percutanées ultérieures : ponction d'un calice postérieur moyen ou supérieur permettant, lors de manipulations antérogrades, d'avoir un meilleur angle d'approche (Fig. 5).

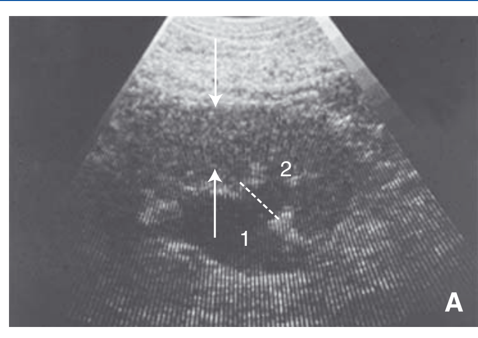
Examens radiologiques

L'usage des examens radiologiques classiques (UIV, pyélographie antérograde, tomodensitométrie, etc.) est à limiter au maximum à cause de l'exposition aux rayons ionisants et de l'usage de produits de contrastes intraveineux (Tableau 1). L'application de produit de contraste en intraveineux peut induire une insuffisance rénale [30]. En cas de nécessité, une bonne rénoprotection est obtenue par l'injection préalable de Mesna® [31].

Urographie intraveineuse

Dans l'état actuel des possibilités diagnostiques, l'urographie intraveineuse est devenue obsolète.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou le scanner donnent les mêmes informations de base que l'UIV (Fig. 6, 7) avec en complément la localisation exacte, l'étendue, les



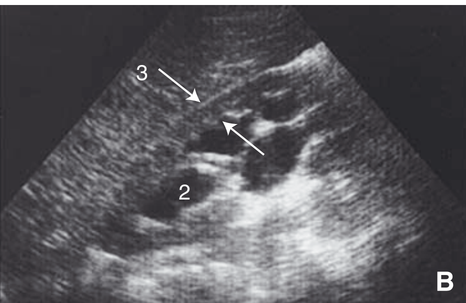


Figure 4. Critères échographiques de la stase urinaire et paramètres d'appréciation de la stase, de son évolutivité et de la fonction rénale.
A. Stase urinaire aiguë : les cavités pyélocalicielles (1-2) sont bien visibles. La forme du pyélon (1) rappelle celle à l'urographie intraveineuse. Le parenchyme rénal présente une épaisseur normale de 2,5 cm (flèches) et laisse présupposer une bonne fonction rénale. La largeur mesurée du col caliciel (ligne pointillée) permet de suivre l'évolution de la stase en postopératoire éventuellement après stimulation au furosémide pour apprécier l'importance fonctionnelle d'une sténose.
B. Stase urinaire chronique : d'apparition lente et progressive dans un cancer utérin. Les calices (2) prennent un aspect de boule et l'épaisseur du parenchyme rénal (flèches) est réduite à 0,8 cm. 3. Foie.

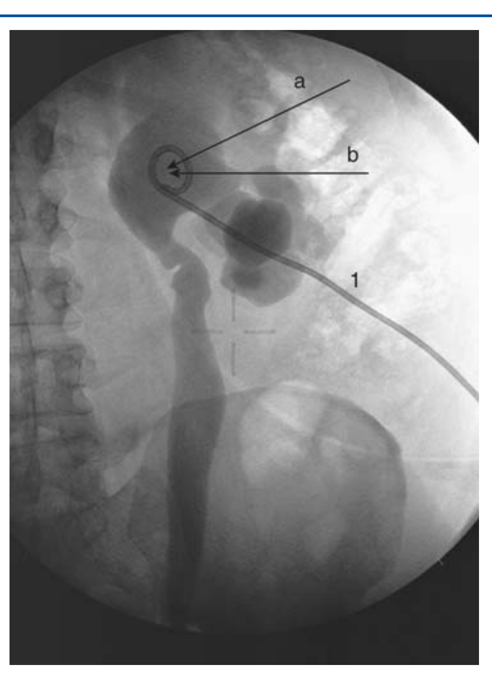


Figure 5. Néphrostomie « idéale ». Dans ce cas de stase rénale gauche après chirurgie pelvienne, la néphrostomie percutanée a été ponctionnée par le calice inférieur. La pyélographie antérograde montre l'axe de l'uretère (ligne pointillée) et l'angle aigu avec la sonde de néphrostomie (1). Lors de manipulation antérograde, surtout lorsqu'il faut forcer la résistance de la sténose, cet angle aigu peut s'avérer défavorable et le tout faire une boucle dans le pyélon. L'angle de ponction (a) et (b) est plus propice à de telles manipulations.

Tableau 1.
Contre-indications générales aux examens radiologiques.

Contre-indications à l'usage de rayons ionisants
Grossesse
Contre-indications à l'application de produit de contraste iodé
Allergie à l'iode
Insuffisance rénale
Hyperthyroïdie
Plasmocytome
Risques accrus à l'application de produit de contraste iodé
Syndrome de Kimmelstiel Wilson, diabète
Hyperuricémie
Déshydratation prononcée
Patient âgé
Association à des médicaments néphrotoxiques (furosémide, antibiotiques)



Figure 6. Image « urographique » de reconstruction par tomodensitométrie. Ce type d'image est largement équivalent à celle obtenue par urographie intraveineuse. Pour une dose moindre de produit de contraste, la tomodensitométrie, mis à part les images standards habituelles de coupe transversale, permet des reconstructions, même tridimensionnelles et, dans le cas précis, à l'aide de l'ordinateur, de tourner et de changer les axes de vue pour mettre en évidence certains processus pathologiques qui, sur un cliché antéropostérieur classique, ne seraient pas visibles.


rapports de la sténose avec des structures pathologiques de voisinage et éventuellement la nature intrinsèque de la sténose.


Les informations fonctionnelles et morphologiques de l'UIV sont grossières, mais leurs aspects sont classiques.


Des clichés tardifs permettent souvent de visualiser le niveau supérieur de la sténose. L'UIV ne montre pas forcément la longueur et la limite inférieure de la sténose urétérale.

La symptomatologie radiographique ne permet pas ou que rarement un diagnostic étiologique de la sténose, de la compression extrinsèque, de l'infiltration tumorale directe ou d'une tumeur endoluminale.



Urétéropyélographie rétrograde


L'application de produit de contraste par injection rétrograde dans le méat urétéral à l'aide d'une sonde urétérale (de Chevassu, de Woodruff, de Thiemann) au cours d'une cystoscopie est un examen invasif qui ne se fait qu'à urine stérile. Chez l'homme, elle nécessite généralement une sédation ou une

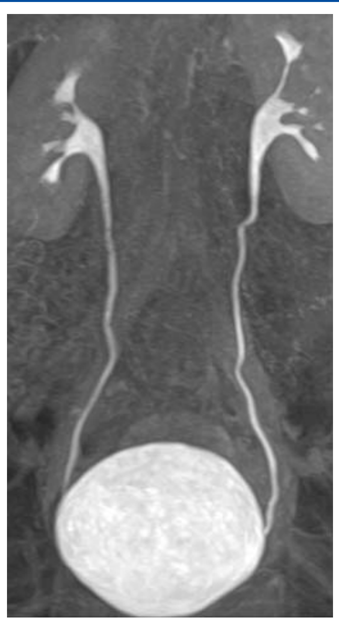


Figure 7. Cliché « urographique » obtenu à partir de l'IRM. Ici, les mêmes remarques que pour la Figure 6, mais avec en plus l'absence d'application de produit de contraste iodé et de rayonnement ionisant.

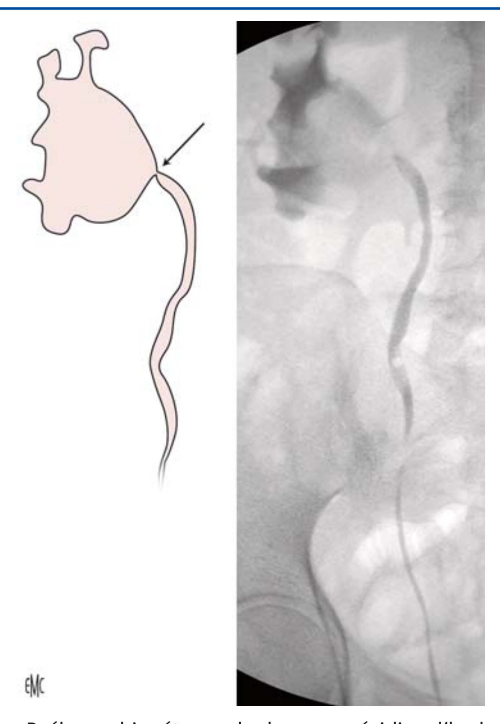
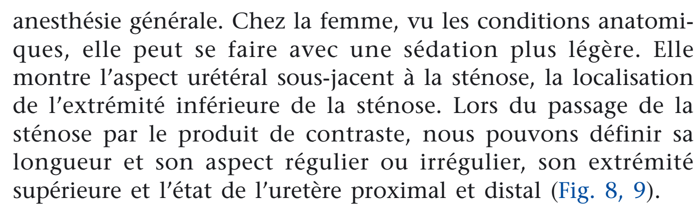


Figure 8. Pyélographie rétrograde dans une récidive d'hydronéphrose par sténose cicatricielle de la jonction pyélo-urétérale (flèche) après pyéloplastie cœlioscopique il y a 5 ans. Ce type de sténose est idéal pour des techniques endoscopiques (Acucise®).



anesthésie générale. Chez la femme, vu les conditions anatomiques, elle peut se faire avec une sédation plus légère. Elle montre l'aspect urétéral sous-jacent à la sténose, la localisation de l'extrémité inférieure de la sténose. Lors du passage de la sténose par le produit de contraste, nous pouvons définir sa longueur et son aspect régulier ou irrégulier, son extrémité supérieure et l'état de l'uretère proximal et distal (Fig. 8, 9).

Elle est souvent nécessaire pour le choix de la technique opératoire et se fait généralement dans le même temps anesthésique que l'intervention correctrice. Elle est le premier temps d'un geste endoscopique. Les principaux risques sont : la perforation de la paroi urétérale avec fausse route, une extravasation (Fig. 10), une infection ou le déclenchement d'une pyélonéphrite.

Elle doit toujours être précédée d'un cliché sans préparation (calcification) et d'un cliché après injection permettant d'évaluer la capacité péristaltique du segment proximal sus-sténotique en fluoroscopie.

Certains aspects radiologiques permettent d'évoquer l'étiologie de la sténose : irrégularité de contour dans les tumeurs de l'uretère ou infiltration de voisinage.

Certains aspects typiques comme l'urétérite kystique (Fig. 9), doivent toujours être confirmés par une urétérorénoscopie

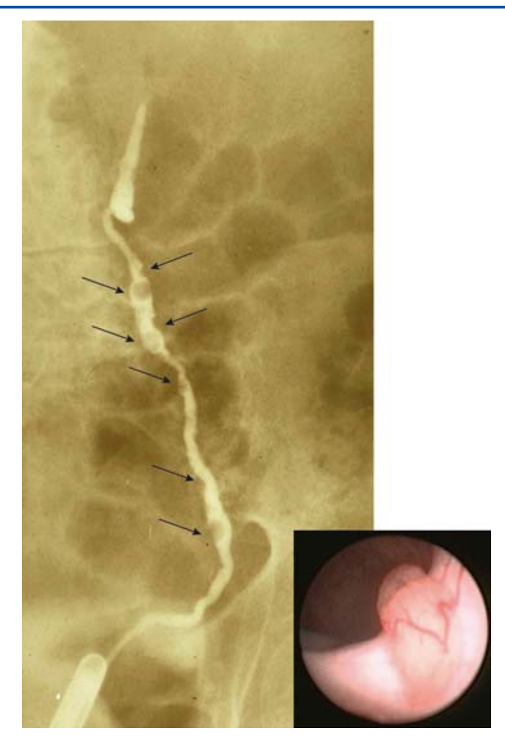


Figure 9. Urétérite kystique de l'uretère gauche. Cet aspect typique a été confirmé à l'urétéroscopie (en cartouche). Elle accompagne les infections chroniques à l'origine de petits « kystes » endothéliaux (flèches).

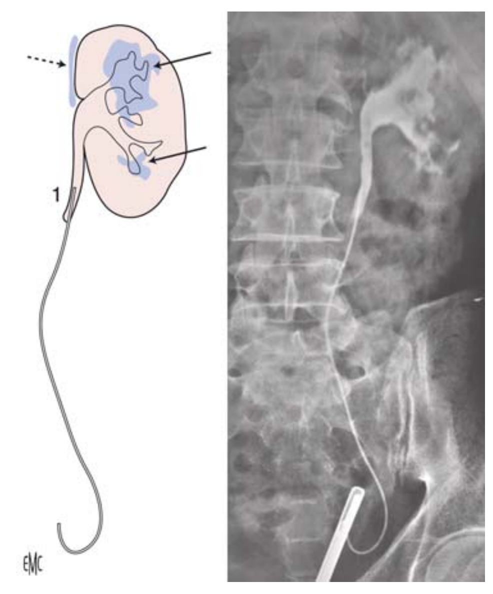


Figure 10. Rupture du fornix caliciel supérieur et inférieur. L'injection trop forcée du produit de contraste lors de la pyélographie rétrograde peut aboutir à des ruptures de fornix (flèches). Une partie de l'extravasation est drainée par les lymphatiques (flèche pointillée). 1. Extrémité distale de la sonde urétérale.

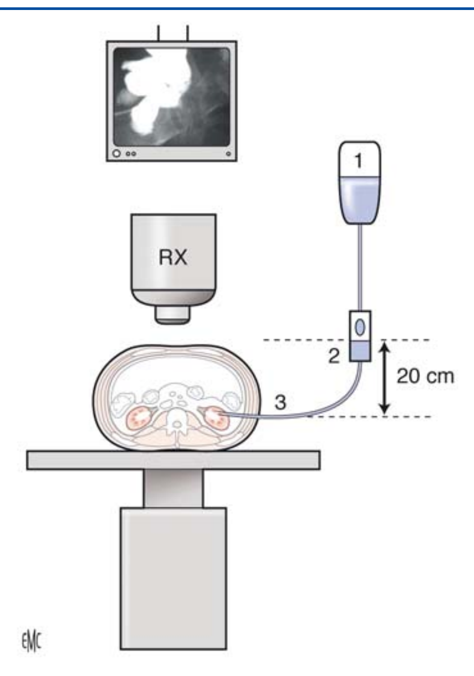
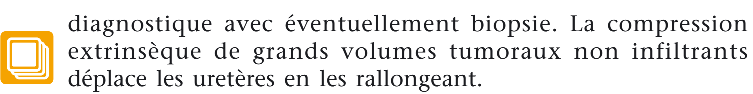


Figure 11. Façon idéale de réaliser une pyélographie antérograde. Le patient est mis en décubitus dorsal sur une table de radiologie (RX). La néphrostomie (3) du rein en stase est connectée à un système de perfusion de produit de contraste (1). Le niveau de la chambre de débullage (2) se trouve à 20 cm au maximum au-dessus du niveau du rein.



diagnostique avec éventuellement biopsie. La compression extrinsèque de grands volumes tumoraux non infiltrants déplace les uretères en les rallongeant.

La fibrose rétropéritonéale idiopathique, ou maladie d'Ormond, présente un aspect typique de médialisation bilatérale des uretères (presque prévertébraux) qui restent extrêmement graciles, faciles à sonder avec des pyélons très dilatés. La confirmation diagnostique est du domaine de la tomodensitométrie (plaque fibreuse rétropéritonéale).

Pyélo-urétérographie antégrade

L'opacification antégrade des cavités du haut appareil urinaire se fait par injection du produit de contraste via la néphrostomie percutanée. Cette dernière a généralement été posée en urgence lors de la phase aiguë (Fig. 5).

Pour éviter une rupture du fornix (cf. supra) avec extravasation interstitielle, l'injection de produit de contraste ne doit pas se faire avec une pression trop élevée. Pour éviter cette complication, l'application est à faire à l'aide d'un système de perfusion dont la chambre de « débullage » est placée au maximum 20 cm au-dessus du niveau rénal (Fig. 11). L'injection manuelle à la seringue est bien entendu possible, mais doit se faire avec beaucoup de précaution et sans chercher à « forcer » le passage du produit de contraste.

L'urétéropyélographie antégrade est le premier temps de toute manipulation opératoire ou dilatation antégrade de sténose urétérale. Elle donne des informations sur le pyélon, l'uretère sus-jacent à la sténose ; la longueur, le degré de sténose, ainsi que l'état de l'uretère sous-sténotique qui ne peut être jugé que lors du passage du produit de contraste. Dans certains cas, pour l'appréciation de ce dernier, il est nécessaire d'associer une urétérographie rétrograde.

Angiographie

Autrefois très utile dans la recherche des causes vasculaires (anévrisme de l'aorte ou iliaque avec sténose urétérale, artère polaire rénale inférieure), elle est, depuis l'avènement de l'échographie, de la tomodensitométrie (l'angiotomodensitométrie, la tomodensitométrie 3D) et de l'IRM (angio-IRM) devenue complètement obsolète.

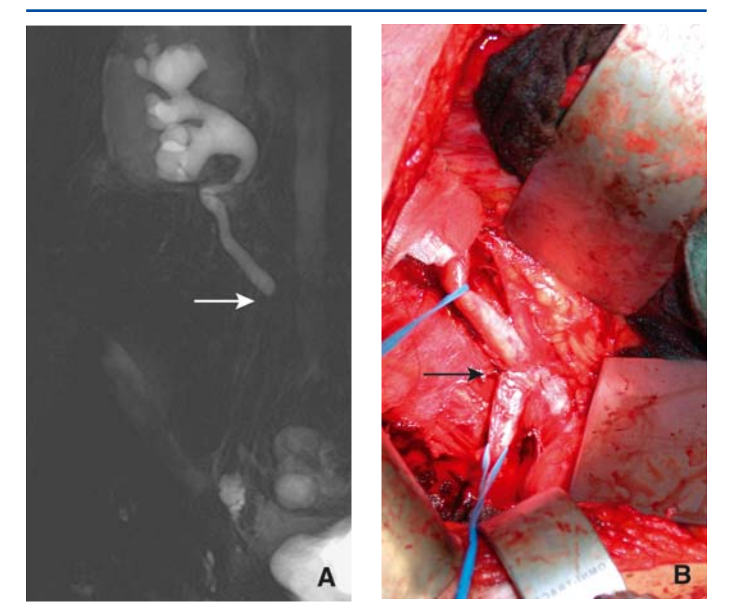


Figure 12. IRM d'une compression urétérale par bride.
A. Aspect à la pyélographie IRM.
B. Site intraopératoire avec une bride cicatricielle (flèche). L'uretère est monté sur des lacs bleus.

Tomodensitométrie abdominopelvienne (scanner)

La tomodensitométrie est devenue l'examen de base du diagnostic étiologique des sténoses de l'uretère.

Utilisant des rayons ionisants et un produit de contraste iodé, le scanner est soumis aux mêmes règles et contre-indications que l'UIV. Il montre non seulement la stase rénale, son degré, une éventuelle rupture du fornix, le niveau et l'étendue de la sténose, mais aussi dans la majorité des cas, la cause de la sténose (processus inflammatoire, tumeur rétropéritonéale, ganglions lymphatiques comprimants). Un diagnostic histologique n'est possible que dans de rares cas ou dans le cadre clinique (lymphome de Hodgkin). Ce cadre clinique est important pour le radiologue et doit être mis en exergue dans la demande d'examens complémentaires radiologiques. Ainsi, après injection du produit de contraste, le radiologue doit, en fonction de ces données cliniques et de l'hypothèse diagnostique, exploiter au maximum le temps approprié : temps artériel dans les anomalies vasculaires, temps parenchymateux pour les tumeurs ou vasculaire veineux dans les étiologies veineuses comme le syndrome de la veine ovarienne droite. Au scanner biphasique, il peut par exemple différencier une endométriose intramurale et extramurale [32]. Le temps sans injection permet de repérer des calcifications pathologiques, des calculs qui seraient masqués par l'opacité du produit de contraste. Des coupes fines permettent une analyse plus précise de petits processus pathologiques.

À partir des images de coupes transversales et frontales, il est possible de faire des reconstructions tridimensionnelles qui permettent dans certains cas une clarification de la situation et la mise au point d'une stratégie opératoire.

Dans certains cas, le scanner est interventionnel, s'il est associé à une ponction de tumeur, ou dans des cas difficiles, à la mise en place d'une néphrostomie percutanée.

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est, par l'absence de rayonnement ionisant, une alternative au scanner. Elle présente, par les différentes pondérations (T1, T2) de nouvelles possibilités diagnostiques (Fig. 12). Le gadolinium nécessaire à l'IRM est plus avantageux que les produits de contraste classiques, mais présente selon des publications récentes une certaine toxicité rénale non négligeable bien que moindre [33, 34].

Scintigraphie rénale chiffrée au technécium (Tc)

La scintigraphie rénale au ^{99m}Tc DTPA (acide diéthylène triamine tétra-acétique) pour l'évaluation de la valeur fonctionnelle du rein est la base chiffrée pour l'indication thérapeutique de la conservation ou de l'ablation du rein. Elle n'a pas d'indication en phase aiguë. Pour une bonne évaluation de la fonction rénale il faut attendre 2 à 4 semaines après dérivation urinaire percutanée ou par sonde double J (récupération). Pour obtenir une évaluation complète de la situation, il faut tenir compte de la clairance (taux de filtration), de la répartition de fonction gauche/droite, de la vidange spontanée du haut appareil urinaire après miction et dans certains cas des résultats du test de vidange au furosémide qui évalue, bien mieux et plus simplement que le test de Whitaker [35, 36], le degré de sténose et ses répercussions sur l'excrétion urétérale des urines.

■ Ionogramme urinaire et clairance de la créatinine du rein obstrué

L'évaluation de la fonction rénale peut être directement déterminée après néphrostomie percutanée sur les urines drainées. L'ionogramme urinaire, après une phase de récupération, et le bilan de diurèse du rein drainé donnent une appréciation de sa capacité de sécrétion et de concentration. De même pour le calcul de la clairance de ce rein.

■ Évaluation du degré de stase urinaire due à la sténose urétérale

L'évaluation du degré d'obstruction d'une sténose urétérale a pour intérêt de distinguer les sténoses sans risque pour le parenchyme rénal et qui seront simplement suivies (forme compensée/à ne pas traiter) des sténoses avec risques pour le parenchyme rénal (forme décompensée/à traiter impérativement). Cette appréciation de risque n'est que difficilement possible à partir du degré de la sténose à l'UIV (même avec test au furosémide, attention toxicité rénale furosémide + produit de contraste). Examen par ailleurs devenu obsolète. De même pour l'échographie rénale, qui peut être également associée à un test au furosémide.



Le test de Whitaker n'est possible qu'après mise en place d'une néphrostomie percutanée (cf. supra) et sa validité est souvent contestable (standardisation ?) [36].

La scintigraphie rénale avec son test standardisé au furosémide est simple de réalisation, peu coûteuse et sans risque pour le patient. Cette méthode est la plus exacte et la plus sûre.

■ Étiologies des sténoses urétérales

Il est absolument impossible de dresser une liste exhaustive des étiologies des sténoses urétérales. Certaines sont également exceptionnelles : sténose de l'uretère lombaire par une vis dorsale de fixateur vertébral ! D'autres si banales (stase urinaire et grossesse, sténose après hystérectomie) que l'on a l'impression d'énumérer des banalités.

Le fait d'une symptomatologie aiguë ou chronique ne permet en rien d'exclure l'une ou l'autre des étiologies. Une évolution chronique, peu symptomatique, peut devenir aiguë (infection). Une symptomatologie aiguë peut en quelques jours basculer dans une forme chronique moins symptomatique, que le patient négligera. Nous avons essayé dans les Tableaux 2 et 3 de donner un aperçu étiologique des sténoses urétérales sans entrer dans les descriptions et discussions de ces affections. Le lecteur les retrouvera dans les chapitres correspondants de l'EMC.

Les raisonnements diagnostiques différentiels doivent bien entendu inclure toutes les affections exclues par notre définition initiale (cf. supra).

Tableau 2.
Étiologies bénignes des sténoses urétérales. Cette liste n'est en aucun cas exhaustive. Elle montre seulement la diversité possible des étiologies et la nécessité de pouvoir penser tous azimuts dans certains cas.

Étiologies congénitales = diagnostics différentiels
Syndrome de la jonction pyélo-urétérale
Méga-uretère
Uretère rétrocaval (uniquement à droite)
Artère polaire inférieure
Abouchements ectopiques : vagin, utérus, vésicule séminale
Étiologies vasculaires
Artère rénale polaire inférieure
Anévrisme de l'aorte
Anévrisme de l'artère iliaque commune/interne
Uretère rétrocave
Syndrome de la veine ovarienne droite
Étiologies inflammatoires
Maladie de Crohn
Colite ulcéreuse
Diverticulite sigmoïdienne
Appendicite abcédée
Abcès et hématome du psoas, du petit bassin
Pancréatite
Maladie d'Ormond/fibrose rétropéritonéale idiopathique
Annexite et ovarite
Étiologies rares
Bride rétropéritonéale
Grossesse, kyste de l'ovaire, prolaps génital
Endométriose intra- et extramurale
Lipomatose pelvienne
Hypertrophie du détrusor
Projectile
Bilharziose
Étiologies iatrogènes
Laparoscopie/cœlioscopie
Urétérorénoscopie pour lithiase
Chirurgie abdominale, pelvienne, vasculaire, vertébrale, etc.

■ Principes thérapeutiques des sténoses urétérales

Nous ne présentons ici que les principes thérapeutiques et ceci de façon aussi succincte et schématique que possible pour donner un aperçu d'ensemble mais non exhaustif des techniques « standards » les plus courantes. Le lecteur devra se reporter au chapitre de technique chirurgicale correspondant pour plus de développement. Nous ne tenons pas compte des indications étiologiques, ni du contexte d'urgence ou de chronicité. Dans certains cas, l'abstention de toute intervention peut être donnée ou être la meilleure alternative.

L'attitude thérapeutique et la technique employée sont discutées en fonction de l'unilatéralité ou bilatéralité de la lésion urétérale ainsi que de l'étendue (longueur), de la localisation (problème de suppléance vasculaire) et du type de lésion (bride, fibrose, inflammatoire, compression, etc.) de la sténose et dans certains cas de l'âge du patient.

Les principes thérapeutiques des sténoses de l'uretère sont de trois ordres :

- la chirurgie endoscopique ou/et percutanée interventionnelle, *minimal invasive* des Anglo-Saxons ;
- la chirurgie à ciel ouvert ou conventionnelle ;
- dans certains cas et plus récente la chirurgie cœlioscopique.

Les indications doivent tenir compte des situations cliniques (Fig. 13). En cas d'étiologie maligne en situation palliative, les méthodes peu invasives de type endoscopique ou percutané sont de mises. Dans les étiologies bénignes ou malignes en situation curative, les méthodes endoscopiques sont transitoires en attendant une correction chirurgicale à ciel ouvert, ou à titre

Tableau 3.
Étiologies malignes des sténoses urétérales. Même remarque que pour le Tableau 2. L'imagerie par tomodensitométrie et résonance magnétique a considérablement allégé la tâche du chirurgien.

Cancers digestifs
Colorectal, sigmoïde, cæcum
Pancréas
Cancers gynécologiques
Utérus
Ovaire
Infiltration directe ou par lymphadénopathies comprimantes
Cancers urologiques
Prostate par infiltration directe ou par adénopathie
Vessie par infiltration directe ou par adénopathie
Testicule par adénopathies métastatiques
Cancer de l'uretère = diagnostic différentiel
Dérivation urinaire de tous types
Cancers hématologiques
Compression par paquet de lymphomes
Cancers osseux
Sarcome d'Ewing du bassin
Cancers rares
Neuroblastome, sarcome, léiomyosarcome rétropéritonéal
Post-radiothérapie

d'essai thérapeutique pour tenter de résoudre sans grande morbidité et de façon simple le problème de la sténose urétérale.

Par ailleurs, il faut éviter tout risque de sténoses postopératoires en réalisant des techniques chirurgicales primaires idéales, sûres et éprouvées. Par exemple, dans une dérivation urinaire de type Bricker, l'implantation urétérale de type terminoterminal selon Wallace type I [37] est plus sûre et moins à risque de sténose que l'implantation de type terminolatérale de la description originale. Dans les néovessies et poches continentes, l'incidence des sténoses d'anastomose urétéro-iléale est de 2 % à 12 % [38, 39]. La modification apportée dans le remplacement orthotopique iléal de vessie par implantation urétérale sur un segment non détubularisé (Wallace type I) s'est avérée très positive [40, 41].

Chirurgie endoscopique ou/et percutanée interventionnelle

La chirurgie endoscopique est en apparence un geste simple, mais nécessite un plateau technique et logistique relativement important et coûteux, surtout lors de manipulations anté- et rétrogrades combinées (prix du matériel à usage unique, durée opératoire) pour des résultats souvent décevants.

Dérivations urinaires temporaires ou définitives

Ces techniques sont réalisées en urgence (insuffisance rénale, rein de stase infecté), transitoirement jusqu'à la récupération de la fonction rénale ou l'établissement du diagnostic étiologique et dans certains cas à titre définitif (cancer avancé).

Elles sont généralement réalisables chez la femme sous anesthésie ou sous sédation. Chez l'homme une anesthésie générale est de règle. La mise en place d'une sonde urétérale est toujours précédée d'une urétéropyélographie rétrograde qui met en évidence le niveau, l'étendue et la perméabilité de la sténose (obstruction complète = néphrostomie percutanée).

Cathéter urétéral

Cette simple sonde radio opaque (6-7 Charrière), relativement rigide, servant à la réalisation d'une urétéropyélographie

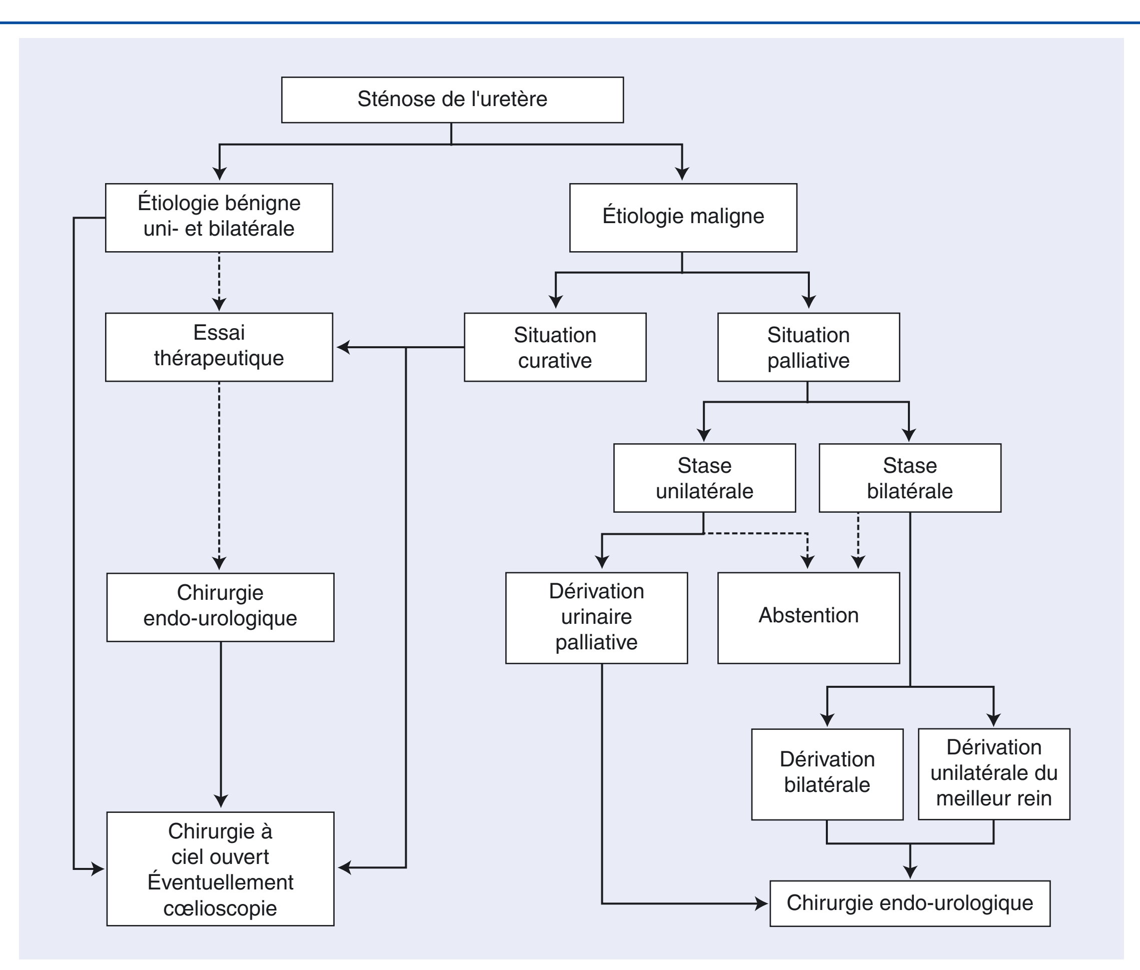


Figure 13. Arbre décisionnel. Attitude thérapeutique en fonction de la bénignité de l'étiologie. Les modalités endoscopiques ne sont, compte tenu des résultats cliniques, qu'une alternative secondaire.





Figure 14.
A. Sonde double J.
B. La sonde double J est stabilisée et maintenue en place par les enroulements de ses extrémités distale et proximale. Elle apporte un grand confort et une qualité de vie au patient. Dans certains cas, on observe une intolérance caractérisée par des signes d'une simple gêne, sensation de corps étranger jusqu'à des douleurs parfois de type colique néphrétique.

rétrograde, ne peut être que transitoire. Elle permet souvent de « forcer » certaines sténoses par ses différents types de configuration d'extrémité et de franchir des siphons et angles dus à la dilatation chronique. Elle sert à la mise en place d'un guide permettant des manipulations diverses (cf. infra).

Sonde urétérale mono J

Cette sonde urétérale transitoire présente un enroulement mémorisé proximal qui se place dans le pyélon. L'avantage par rapport aux sondes double J, est de pouvoir contrôler la diurèse du rein et le fonctionnement de la sonde (oblitération de sonde par caillot/détritus cellulaires). En cas d'obstruction, un rinçage avec 2-4 ml de sérum physiologique permet de la remettre en fonction. Pour la maintenir en place, elle est fixée à une sonde vésicale de type Foley.



Sonde double J

Par sa mise en place et son principe, elle est identique à la précédente mais son extrémité distale s'enroule dans la vessie. C'est une sorte de pontage interne de la sténose qui n'handicape pas le patient et le laisse libre de ses mouvements sans risque de migration (Fig. 14). Le risque est l'obstruction qui peut rester asymptomatique et inaperçue (contrôle échographique régulier systématique).

Néphrostomie percutanée

En urgence ou dans les sténoses ou oblitérations complètes, elle est la seule technique de dérivation urinaire primaire possible (Fig. 15, 16). La ponction sous contrôle échographique nécessite de mettre le patient en décubitus ventral (état général) et une anesthésie locale (dans certains cas assistance anesthésique). La ponction doit être transparenchymateuse (et non directement le pyélon) et placée de telle sorte qu'elle permette des manipulations endo-urologiques antégrades ultérieures (calice dorsal moyen) (Fig. 5). Après ponction à l'aiguille des cavités dilatées, trois échantillons urinaires sont prélevés : bactériologie, cytologie, ionogramme urinaire (test cytologique de dépistage de cancer urothélial). Après mise en place du cathéter de néphrostomie et en l'absence de signes cliniques ou biologiques infectieux, une urétéropyélographie antégrade affine le diagnostic.



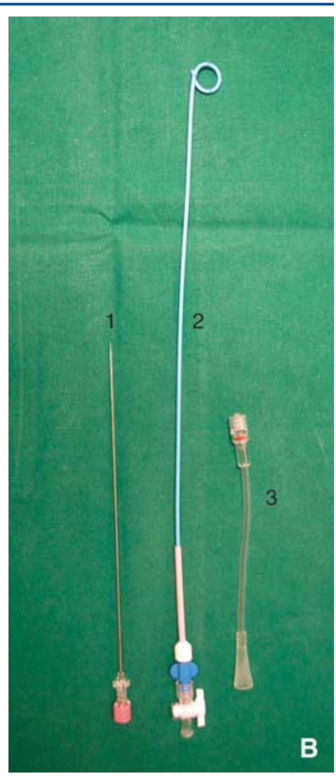


Figure 15. Néphrostomie percutanée.
A. Ligature au point de suture de l'urétère gauche après chirurgie gynécologique. La néphrostomie percutanée mise en urgence permet une pyélo-urétérographie antérograde et une évaluation diagnostique de la situation : niveau du point de suture transfixiant de l'uretère (flèche épaisse), fistule urétérovaginale (flèche pointillée), extravasation de produit de contraste dans le champ opératoire (flèches fines).
B. Set de néphrostomie percutanée : canule de ponction du rein en anesthésie locale (1), sonde de néphrostomie percutanée (2), raccord pour le système collecteur d'urine (3).

Chirurgie endoscopique ou/et percutanée interventionnelle

La chirurgie endoscopique et percutanée a un taux de succès inférieur à celui des traitements chirurgicaux à ciel ouvert [42-44]. Les techniques endoscopiques sont souvent combinées ou associées à des techniques percutanées [45, 46]. Le contrôle et la confirmation du résultat thérapeutique peuvent bien entendu être urographiques [47, 48], mais ils ne permettent pas une évaluation fonctionnelle exacte du parenchyme rénal et surtout de la fonction de l'uretère (transport urinaire). La scintigraphie rénale, moins toxique, sans exposition à des rayons ionisants et reproductible sans grand risque, permet avec un test standardisé de diurèse au furosémide d'apprécier au plus près le résultat opératoire.

Les différentes techniques (les plus fréquentes) sont résumées dans le Tableau 4. Dans la majeure partie des cas, nous les réalisons en anesthésie générale pour le confort du patient (durée opératoire, douleurs) et du chirurgien (plus de liberté d'action). Elles sont idéales pour des sténoses courtes 1-4 cm et aussi adaptées pour les sténoses sur implantation intestinale (néovessie, Bricker).

Plus les sténoses sont longues plus la réalisation s'avère difficile et les résultats décevants.

Dilatation par sonde de taille progressive (bougie de dilatation) ou télescopique (Fig. 17A). L'« éclatement » de la sténose est la base de nouvelles cicatrices sténosantes. Pratiquée sur un guide intra-urétéral placé préalablement, le risque de fausse route est presque nul, mais celui d'une avulsion urétérale sous la sténose n'est pas à sous-estimer (Fig. 17B).

Dilatation par sonde à ballonnet (Fig. 18). Elle est basée sur le même principe d'« éclatement », de dilatation de la sténose que la méthode précédente. Mais par son effet de dilatation concentrique, elle ne présente pas le risque d'une avulsion

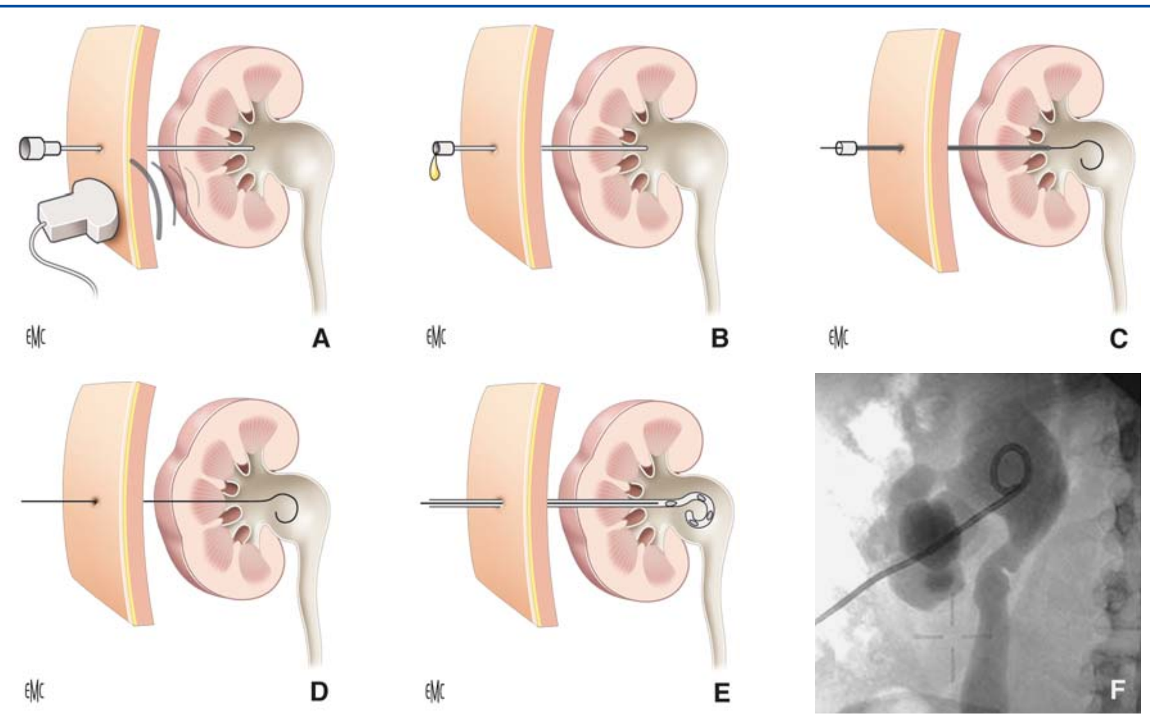
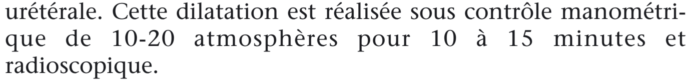


Figure 16. Technique de néphrostomie percutanée.
A. Ponction transparenchymateuse du système pyélocaliciel dilaté sous contrôle échographique.
B. Asservissement des échantillons d'urine.
C. Placement du guide de néphrostomie.
D. Retrait de l'aiguille de ponction.
E. Mise en place de la sonde de néphrostomie sur le guide et retrait de ce dernier.
F. Contrôle radiographique final.



urétérale. Cette dilatation est réalisée sous contrôle manométrique de 10-20 atmosphères pour 10 à 15 minutes et radioscopique.

La dilatation ne doit pas dépasser 15-18 Charrière pour éviter la dilacération de l'uretère. À 1 an, les résultats varient entre 16 % et 66 % [48-50].

Incision électrique avec ballonnet de dilatation : Acucise® [51, 52]. C'est une variante de la technique précédente. Un fil thermoélectrique appliqué sur le ballonnet permet simultanément à la dilatation par application dosée, une incision de la sténose dans l'espoir d'une incision plus nette et moins génératrice de cicatrice (Fig. 19).

Incision à la lame froide. Lors d'une urétérorénoscopie, elle est de réalisation plus sûre après mise en place d'un guide jusqu'au pyélon (Fig. 20). Elle est à préférer à l'incision aveugle par montée d'une lame creuse sur le guide. L'incision doit être menée en aval et amont de la sténose jusqu'en tissu sain. En profondeur, elle doit sectionner tout tissu cicatriciel ou fibreux (parfois jusque dans la graisse périurétérale). L'incision est soit unilocale, soit en « étoile de mercédès » (à 12, 5, et 7 heures) et pour certains auteurs jusqu'à six (!). En postopératoire, une sonde double J pour 4-6 semaines, bien qu'il n'y ait pas de données concernant la durée de séjour idéale, semble assurer le résultat. Les taux de succès de l'incision à la lame froide sont entre 40 % et 80 % [53, 54].

Électro-incision au crochet de Collins (Fig. 20C). Elle ajoute au traumatisme de l'incision de la paroi urétérale, les dégâts thermiques.

Incision laser [55, 56]. En urétérorénoscopie ou après invagination dans les dérivations urinaires cutanées, elle prétend vaporiser le tissu sténotique et donc infliger moins de dégâts thermiques à l'origine d'une récidive. Avec la technique d'invagination dans les dérivations de Bricker, les auteurs enregistrent 80 % de succès après 51 mois [57]. Entre nos mains, la thermoablation laser de sténoses urétérales n'a pas été aussi satisfaisante. Les résultats à long terme sont sécurisés par la mise en place d'une sonde double J standard pour quelques semaines postopératoires. Des sondes double J spéciales dites de dilatation (Mentor®), n'apportent pas d'avantage dans notre expérience.

Implants endo-urétéraux ou stent métallique autoexpansif en Nitinol®, ou autres produits biocompatibles (polyflex). Ils sont mis en place à titre définitif, à cheval sur la sténose après incision. La littérature présente des taux de succès de 100 % (!) à 37,8 % [58, 59]. Entre nos mains, cet additif technique n'a pas fait ses preuves. Nous avons observé entre les mailles des prothèses grillagées (Wallstent®) une hyperréaction du tissu cicatriciel et une hypertrophie de l'épithélium aboutissant à une obstruction urétérale. Par ailleurs, l'incorporation dans la paroi urétérale n'est jamais parfaite et le segment en contact avec les urines donne de bons points d'appel pour la formation de calcul.

Dans les indications palliatives, des sondes double J métalliques (Resonance®) [60], des endoprothèses spiralées en Nitinol® ou tubulaires (Memokath 051®) ont été préconisées par certains auteurs. Ces implants semblent prometteurs mais doivent être considérés avec beaucoup de prudence [61, 62].

Pontage néphrovésical extra-anatomique (Detour®) [63, 64]. Nous ne le citons ici qu'à titre indicatif, car nous n'avons eu qu'une seule fois l'occasion de l'appliquer. Le principe est résumé dans la Figure 21.

Chirurgie à ciel ouvert

Suivant le niveau et l'étendue de la sténose, le fait qu'elle soit primaire sur un uretère non préopéré ou secondaire iatrogène, différents types de gestes chirurgicaux sont possibles ou non. Ces techniques sont plus efficaces que les techniques endoscopiques, mais présentent plus de morbidité, entre autres la fistule urinaire [65, 66].

L'étiologie bénigne ou maligne influe bien entendu sur l'attitude thérapeutique (Fig. 13), mais dans la Figure 22, nous avons cherché à résumer notre attitude thérapeutique chirurgicale ouverte en tenant uniquement compte de la longueur, de la localisation de la sténose et des meilleures chances d'obtenir un résultat positif (Fig. 23).

Tableau 4.
Tableau non exhaustif des techniques chirurgicales dans les sténoses urétérales. Un certain nombre de ces techniques peuvent être combinées. L'interposition de grêle ou le remplacement urétéral par du grêle n'est qu'un terme générique. Il couvre une foule de techniques avec ou sans modelage.

Techniques endoscopiques	
Techniques rétrogrades	Sonde urétérale
	Sonde urétérale mono J
	Sonde urétérale double J
	Dilatation à la bougie ou bougie téléscopique
	Dilatation à la sonde à ballonnet ou au ballonnet thermoélectrique (Acucise®)
	Urétéroscopie avec incision à la lame froide
	Urétéroscopie avec incision thermoélectrique : crochet de Collins
	Urétéroscopie avec incision par thermovaporisation au laser
	Implant métallique permanent : wallstent
Techniques antérogrades : abord percutané	Même technique que pour les méthodes rétrogrades
	Endoscopes flexibles
Techniques combinées : endoscopique et percutanée	Néphrostomie percutanée + sondage/dilatation anté- ou rétrograde
Chirurgie cœlioscopique	
Une grande partie des techniques chirurgicales ouvertes sont réalisables en cœlioscopie	
By pass urétéral de Desgrandjean	
Chirurgie ouverte conventionnelle	
Résection-anastomose	
Incision-interponnants biotechnologiques	
Interposition de grêle	
Vessie psoïque	
Technique de Boari-Kuss	
Dérivation urinaire cutanée	
- urétérocutanéostomie d'intubation	
- urétérocutanéostomie, trans- urétéro-cutanéostomie	
- dérivation de Bricker	
- conduit colique	
- poche continente	
- autotransplantation	
- néphrectomie	

Nous disposons d'un grand nombre de techniques chirurgicales à ciel ouvert. Dans la pratique courante pourtant un nombre restreint est suffisant pour résoudre la majeure partie des problèmes posés par les sténoses urétérales. Pour une sténose longue de l'uretère présacré droit, il est bien entendu possible de faire un remplacement urétéral par l'appendice, selon la technique de Mitrofanov [67, 68]. Mais bien plus simple et sûre est une réimplantation urétérale sur vessie psoïque. L'autotransplantation est à favoriser à l'interposition d'iléon pour le remplacement urétéral. Il faut savoir sacrifier l'élégance de certains gestes chirurgicaux à l'efficacité. Nous ne présentons ici que quelques-unes des techniques courantes de façon schématique (le lecteur se reportera aux chapitres correspondants de l'EMC pour les descriptions détaillées) qui doivent en tous les cas faire partie de la formation de base de l'urologue et de son arsenal thérapeutique.

Techniques utilisant l'uretère

Technique de résection/anastomose de la sténose : simple, rapide de réalisation pour des sténoses jusqu'à 3 cm. Elle est également réalisable en cœliochirurgie. Une sonde double J pour 2 semaines évite les fistules (Fig. 24).

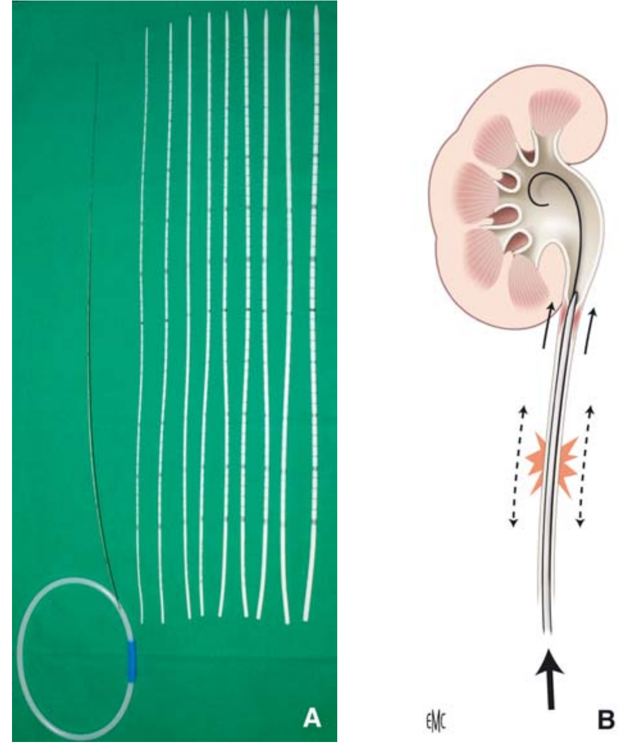


Figure 17. Système de dilatation urétéral.
A. Différentes bougies de taille progressive qui sont enfilées sur le guide préalablement mis en place au début de l'intervention.
B. Mécanisme de l'arrachement urétéral lors de dilatation à la bougie. Les bougies téléscopiques ne parent pas forcément à cette complication. La tête de la sonde de dilatation se bloque dans la sténose et entraîne cette dernière avec l'uretère (flèches). L'élongation de l'uretère sous-jacent peut mener à la rupture de la continuité urétérale (flèches pointillées). Ce mécanisme est également possible lors du retrait de la sonde de dilatation et peut aboutir à un *stripping* de l'uretère.

L'urétérocalicostomie [69] est d'indication extrêmement rare et surtout dans les cas d'involution du pyélon ou d'une partie de ce dernier dans le processus pathologique. Elle est plus facile à calice très dilaté (Fig. 25).

La technique de Culp (Fig. 26, 27) peut être une alternative à la technique ci-dessus dans certains cas à pyélon très dilaté.

L'urétérolyse et l'intrapéritonisation : l'urétérolyse simple, tout en laissant l'uretère dans la zone pathologique, est généralement vouée à l'échec, sauf en cas de bride (Fig. 12). Elle doit toujours s'accompagner d'une intrapéritonisation et est l'intervention typique pour la fibrose rétropéritonéale idiopathique d'Ormond [70].

L'urétéro-urétérostomie en Y ou transurétérostomie (Fig. 27A) est de prime abord une technique tentante mais qui présente des risques non négligeables pour l'uretère receveur [71]. Elle est délaissée de nos jours.

Le remplacement urétéral homologue (Fig. 27B) est une technique intéressante sur rein unique ou en chirurgie de transplantation rénale. Dans les cas de nécrose ou de sténose étendue de l'uretère du greffon rénal, nous utilisons l'uretère homolatéral natif du patient pour, après préparation adéquate (longueur, vascularisation), l'anastomoser avec le pyélon du greffon (Fig. 27C).

L'urétérostomie d'intubation (Fig. 27D) : cette technique est un dernier recours quand plus rien d'autre n'est possible.

Techniques utilisant de l'intestin

L'urétéro-iléoplastie (Fig. 28) : avec ses différentes techniques de modelage ou non du greffon de grêle, cette technique n'a pas présenté, entre nos mains, les avantages qu'on lui prête et nous préférons de loin si possible l'autotransplantation.

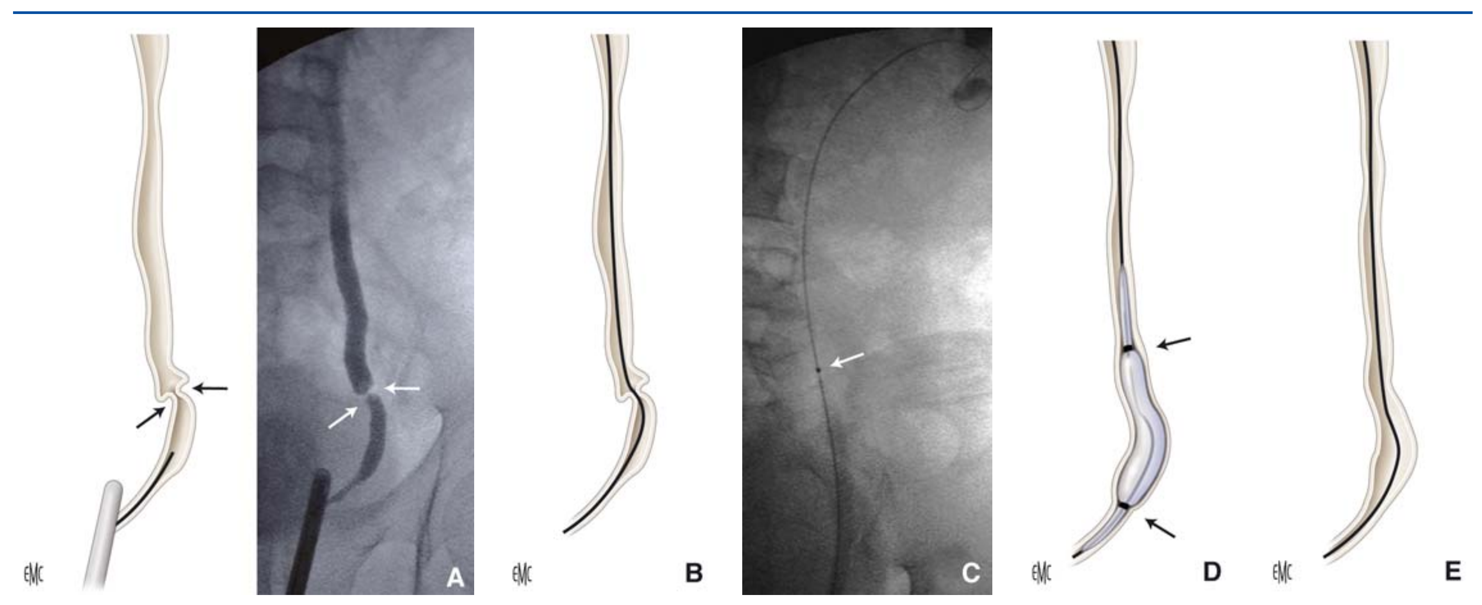


Figure 18. Dilatation de sténose urétérale au ballonnet.
A. La pyélographie rétrograde est le premier temps indispensable. Elle permet d'évaluer le site, la longueur, l'aspect de la sténose et de voir si elle sera franchissable pour un guide (flèche). Dans ce cas, le produit de contraste passe bien. S'il n'y a pas de passage de produit de contraste, une tentative rétrograde est d'emblée vouée à l'échec, d'où l'indication d'une néphrostomie percutanée.
B. Mise en place d'un guide jusqu'au niveau du pyélon. Il y a différents types de guide en raison des matériaux et configuration. Ils ont en général 0,36 Charrière. Pour ce type d'intervention endoscopique, les guides hydrophiles sont idéals.
C. La sonde à ballonnet de dilatation est mise en place par-dessus le guide. Les extrémités proximale et distale du ballonnet sont marquées par des bagues radio-opaques (flèche) qui permettent de placer ce dernier.
D. Ballonnet en place et gonflé au sérum physiologique légèrement contrasté (flèches).
E. Le guide est laissé en place et le cathéter de dilatation retiré. Mise en place d'une sonde double J pour sécuriser le postopératoire et assurer les résultats.

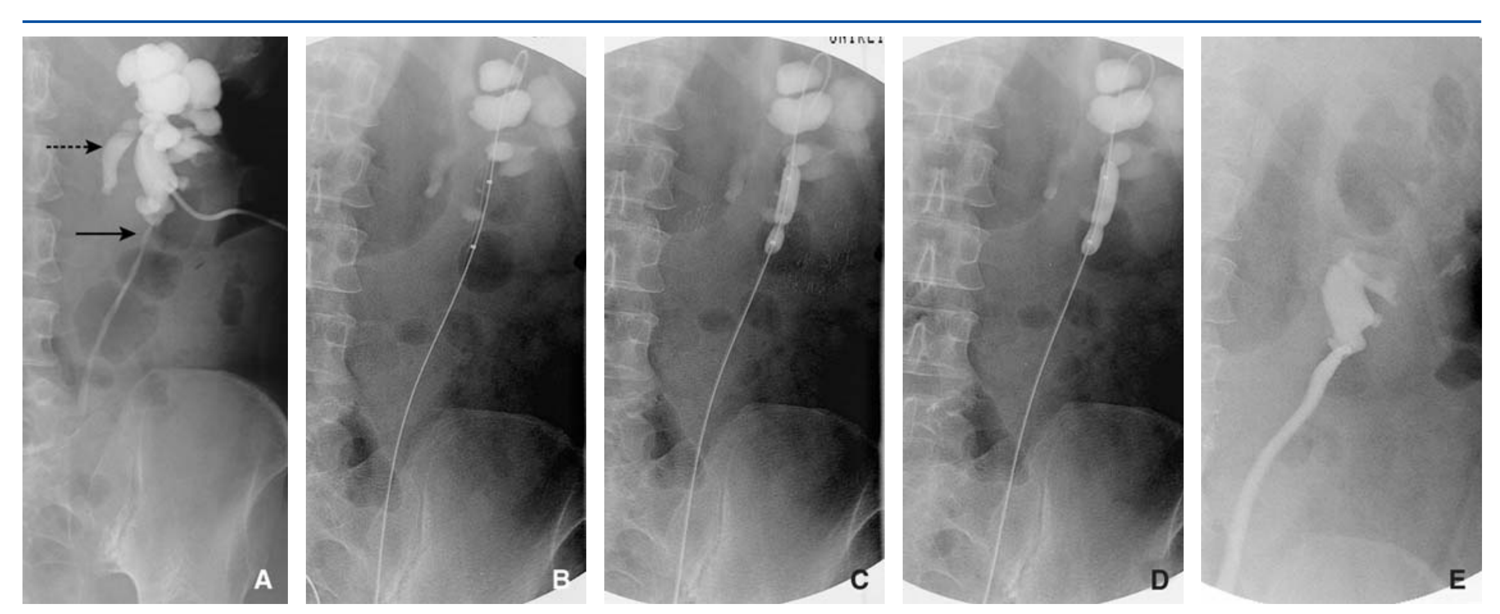
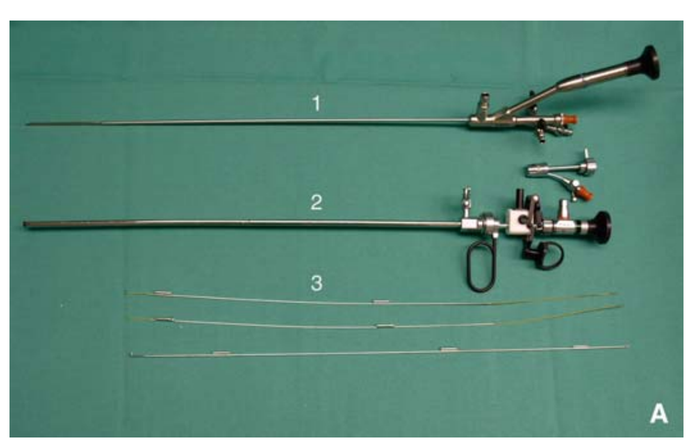


Figure 19. Cas clinique de thermo-incision avec le système Acucise®. Patiente de 45 ans, ayant subi 8 ans auparavant une urétérocalicostomie pour sténose iatrogène étendue (5 cm) proximale de l'uretère sous-pyélique gauche.
A. Urétéropyélographie antérograde après néphrostomie percutanée en phase aiguë : pyélon (flèche pointillée), sténose de l'urétérocalicostomie (flèche).
B. Après mise en place d'un guide hydrophile jusque dans les cavités pyélocalicielles dilatées, placement de la sonde Acucise® avec ses deux repères de ballonnet radio-opaques.
C. Gonflage du ballonnet pour appliquer le fil thermoélectrique contre la sténose. Le ballonnet présente un rétrécissement au niveau de la sténose.
D. En cours de traitement, le rétrécissement disparaît au fur et à mesure que le fil thermoélectrique incise la sténose.
E. Résultat urographique à 3 mois : anastomose élargie.





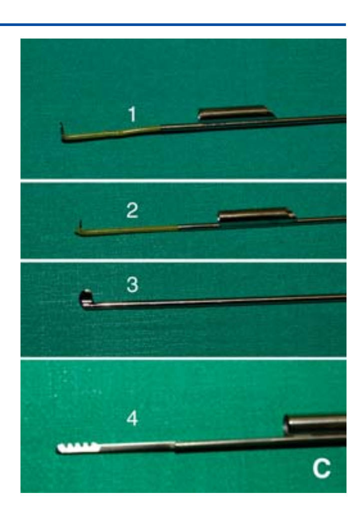


Figure 20. Urétérorénoscopes.
A. Urétérorénoscope standard 7 Charrière (1) pour des manipulations simples ou l'application d'une fibre laser. Urétérorénoscope 9 Charrière avec chariot pour incision à la lame froide (2) avec plusieurs types d'instruments (3) pour inciser ou réséquer des sténoses.
B. Aspect intraopératoire de montée d'urétéroscope sur guide avec contrôle radioscopique complétant le contrôle visuel.
C. Différents types d'instrument pour l'urétéroscope : 1. Anse thermoélectrique de résection ; 2. crochet de Collins ; 3. lame froide courte ; 4. lame froide à tranchant ondulé.

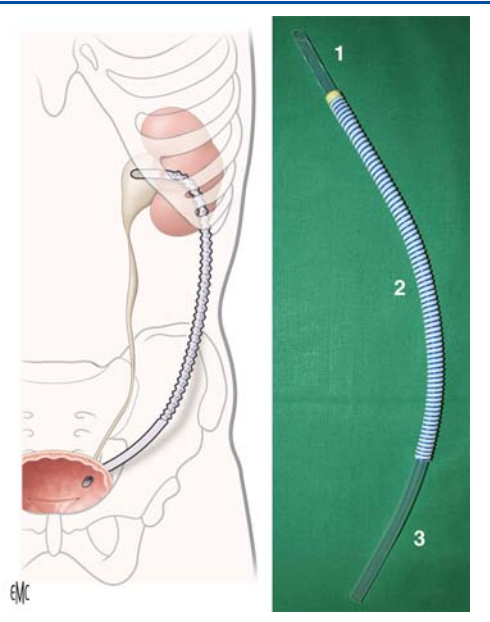


Figure 21. Système Détour® (A, B). Ce type de dérivation interne présente des avantages dans les situations palliatives. L'extrémité rénale, multiperforée (1) est mise en place par voie percutanée et dilatation du canal de ponction. Le corps du cathéter (2) est passé en sous-cutané à l'aide d'un guide métallique. L'extrémité distale ou vésicale (3) est mise en place, après adaptation de sa longueur, soit par une contre-incision, soit par cœliochirurgie ou ponction directe au trocart creux de la vessie.

L'intervention de Mitrofanov : dans cette technique, le remplacement urétéral est réalisé par l'interposition de l'appendice isolé avec son pédicule vasculaire [72]. Elle est donc réalisable à droite, mais aussi dans certains cas rares à gauche. C'est la longueur de la racine mésentérique qui est déterminante. Ce segment sans péristaltisme peut avoir un effet « obstructif ».

Techniques utilisant de la vessie

Leurs indications techniques sont décrites dans la Figure 22. Ce sont des classiques de la chirurgie urologique et de ce fait parfaitement standardisés, de réalisation simple et de résultats très sûrs :

- l'intervention de Leadbetter-Politano [73] (Fig. 29) ;
- la vessie psoïque [74] (Fig. 30) ;

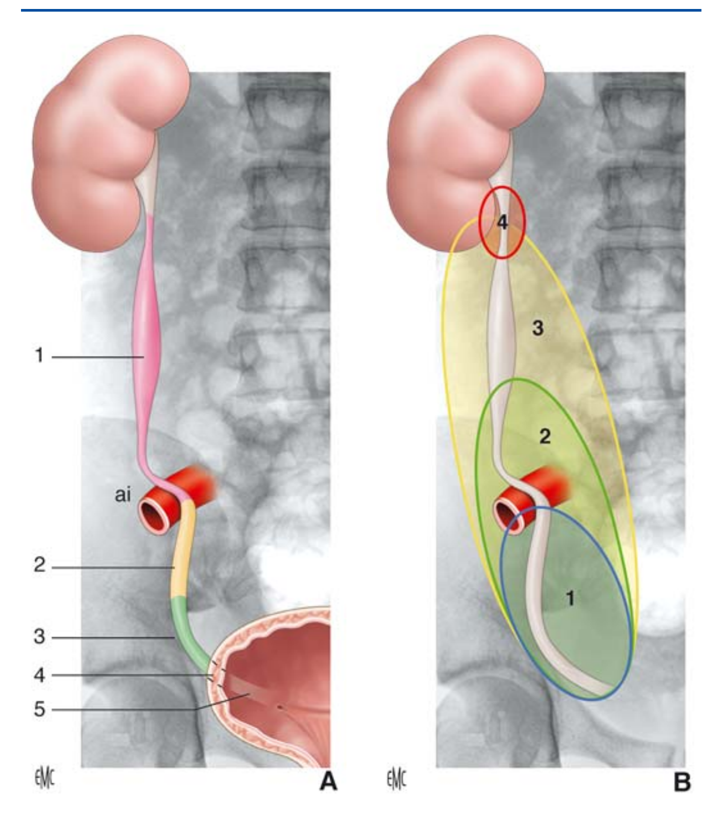


Figure 22. Diagramme décisionnel du type de chirurgie ouverte en fonction des facteurs de la sténose.
A. Rappel des différents segments anatomiques de l'uretère (voir anatomie). 1. Uretère lombaire ; 2. uretère présacré ; 3. uretère pelvien ; 4. uretère endomural ; 5. uretère sous-muqueux. ai : artère iliaque.
B. Diagramme décisionnel chirurgical simplifié. 1. Zone d'indication pour la réimplantation selon Leadbetter-Politano ; 2. zone d'indication pour les techniques de type Boari-Kuss ; 3. zone d'indication pour les techniques de Bischoff ou l'autotransplantation ; 4. zone d'indication des pyéloplasties élargies ou urétérocalicostomies.

- la technique de Boari-Kuss (Fig. 31) : il est primordial d'avoir une base large du lambeau vésical pour assurer une bonne vascularisation sanguine ;
- la technique de Bischoff est en fait identique à la technique précédente, mais la découpe du lambeau vésical est plus poussée. Il passe diagonalement sur la face antérieure de la

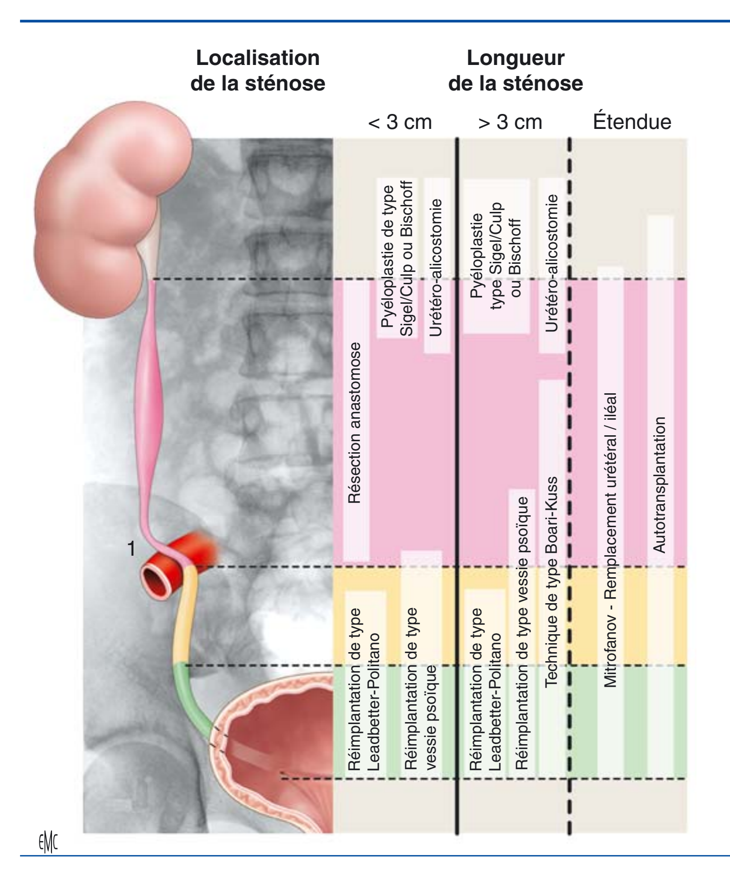


Figure 23. Techniques chirurgicales validées en fonction de la localisation et de la longueur de la sténose. Les colonnes vertes sont à mettre en rapport avec la localisation de la sténose et de sa longueur et indiquent les niveaux où elles sont appliquées. Notre indication de la technique chirurgicale est surtout prise en fonction de la sûreté de la technique, de son efficience et des résultats positifs à long terme. Nous avons réduit au maximum la variété des techniques que nous utilisons et simplifié leurs indications. D'autres attitudes sont certainement tout aussi valables mais la réduction des modalités techniques bien choisies garantit les résultats. 1. Artère iliaque.

vessie pour venir jusqu'à la face latérale controlatérale (un peu comme une orange qu'on épluche).

Technique d'autotransplantation

Elles se basent sur les principes de techniques chirurgicales de la transplantation rénale. Elles s'effectuent dans la fosse iliaque controlatérale au prélèvement et sont soumises aux mêmes contre-indications techniques que la transplantation rénale (état vasculaire pelvien).

Techniques d'urétérostomie

Elles sont de réalisation simple et rapide et d'indication rare. Le plus grand risque est la sténose cutanée de la stomie, même avec des modifications techniques du type Rodeck ou lambeau cutané.

Pour éviter deux stomies (une droite et une gauche) on peut recourir à une trans-urétéro-urétérostomie avec bien sûr le risque de sténose pour l'uretère porteur. Mieux, si possible, est la double urétérostomie en « canon de fusil ». Dans notre expérience, elles sont toutes restées intubées par une sonde mono J pour assurer un bon drainage urinaire.

Néphrectomie

L'indication de la néphrectomie se pose dans deux circonstances : le rein non fonctionnel et l'indication élective d'un rein présentant une fonction réduite ou normale. Dans ce dernier cas, la néphrectomie s'avère être la meilleure solution comparée aux techniques décrites ci-dessus. Par exemple, dans un cas où un traitement par sonde double J est le seul praticable chez l'homme, il nécessite pour chaque changement de sonde une anesthésie générale. Au vu des contraintes, on est en droit de discuter, à rein controlatéral normal, la néphrectomie. La demande peut venir du sujet lorsque ce dernier est très actif et que la néphrostomie percutanée altère son confort et sa qualité de vie. Pour le rein non fonctionnel, même asymptomatique, la néphrectomie évite les complications inhérentes et tardives (pyonéphrose).

Du point de vue chirurgical, un aspect nous semble essentiel : la néphrectomie doit toujours comporter une urétérectomie jusqu'au niveau de la sténose pour éviter des empyèmes du moignon urétéral exclu par la sténose.

Biotechnologie

La biotechnologie ou *bio-engineering* des Anglo-Saxons ne joue à l'heure actuelle aucun rôle dans la chirurgie de l'uretère et de son remplacement.

Cœliochirurgie

La cœliochirurgie n'est citée qu'à titre exhaustif. Presque toutes les techniques de la chirurgie à ciel ouvert peuvent être transposées en chirurgie cœlioscopique. Les avantages et risques sont encore à évaluer. Dans des cas complexes (réintervention + plaque cicatricielle + post-radique), la chirurgie ouverte reste la technique de choix.

■ Conclusion

Les progrès considérables de ces deux dernières décennies permettent de préserver de plus en plus de reins en stase, mais ont été aussi pourvoyeurs de sténoses urétérales. Le problème essentiel qui se pose au chirurgien est d'une part l'évaluation de la fonction rénale et urétérale, d'autre part de choisir la technique la plus sûre et prometteuse d'un résultat à long terme positif tout en replaçant ce concept dans l'histoire naturelle de la maladie en cause. Dans certains cas, une solution apparemment peu élégante de prime abord peut s'avérer à long terme meilleure pour le patient. À ce jour la biotechnologie et la recherche n'ont pas apporté d'innovations prometteuses et il ne nous reste qu'à assumer le difficile problème des sténoses de l'uretère avec les « moyens du bord ».

À Pia et son indéfectible amitié qui nous a quittés le 8 novembre 2008.

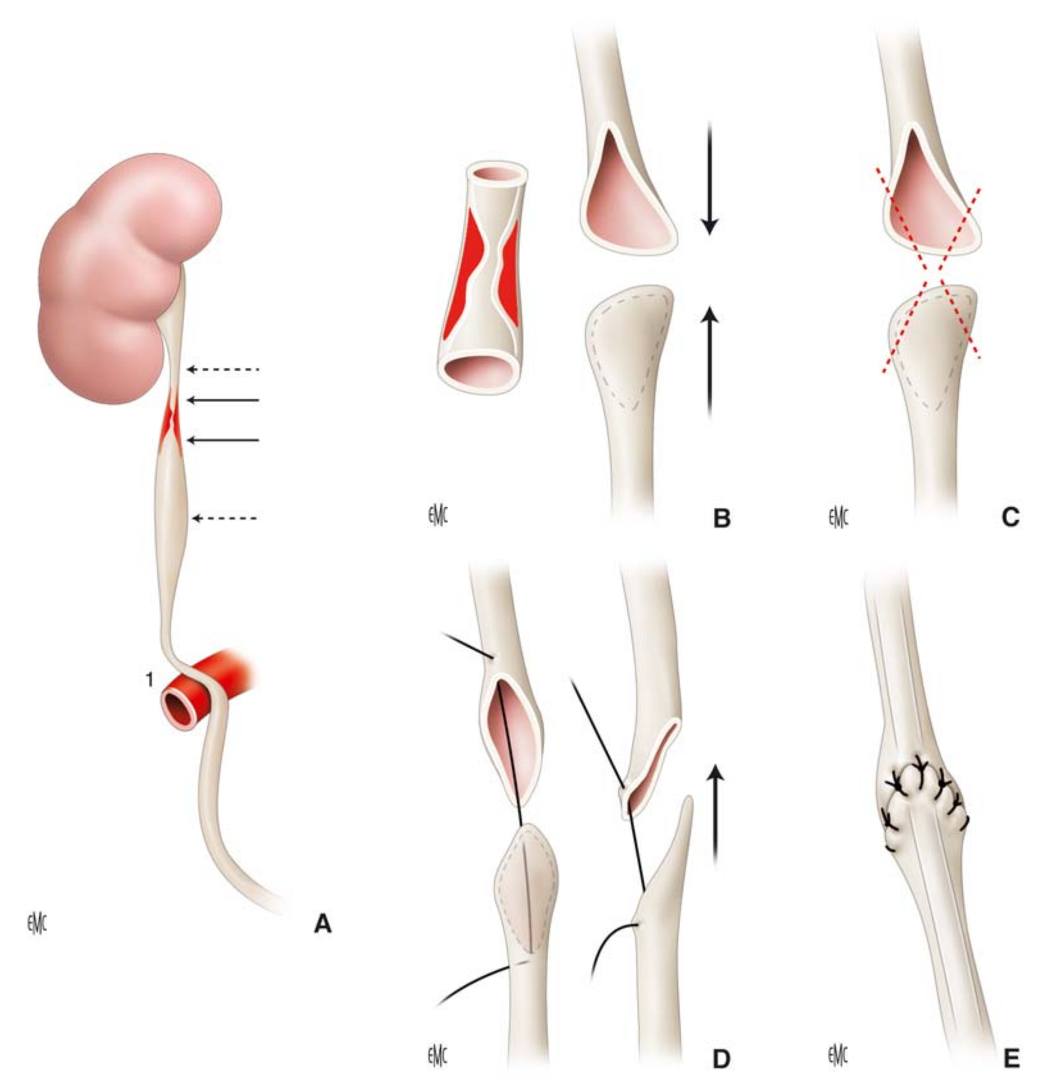


Figure 24. Principe de la résection-anastomose terminoterminale de l'uretère.
A. La zone sténosée (en rouge) est réséquée et l'extrémité urétérérale distale et proximale mobilisée pour une adaptation sans tension (flèches pointillées). 1. Artère iliaque.
B. Les extrémités sont spatulées de façon opposée.
C. Les angles des spatulations sont recoupés pour faciliter l'adaptation.
D. Suture au point séparé de l'anastomose.
E. L'anastomose terminée est sécurisée par une sonde double J pour 12 jours.

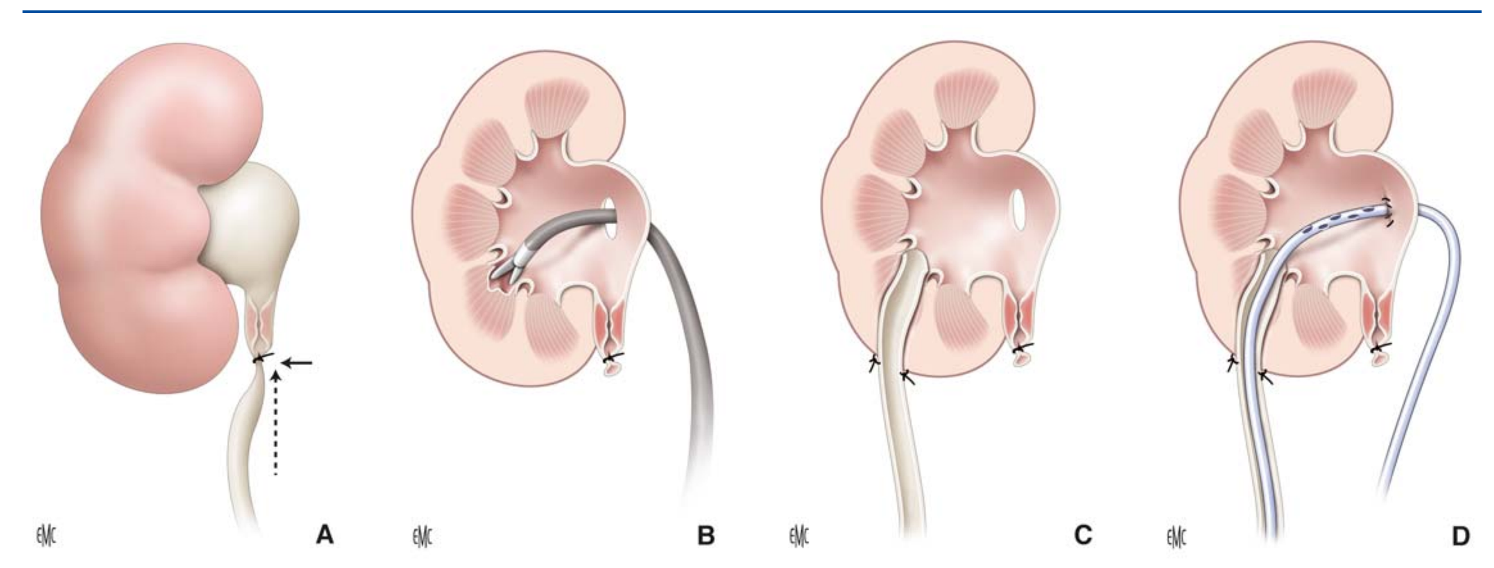


Figure 25. Principe de l'urétérocalicostomie.
A. Ligature-section en dessous de la sténose.
B. À l'aide d'un dissecteur introduit par une pyélotomie, le calice dilaté inférieur est repéré et le parenchyme sus-jacent réséqué.
C. Anastomose de l'uretère mobilisé au calice inférieur.
D. L'anastomose est sécurisée par une sonde multiperforée drainant le pyélon et tutorisant l'uretère pour 12 jours.

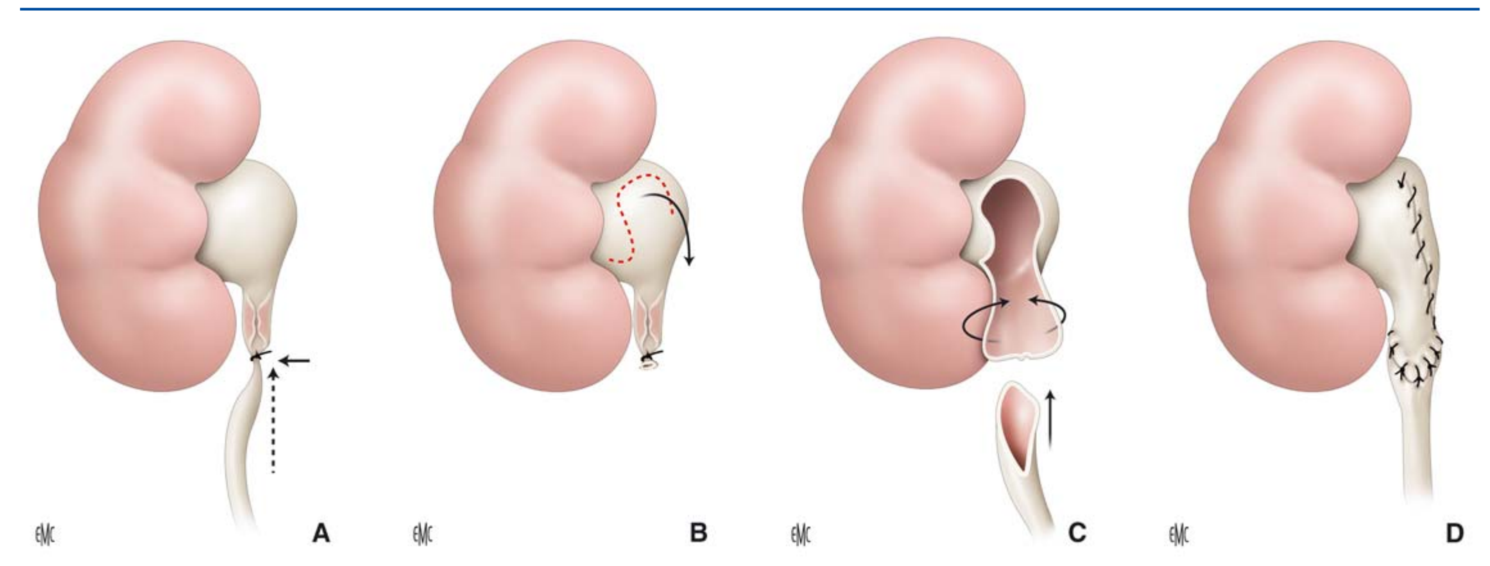


Figure 26. Principe adapté de la technique de Culp (A à D). Cette technique n'est possible que dans les cas d'un pyélon très dilaté qui permet la découpe d'un lambeau qui sera tubularisé pour s'anastomoser avec l'uretère sain mobilisé. Dans des cas extrêmes, une découpe en pelure d'orange est possible.

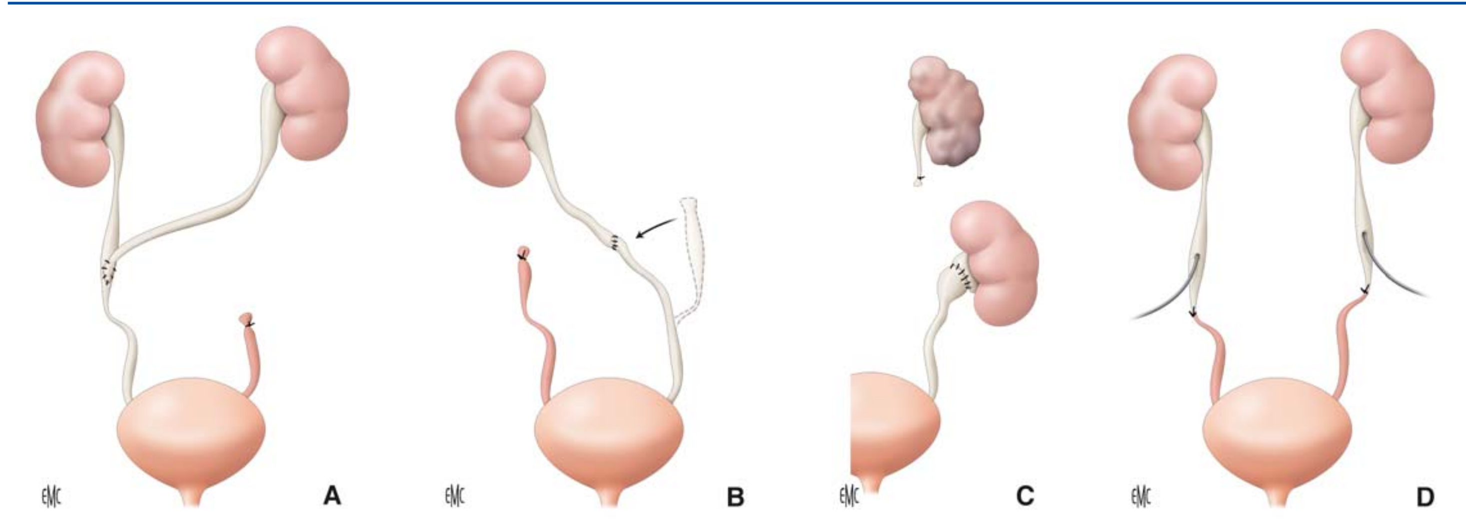


Figure 27. Quelques exemples de techniques chirurgicales.
A. Transurétérostomie gauche-droite.
B. Remplacement urétéral par le moignon urétéral controlatéral.
C. Remplacement urétéral homologue dans une nécrose de l'uretère du transplant rénal. Le rein natif sus-jacent peut rester en place.
D. L'urétérostomie d'intubation.

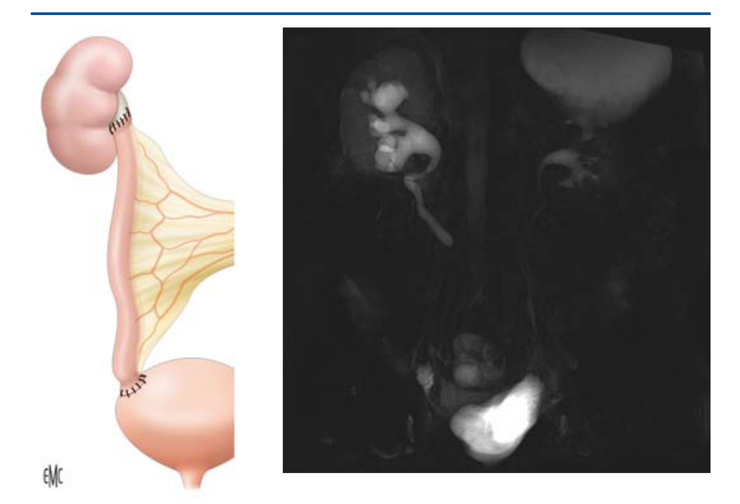


Figure 28. Principe du remplacement urétéral par un segment iléal.

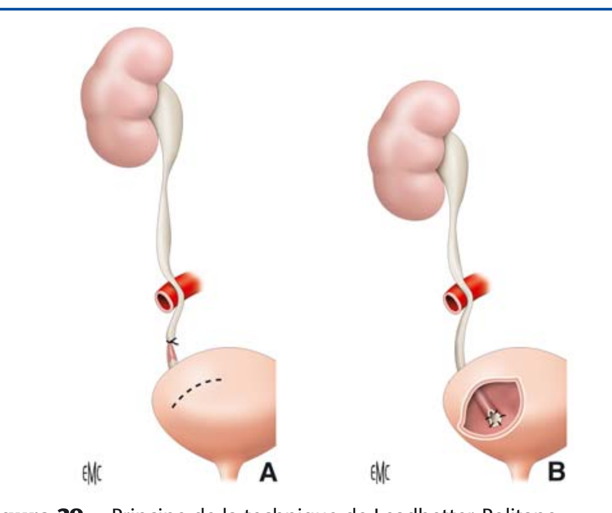


Figure 29. Principe de la technique de Leadbetter-Politano.
A. L'uretère est sectionné et éventuellement ligaturé au niveau de la sténose, puis mobilisé en respectant sa vascularisation.
B. Par une cystotomie, l'uretère est réimplanté en veillant à lui donner un tunnel antireflux sous-muqueux de 2-3 cm.

.

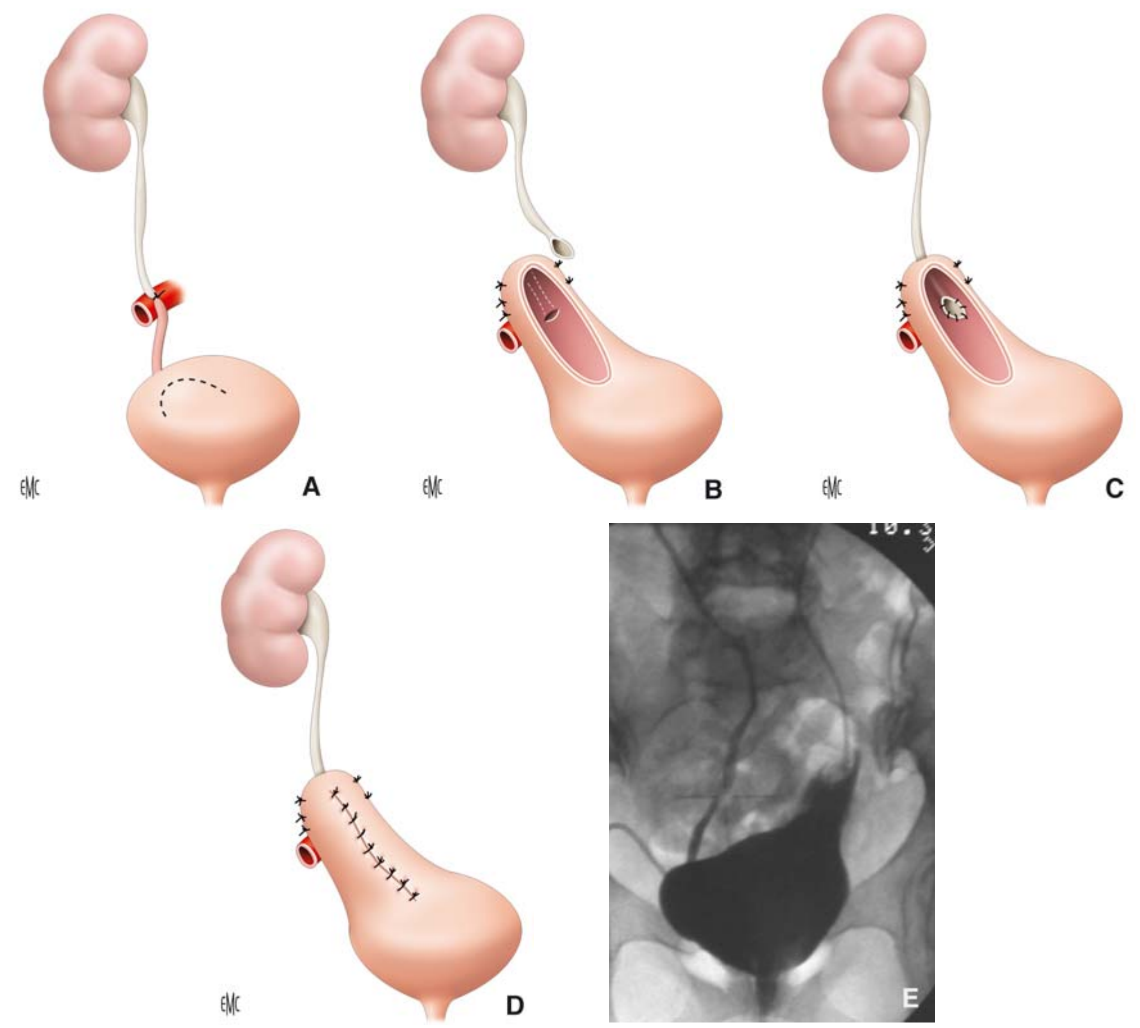


Figure 30. Principe de la technique de la vessie psoïque.
A. Ligature de l'uretère au niveau de la sténose. Cystotomie transversale.
B. Mobilisation de la vessie et pexie aux points séparés sur le muscle psoas. Spatulation antérieure de l'uretère.
C. Implantation de l'uretère dans la vessie psoïque comme dans la technique de Leadbetter- Politano.
D. Fermeture de la cystotomie par suture longitudinale.
E. Aspect radiologique d'une vessie psoïque avant ablation des sondes urétérales au 12e jour.

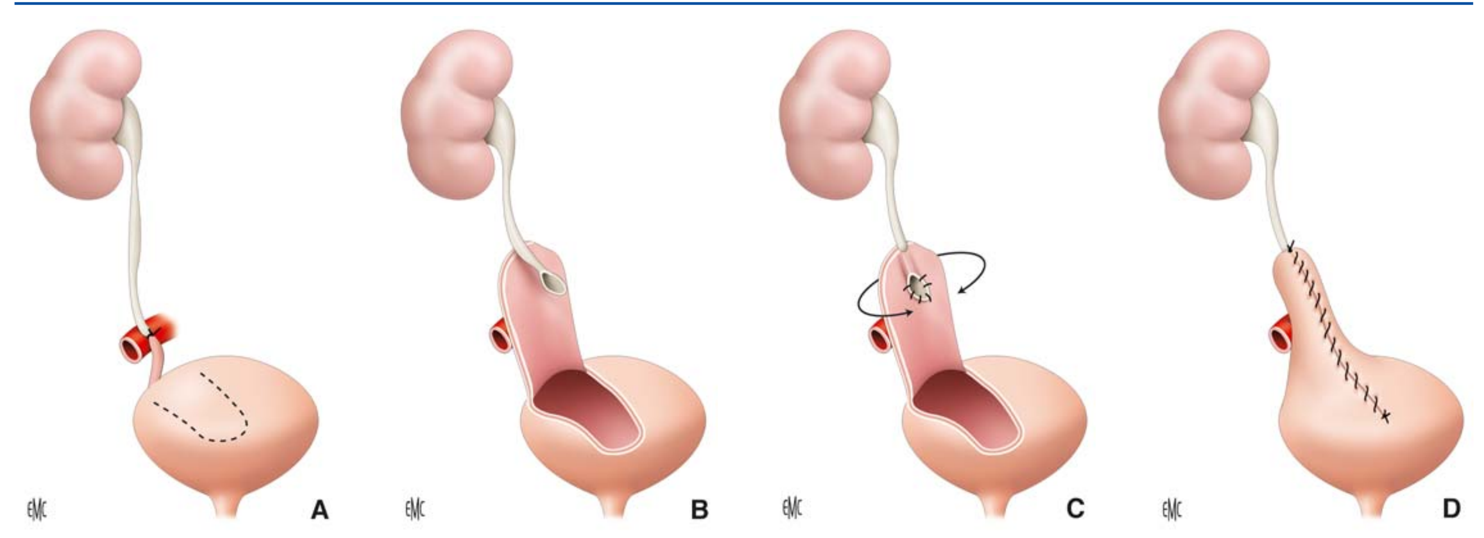


Figure 31. Technique de Boari-Kuss.
A. Un lambeau vésical à large base et d'au moins un travers de doigts de large à son extrémité est découpé dans la paroi antérieure de la vessie. Sa longueur est adaptée au défaut urétéral.
B. Le lambeau vésical est relevé vers l'uretère spatulé.
C. L'uretère spatulé est réimplanté dans ce lambeau relevé avec un tunnel antireflux sous-muqueux.
D. Tubularisation du lambeau et fermeture de la paroi vésicale au surjet passé.

Références

[1] Eisendrath DN. *Textbook of urology for student and practitioners*. Philadelphia: JB Lippincott; 1928.
[2] Leeson TS. In: *Histologie*. Paris: Masson; 1971. p. 336-7.
[3] Narath PA. *Renal pelvis and ureter*. New York: Grune and Stratton; 1951.
[4] Weiss RM, Hoffman BF. Lokalisation of the pace maker for peristalsis in the intact canin ureter. *Invest Urol* 1967;**5**:153.
[5] Kiil F. *The function of the ureter and renal pelvis*. Philadelphia: WB Saunders; 1957.
[6] Begg RL. Physiological variation in pyelograms commonly interpreted as pathological. *Br J Urol* 1946;**18**:176.
[7] Hryntschak T. Beiträge zur Physiologie des Ureters. *Arch Ges Physiol* 1925;**209**:524.
[8] Schulmann C. Electron microskopy of the human ureteric innervation. *Br J Urol* 1974;**46**:609-23.
[9] Weiss RM, Hoffman BF. Adrenergic innervation of the ureter. *Invest Urol* 1982;**16**:123-7.
[10] Moormann O. Pathophysiologie, Diagnostik und Schmerzthérapie der akuten Harnsteinkolik. *Notfallmedizin* 2001;**27**:198-201.
[11] Davis JE, Bergmann LL. Anatomy and ultrastructure of the ureter. In: *The ureter*. Berlin: Springer Verlag; 1981. p. 60-1.
[12] Finkle R, Smith DR. Parameters of renal functional capacity in reversible hydronephrosis in dog. VI Response to Mannitol challenge by the chronically obstructed canine kidney and its clinical implication. *J Urol* 1970;**104**:368-72.
[13] Eknoyan G, Martinez M, Anhalt MA. Chronic hydronephrosis: observation on the mechanism of the defect in urine concentration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970;**134**:634-9.
[14] Stecker FJ. Experimental partial ureteral obstruction:alteration in renal function. *Invest Urol* 1971;**8**:377-85.
[15] Ibrahim A. Prediction of renal recovery in hydronephrotic kidney. *Br J Urol* 1978;**50**:222-6.
[16] Hinmann F. An experimental study of the circulatory changes in hydronephrosi. *J Urol* 1924;**21**:435.
[17] Schimamura T, Györkey F. Experimental hydronephrosis. Nephron dissction and electron microscopy of the kidney following obstruction of the ureter and in recovery from obstruction. *Lab Invest* 1966;**15**:629.
[18] Rusznyák I, Szabó G. *Lymphatics and lymph circulation*. New York: Pergamon Press; 1960.
[19] Naber KG, Madsen PO. Renal function during acute total ureteral occlusion and the role of the lymphatics: an experimental study in dog. *J Urol* 1973;**109**:330-8.
[20] Olbrich O, Irvine RE, Webster D. Renal function in prostatism. *Lancet* 1957;**272**:1322.
[21] Vander AJ. Control of renin secretion in the anesthetized dog. *Am J Physiol* 1967;**207**:537.
[22] Vander AJ. Control of renin release. *Physiol Rev* 1967;**47**:354.
[23] Birbari A. Effect of sympathic nervou system on renin release. *Am J Physiol* 1971;**220**:16.
[24] Grahem J. Recovery of kidney after ureteral obstrution. *JAMA* 1962;**181**:993.
[25] Lewis HY, Pierce JM. Return of function after relief of complete ureteral obstruction of 69 days duration. *J Urol* 1962;**88**:377-9.
[26] Giannarini G, Moro U, Grossetti B, Pomara G, Selli C. Cystic endometriosis of the epididymis. *Urology* 2006;**68**:203.e1-203.e3.
[27] Carbonnel C, Oddoze C, Larue JR, Thirion X, Soubeyrand J, Retornaz F. Estimation du taux de filtration glomérulaire chez le patient agé: comparaison de quatre méthodes. *Rev Med Interne* 2008;**29**:364-9.
[28] Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimationof glomerular filtration rate as a marker of early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;**36**:29-34.
[29] Rosi P, Di Stasi SM, Giurioli A, Sensi B, Vespasiani G, Porena M. Diuretic ultrasound. A non-invasive technique for the assesment of upper tract obstruction. *Br J Urol* 1990;**65**:566-9.
[30] Feldkamp T, Kribben A. Contrast media induced nephropathy: definition, incidence, outcome, pathophysiology, risk factors and prevention. *Minerva Med* 2008;**99**:177-96.
[31] Haeussler U, Keller F. Free reactive oxygen species and nephrotoxicit of contrast agents. *Kidney Blood Press Res* 2004;**27**:167-71.
[32] de Petriconi R, Viville C. L'endométriose intrinsèque de l'uretère. *J Urol* 1987;**93**:209-13.
[33] Perazella M. Gadolinium-contrast toxicity in patient with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. *Curr Drug Saf* 2008;**3**:67-75.
[34] Abraham JL. Tissue distribution and kinetik of gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur J Radiol* 2008;**66**:200-7.
[35] Platt JF. Urinary obstruction. *Radiol Clin North Am* 1996;**34**:1113-29.
[36] Ellis JH, Marx MV, Cohan RH, Platt JF, Sonda LP, Faerber GJ, et al. Positional variation in the Whitaker test. *Radiology* 1995;**197**:253-5.
[37] Wallace D. Ureteric diversion using a conduit: a simplied technique. *Br J Urol* 1966;**38**:522.
[38] Lugagne PM, Lebret T, Mollier S, Botto H. Uretero-ileal implantation in orthotopic neobladder with th Le Duc-Camey mucosal-through technique: risk of stenosis and long-term follow-up. *J Urol* 1997;**158**(3Pt1):765-7.
[39] Pantuck AJ, Perrotti M, Weiss RE, Cummings KB. Ureteroenteric anastomosis in continent urinary diversion: long term results and complications of direct bversus nonrefluxing techniques. *J Urol* 2000;**163**:450-5.
[40] de Petriconi R, Hautmann R. Remplacement iléal de vessie. *Ann Urol (Paris)* 2004;**38**:67-84.
[41] Soulié M, Gschwendt J, Hautmann R. La nouvelle technique d'anastomose urétéro-iléale dans la néovessie de Hautmann. *Prog Urol* 2001;**11**:29-33.
[42] DiMarco DS, Thieling S, Bergstralh EJ, Segura JW. Longterm results of treatment for ureteroenteric strictures. *Urology* 2001;**58**:43-7.
[43] Vandenbrouke F, Vandeursen H, Oyen R, Baert L. Surgical versus endoscopic treatment of non malignant ueretero-ileal anastomotic strictures. *Br J Urol* 1993;**71**:408-12.
[44] Meretyk S, Kavoussi LR, Kramlowsky EV, Picus DD. Endourological treatment of ureteroenteric anastomosis strictures: long term follow-up. *J Urol* 1991;**145**:223-7.
[45] Delvecchio FC, Iselin CE, Webster GD, Preminger GM. Combined antegrade and retrograde endoscopic approach for the management of urinary diversion-associated pathology. *J Endourol* 2000;**14**:251-6.
[46] Münch PJ, Raney AD, D'Elia FL, Bagley DH. Endoscopic management of the oblitarated ureteroileal anastomosis. *J Urol* 1987;**137**:390-4.
[47] Kurzer E. Endoscopic management of ureterointestinal strictures after radical cystectomie. *J Endourol* 2005;**19**:677-82.
[48] Bierkens AF, Meuleman EJ, Debruyne FM. Anterograde percutanous treatment of ureterointestinal strictures following urinary diversion. *Eur Urol* 1996;**30**:363-8.
[49] Orsi F, Penco S, Matei V, Bonomo G, Vigna PD, Monfardini L, et al. Treatment of ureterointestinal anastomotic strictures by diatherm or cryoplastic dilatation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;**30**:943-9.
[50] de la Taille A, Ravery V, Hoffmann P, Hermieu JF, Moulinier F, Delmas V, et al. Treatment of ureteral stenosis using high pressure dilatation catheters. *Prog Urol* 1997;**7**:408-14.
[51] Cornud F, Mendelsberg M, Chretien Y, Helenon O, Bonnel D, Dufour B, et al. Fluoroscopically guided percutanous transrenal electroincision of ureterointestinal anastomotic strictures. *J Urol* 1992;**147**:578-81.
[52] Chandhoke PS, Stone AM, McDougal EM, Buelna T, Hilal N, Chang M, et al. Endopyelotomy and endoureterotomy with Acucise ureteral cutting ballon divice: preliminary experience. *J Endourol* 1993;**7**:45-51.
[53] Wolf JS Jr, Clayman RV. Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. *J Urol* 1997;**158**(3Pt1):759-64.
[54] Poulakis V, de Vries R, Becht E. Antegrade percutanous endoluminal treatment of non malignant ureterointstinal anastomotic strictures following urinary diversion. *Eur Urol* 2001;**39**:308-15.
[55] Watterson JD, Wllin TA. Nott l; Denstedt JD, Holmium YAG laser endoureterotomy for ureterointestinal strictures. *J Urol* 2002;**167**:1692-5.
[56] Yamada Y, Hibi H, Mitsui K, Fukatsu H. Holmium YAG laser endoureterotomy in the treatmant of ureteroenteric stricture following Indiana urinary diversion. *Int J Urol* 2001;**8**:326-9.
[57] Lovaco F, Fernández I, Pérez P, González-Peramato P. Endoureterotomy by intraluminal invagination for nonmalignant ureterointestinal anastomotic strictures: description of a new surgical technique and long-term follow-up. *J Urol* 2005;**174**:1851-6.
[58] Palascak P, Bouchareb M, Zachoval R, Urban M, Sauvain JL, Palascak R. Treatment of benign ureterointestinal anbsatomotic strictures with permanent ureteral wallstent after Camey and Wallace urinary diversion: long-term follow-up. *J Endourol* 2004;**18**:677-81.

[59] Liatsikos EN, Kagadis GC, Karnabatidis D, Katsanos K, Papathanassiou Z, Constantinides C, et al. Application of self-expandable metal stent for ureteroileal anstomotic strictures: long-term results. *J Urol* 2007;**178**:169-73.
[60] Liatsikos E, Kallidonis P, Kyriazis I, Constantinidis C, Hendlin K, Stolzenburg JU, et al. Ureteral obstruction: is full metallic double-pigtail stent the way to go? *Eur Urol* 2009 (Feb10 [Epub ahead of print].
[61] Agraval SW, Bellamy EA, Kulkarni R. The thermo-espandable metallic ureteric stent: a 11-year follow up. *BJU Int* 2008;**103**:372-6.
[62] Pedro RN, Kriedberg C, Monga M. Wire-based ureteral stents: impact on tensil strength and compression. *Urology* 2007;**70**:1057-9.
[63] Desgrandchamps F, Bassi S, Cortesse A, Bron J, Teillac P, Le Duc A. Percutaneous extra-anatomic nephrovesical diversion: preliminary report. *J Endourol* 1993;**7**:323-6.
[64] Desgrandchamps F, Leroux S, Ravery V, Bochereau G, Menut P, Meria P, et al. Subcutaneous pyelovesical bypass as replacement for standard percutaneous nephrostomy for palliative urinary diversion: prospective evaluation of patients quality of life. *J Endourol* 2007;**21**:173-6.
[65] Kramolowsky EV, Weyman PJ. Management of ureterointestinal anastomotic strictures: comparison of open surgical and endourological repair. *J Urol* 1988;**139**:1195-8.
[66] Raven BA, Gerber GS, Steinberg GD. Long term results of endoureterotomy and open surgical revision for management of ureteroenteric stenosis after urinarry diversion. *J Urol* 2003;**170**(4Pt1):1226-30.
[67] Dagash H, Chacko J, Karl S, Ghosh D, Parag P, Mackinnon AE. The appendix as ureteral substitute: a report of 10 cases. *J Pediatr Urol* 2008;**4**:14-9.
[68] Kuss R, Camey J. Roucaute. Remplacement de l'uretère lombaire par l'appendice. *Mem Acad Chir (Paris)* 1959;**85**:358-62.
[69] Weslowski S. Uretero-calicostomy. *Eur Urol* 1975;**1**:18-23.
[70] Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by inflammatory retroperitoneal process. *J Urol* 1948;**59**:1072-9.
[71] Smith IB, Smith JC. Trans-uretero-ureterostomie: Britisch experience. *Br J Urol* 1975;**47**:519-23.
[72] Dagash H, Chacko J, Karl S, Ghosh D, Parag P, Mackinnon AE. The appendix as ureteral substitute: a report of 10 cases. *J Pediatr Urol* 2008;**4**:14-9.
[73] Politano VA. An operativ technique for the correction of vesico-ureteric reflux. *J Urol* 1958;**79**:932.
[74] Ahn M. Psoas hitch ureteral reimplantation in adults- analysis of a modified technique and timing of repair. *Urology* 2001;**58**:184-7.

R. de Petriconi (robert.petriconi@uniklinik-ulm.de).
Urologische Klinik und Polyklinik der Universität Ulm Prittwitzstr., 42-43 D 89075 Ulm, Allemagne.

Toute référence à cet article doit porter la mention : de Petriconi R. Sténoses urétérales intrinsèques et extrinsèques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-161-A-10, 2010.



Endométriose et urologie

M. Haddad, J.-N. Cornu, C. Bonneau, S. Zilberman, B. Fedida, I. Thomassin-Naggara, M. Bazot, E. Daraï

L'endométriose est une maladie chronique, estrogénodépendante, polymorphe, définie par la présence ectopique de tissu endométrial comportant à la fois des glandes et du stroma en dehors de l'utérus. La symptomatologie est variable, certaines patientes peuvent être asymptomatiques, mais la majorité des patientes est symptomatique et présente des douleurs pelviennes et/ou une infertilité, voire des symptômes non gynécologiques lorsque la maladie s'étend à la sphère digestive ou urologique. Les mécanismes physiopathologiques sont incomplètement connus, et plusieurs théories sont discutées. Le traitement des lésions endométriosiques dépend de leur localisation, du retentissement sur les voies urinaires et de la symptomatologie. Un panel de traitements médicaux et chirurgicaux est disponible avec une efficacité et une tolérance différentes. De par son caractère invasif, l'endométriose peut concerner des localisations urologiques comme les uretères et/ou la vessie, voire les reins. Cette affection multifocale implique une coopération multidisciplinaire pour sa prise en charge faisant coopérer gynécologues-obstétriciens, radiologues, spécialistes de l'assistance médicale à la procréation, urologues et chirurgiens viscéraux.

Mots-clés : Endométriose ; Endométriose vésicale ; Endométriose urétérale ; Traitement médical ; Traitement chirurgical ; Fertilité

Plan

Introduction

L'endométriose est une maladie chronique, estrogénodépendante, polymorphe, définie par la présence ectopique de tissu endométrial comportant à la fois des glandes et du stroma en dehors de l'utérus [1].

La symptomatologie est variable, certaines patientes peuvent être asymptomatiques ce qui est une caractéristique de certaines localisations urologiques, mais la majorité des patientes est symptomatique et présente une dysménorrhée, dyspareunie, douleurs pelviennes chroniques et/ou une infertilité, voire des symptômes non gynécologiques lorsque la maladie s'étend à la sphère digestive ou urologique [2].

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas tous élucidés, et plusieurs théories sont discutées dont celle de la transplantation par migration du tissu endométrial à travers les trompes, mais également la métaplasie du tissu cœlomique. En fait, la maladie apparaît multifactorielle faisant intervenir des facteurs environnementaux et familiaux avec des arguments en faveur d'une régulation génétique et épigénétique [3–5].

Le traitement des lésions endométriosiques dépend des localisations de la pathologie, de la priorité des patientes et du retentissement sur certains organes dont le rein et les uretères. Le traitement médical est basé sur l'effet antigonadotrope avec un effet purement suspensif sur les symptômes, mais ne permet pas de faire disparaître les lésions notamment d'endométriose profonde ce qui explique le recours fréquent à un traitement chirurgical [2, 6].

Les localisations urologiques de l'endométriose concernent 0,3 à 12 % des patientes porteuses d'une endométriose [7, 8], 84 % des lésions concernent la vessie et 16 %, l'uretère [9, 10]. Cependant, si on tient compte de l'incidence de l'urétérolyse notamment dans l'endométriose profonde, cette dissection est particulièrement fréquente atteignant dans certaines séries près de 80 % des patientes expliquant le risque de plaie urétérale [11, 12]. Les localisations urétérales posent le plus de problèmes dans la prise en charge, car elles peuvent avoir des répercussions au niveau du parenchyme rénal ou de la symptomatologie de la patiente par son caractère obstructif. L'atteinte urétérale concerne plus fréquemment le côté gauche (64 %) en accord avec la théorie du flux liquidien intrapéritonéal [13]. Certains cas cliniques de la littérature font état de rares localisations rénales [14, 15].

Les atteintes urologiques font de l'urologue un des acteurs de la prise en charge des patientes porteuses d'une endométriose que ce soit lors de la découverte de la maladie ou lors de l'évolution de la pathologie. Tous ces éléments plaident en faveur de centres experts en endométriose offrant une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir les gynécologues-obstétriciens, les spécialistes de la médecine de la reproduction, les radiologues, les chirurgiens viscéraux et urologues.

Volume 9 > n°3 > juillet 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)73912-4

■ Matériels et méthodes

Une recherche sur PubMed avec les mots-clés « *bladder endometriosis* », « *ureteral endometriosis* », « *kidney endometriosis* », « *deep infiltrating endometriosis* » et « *imaging of endometriosis* » a été effectuée de 2005 à 2015. Basé sur le titre de l'article, les mots-clés et les *abstracts*, un total de 1172 articles a été trouvé. Cent quarante-six *abstracts* ont été lus, et 97 articles ont été retenus dont certains articles antérieurs à 2005.

■ Endométriose et urologie

Physiopathologie de l'endométriose

L'endométriose, décrite pour la première fois en 1860 [16], est caractérisée par la présence ectopique de stroma et de glandes endométriales en dehors de l'utérus. Une entité à part est l'adénomyose correspondant à la présence de cellules endométriales dans le myomètre. Certains auteurs qualifient également certaines localisations notamment de la cloison rectovaginale comme étant de l'adénomyose par métaplasie de reliquats embryonnaires [17].

Les localisations les plus fréquentes de l'endométriose sont le péritoine avec une prédilection pour le péritoine du Douglas, des fossettes ovariennes, du cul-de-sac vésico-utérin, de la gouttière pariétocolique droite et de la coupole diaphragmatique droite. Ces différentes localisations s'expliquent par le transport de cellules endométriales dans le flux constant du liquide péritonéal dans les parties les plus déclives de la cavité abdominale, mais également par les obstacles naturels que sont le sigmoïde et la jonction iléocæcale et les caractéristiques anatomiques notamment la notion de rétroversion utérine. Il convient de souligner que les localisations péritonéales sont le plus souvent ignorées par l'imagerie y compris en imagerie par résonance magnétique (IRM). La deuxième localisation par argument de fréquence est l'endométriome ou kyste endométriosique lié à l'invagination d'implants endométriosiques greffés sur la corticale ovarienne. Le plus souvent asymptomatique, ils sont rarement isolés. En effet, Redwine soulignait que seul un pour cent des patientes présentait des endométriomes isolés, car le plus souvent associés à des localisations péritonéales et/ou profondes [18]. À l'inverse des localisations péritonéales, les endométriomes ont une sémiologie en imagerie quasi pathognomonique tant en échographie qu'en IRM permettant de faire un diagnostic de certitude et imposant devant tout endométriome de rechercher les autres localisations d'endométriose [19]. L'endométriose profonde est décrite comme une implantation de tissu endométrial, infiltrant la paroi des organes pelviens ou le rétropéritoine sur une profondeur de plus de 5 mm [20]. Les lésions d'endométriose profonde sont faites de fibrose et d'hyperplasie musculaire autour de glandes endométriales ectopiques. La composante fibreuse est prédominante, représentant jusqu'à 80 % des nodules d'endométriose [21, 22]. Le diagnostic d'endométriose repose sur des critères en imagerie défini en échographie et en IRM [19] dont les caractéristiques varient en fonction des localisations. La fréquence des localisations profondes de l'endométriose reste méconnue, mais on estime que 20 % des patientes porteuses d'une endométriose auraient des localisations profondes. La localisation gynécologique la plus fréquente de l'endométriose est le torus uterinum (encore appelé ligament de Jean-Louis Petit) situé à la face postérieure de l'utérus à la jonction du col et du corps, site d'insertion des ligaments utérosacrés, suivi des ligaments utérosacrés correspondant au renforcement médial de la partie crâniale de la lame sacro-génito-pubienne (*pelvic visceral fascia* pour les Anglo-Saxons). Il convient de souligner que les localisations de l'endométriose profonde notamment du torus uterinum peuvent évoluer en infiltrant le myomètre imposant ainsi de distinguer deux entités d'adénomyose : l'adénomyose interne classique correspondant à l'infiltration du myomètre à partir des glandes endométriales et l'adénomyose externe correspondant à l'infiltration de dehors en dedans à partir de la séreuse utérine. D'autres localisations d'endométriose profonde concernent par extension caudale le cul-de-sac vaginal et la cloison rectovaginale, par extension dorsale la charnière rectosigmoïde et la partie postérieure de la lame sacro-génito-pubienne, par extension antérieure la vessie par contiguïté de lésion du cul-de-sac vésico-utérin avec fréquemment une infiltration des ligaments ronds, et enfin par extension latérale le paramètre expliquant la fréquence de l'atteinte urétérale et de l'échancrure sciatique. Ces différentes localisations profondes notamment l'extension dorsale et latérale peuvent infiltrer les fibres nerveuses du plexus hypogastrique expliquant la fréquence élevée des troubles urinaires et notamment de la dysurie préexistante à tout geste chirurgical qui n'est identifiée que grâce à un interrogatoire précis. En effet, cette symptomatologie passe souvent au second plan du fait de la prédominance de la symptomatologie gynécologique et digestive. De plus, Anaf et al. [23] ont évoqué que les lésions profondes d'endométriose se développeraient préférentiellement le long des fibres nerveuses.

Théories physiopathologiques de l'endométriose

Différentes théories existent quant aux mécanismes physiopathologiques de l'endométriose [1] :

- menstruation rétrograde [24–26]. Théorie développée dans les années 1920 par Sampson, la menstruation rétrograde permet au tissu endométrial d'atteindre la cavité péritonéale par l'intermédiaire des trompes de Fallope. Les cellules épithéliales s'attachent au péritoine, l'envahissent, et se crée un réseau sanguin de suppléance pour leur développement. Cette théorie est en accord avec les constatations biologiques montrant les altérations des molécules d'adhérence, des facteurs apoptotiques ainsi que l'implication des facteurs angiogéniques dans le développement des lésions [27]. Cependant, cette théorie n'explique pas la survenue de lésions chez des patientes ayant un syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, correspondant à une absence congénitale d'utérus [28] ;
- métaplasie d'épithélium cœlomique [27]. La métaplasie d'épithélium cœlomique peut également contribuer à l'endométriose. Celle-ci pourrait expliquer la présence de lésions d'endométriose notamment à distance du péritoine, comme cela a été décrit dans les lésions suspendues de la cloison rectovaginale ;
- métastases. Les cellules endométriales pourraient agir comme de véritables cellules cancéreuses dans leur fonction de migration pour aller s'établir à distance du point de départ initial. Le mécanisme métastatique pourrait se faire soit par voie hématogène expliquant des localisations rares notamment oto-rhino-laryngologiques (ORL), oculaires mais également cérébrales. La voie lymphatique a été également évoquée, soutenue par la présence de localisations endométriosiques dans les ganglions lymphatiques sans qu'il soit possible d'affirmer qu'il s'agit du primum movens ou secondaire aux lésions d'endométriose [29] ;
- iatrogénique, expliquant le développement d'endométriose au décours de césarienne sur la paroi abdominale ou sur cicatrice d'épisiotomie ;
- facteurs environnementaux, génétique et épigénétique. De nombreuses molécules telles que la dioxine et ses dérivés, les bisphénols ainsi que les phtalates ont été incriminées du fait de leur action de xéno-estrogènes. De nombreux arguments plaident en faveur de la régulation génétique, tels que la fréquence plus élevée de l'incidence de l'endométriose dans les familles ayant au premier ou au deuxième degré une femme porteuse d'une endométriose ainsi que l'identification de gènes de prédisposition. Plus récemment, une régulation épigénétique a été démontrée avec l'implication de plusieurs micro-acides ribonucléiques (miARN) faisant évoquer la possibilité de cibles thérapeutiques non hormonales [3–5].

Épidémiologie de l'endométriose

La prévalence de l'endométriose varie selon les études de 6 à 11 % [1, 30, 31], mais ces chiffres sont biaisés car ils ne représentent que les endométrioses symptomatiques. Globalement, cette incidence moyenne de 10 % dans la population féminine en âge de procréer (équivalente à celle du cancer du sein) fait de cette

pathologie un véritable enjeu de santé publique déjà reconnu dans de nombreux pays européens et qui est en voie de l'être en France. Cette prévalence atteint de 35 à 50 % dans la population des femmes présentant des douleurs pelviennes et/ou une infertilité.

Les localisations urologiques de l'endométriose sont plus rares, elles représentent de 0,3 à 12 % des endométrioses. La vessie est plus fréquemment affectée (84 %) puis les uretères [9], plus souvent à gauche [13]. Il existe également de rares cas d'endométrioses rénales, découvertes en anatomie pathologique après tumorectomie pour suspicion de cancer du rein [14].

Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'endométriose sont controversés et peu de données sont disponibles pour les identifier. Une équipe allemande [32] a effectué une étude cas-témoins en appariant sur l'âge 298 patientes ayant eu une cœlioscopie confirmant la présence d'endométriose à 300 patientes témoins. Ils ont ainsi identifié comme facteurs de risque la durée du cycle menstruel, la durée longue des menstruations, le nombre de grossesses, le nombre de fausses couches et le tabagisme. Certains auteurs ont également évoqué la possibilité de risque d'endométriose chez les patientes atteintes de maladie cœliaque [33].

Diagnostic clinique

La dyspareunie profonde (78,6 %), les dysménorrhées (54,2 %) et l'infertilité sont les symptômes les plus fréquents conduisant à une consultation en gynécologie. D'autres symptômes peuvent être évocateurs tels que la douleur pelvienne chronique, l'asthénie et les douleurs abdominales cataméniales [34]. Lorsqu'elle s'étend aux organes extragynécologiques, l'endométriose peut être source de douleur à la défécation (26,2 %), de constipation, de diarrhée et de rectorragies en cas d'atteinte digestive avec atteinte de la muqueuse digestive. Concernant les symptômes urologiques, les douleurs mictionnelles avec sensation de vidange incomplète de la vessie, plus rarement d'incontinence et d'hématurie cataméniale sont les plus évocatrices [35]. L'endométriose envahit les organes du péritoine, de la séreuse vers la muqueuse de ces derniers. L'atteinte extrinsèque est donc plus fréquente que l'atteinte intrinsèque. À noter que l'obstruction urétérale peut être asymptomatique et les lésions urologiques de découverte tardive avec destruction du parenchyme rénal pouvant imposer une néphrectomie. De même, le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'endométriose peut atteindre huit à dix ans soulignant la nécessité de campagne d'information tant en population générale que des professionnels de la santé [36].

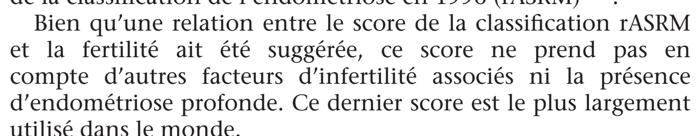
L'interrogatoire doit permettre de recueillir des informations indispensables :

- historique des menstruations, symptômes gynécologiques et extragynécologiques en utilisant des questionnaires ;
- antécédents chirurgicaux pour l'endométriose ;
- résultats d'imagerie ;
- traitement hormonal antérieur et actuel.

L'examen clinique doit être soigneux sur table gynécologique. À l'aide d'un spéculum, toutes les faces du vagin doivent être explorées à la recherche de lésions violacées témoignant d'une atteinte vaginale le plus souvent affectant le cul-de-sac postérieur. Le toucher vaginal permet de rechercher une induration douloureuse au niveau du torus uterinum et des ligaments utérosacrés ainsi qu'une douleur à la mobilisation utérine ou une masse annexielle. De plus, le toucher vaginal peut retrouver des nodules du cul-de-sac vésico-utérin orientant vers une atteinte vésicale. Le toucher rectal est également une étape importante de l'examen clinique, il recherche une lésion rectale et peut apprécier la distance par rapport à la marge anale. Un examen normal n'exclut pas le diagnostic d'endométriose.

Classification de l'endométriose

Depuis 1918, basés sur la distribution anatomique de l'endométriose, plusieurs auteurs ont tenté de classer les lésions d'endométriose. En 1973, Acosta et al. [37] ont proposé une classification de l'endométriose en différenciant les lésions d'endométriose genitalis (affectant les organes génitaux) et extragenitalis, mais l'utilisation de cette classification a eu une diffusion limitée principalement dans les pays germanophones. En 1979, l'American Fertility Society a préconisé l'utilisation d'un score d'endométriose prenant en compte les lésions intrapéritonéales (AFS) [38], qui a été modifié et révisé en rAFS [39]. L'American Fertility Society est devenu l'American Society for Reproductive Medicine ayant pour conséquence la modification de l'acronyme de la classification de l'endométriose en 1996 (rASRM) [40].

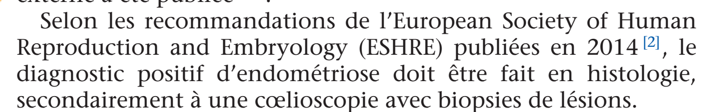


Bien qu'une relation entre le score de la classification rASRM et la fertilité ait été suggérée, ce score ne prend pas en compte d'autres facteurs d'infertilité associés ni la présence d'endométriose profonde. Ce dernier score est le plus largement utilisé dans le monde.

En raison de l'absence de prise en compte des lésions de l'endométriose profonde par la rASRM, la classification Enzian a été développée en 2005 [41].

Bien que la classification Enzian permette une analyse des lésions en fonction de la distribution anatomique, il n'est pas clairement établi comment les auteurs ont déterminé des seuils de taille de 1, 2 et 3 cm. En outre, l'utilité clinique d'une classification est non seulement de permettre la comparaison entre les études, mais aussi d'évaluer soit le risque de complications ou de prédire la fertilité.

Certains auteurs [42] ont souligné la faible pertinence de la classification rASRM pour prédire la fertilité des patientes porteuses d'une endométriose. Une équipe italienne a analysé les taux de grossesse chez 729 patientes porteuses d'une endométriose dont 537 étaient considérées comme infertiles. Parmi les patientes infertiles, celles porteuses d'une endométriose de stade I avaient après la chirurgie une probabilité cumulée de grossesse à trois ans de 51 %, pour les stades II de 45 %, pour les stades III de 46 % et pour les stades IV de 44 %, ces résultats n'étaient pas significativement différents en fonction des stades. Face aux limites des diverses classifications pour déterminer le pronostic en termes de fertilité, Adamson et al. ont préconisé l'utilisation d'une nouvelle classification *endometriosis fertility index* (EFI) dont une validation externe a été publiée [43].



Selon les recommandations de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) publiées en 2014 [2], le diagnostic positif d'endométriose doit être fait en histologie, secondairement à une cœlioscopie avec biopsies de lésions.

Symptômes urologiques de l'endométriose

Symptômes de l'endométriose vésicale

Les patientes symptomatiques d'endométriose vésicale se plaignent fréquemment de dysurie, d'urgenturie et de pollakiurie. Les brûlures mictionnelles, les douleurs à la miction et la gêne pelvienne sont également des symptômes fréquents. Les symptômes du bas appareil urinaire seraient moins fréquents chez les patientes avec un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 18 [35]. Les troubles urinaires du bas appareil sont retrouvés chez environ 50 % des patientes consultant pour endométriose [44]. Les symptômes urinaires sont soit liés à la lésion vésicale, soit liés aux lésions nerveuses du système autonome par infiltration endométriosique, soit secondaires aux traumatismes chirurgicaux lors de la résection de ces lésions, ces différentes causes pouvant s'associer.

L'hématurie macroscopique est un des motifs de consultation le plus souvent rapporté dans l'endométriose vésicale, mais ne concerne que 20 à 30 % des patientes.

La dysurie sans notion de chirurgie antérieure est un symptôme souvent rapporté par les patientes consultant pour endométriose. La prévalence est d'environ 25 à 53 % [45, 46] et la sévérité dépend de la localisation et de la taille des lésions. Une dysurie est retrouvée dans 77,8 % des cas lors de lésions de la face postérieure de la vessie et dans 34,8 % des lésions du dôme vésical. Une revue de la littérature sur la dysurie préexistante à toute chirurgie a été effectuée par Bonneau et al. [47]. Ces auteurs soulignaient que moins d'un tiers des études concernant l'endométriose profonde évaluaient en préopératoire cette symptomatologie. La méthodologie de l'évaluation variait, allant de questions informelles à

Tableau 1.
Signes fonctionnels urologiques lors d'atteinte d'endométriose profonde.

Auteurs	Année	Nombre de patientes	Nombre d'atteintes urologiques	Symptômes
Chêne et al. [51]	2008	158	26 (16,5 %)	Dysurie
Benbara et al. [52]	2008	50	1 (2 %)	Douleurs mictionnelles cataméniales
Dubernard et al. [50]	2008	80	24 (30 %)	Dysurie Troubles de la vidange vésicale
Ballester et al. [49]	2011	52	23 % 25 % 34 % 8 % 14 % 41 % 36 % 29 % 61 % 2 %	Dysurie Urgenturie Sensation de vessie pleine Incontinence urinaire Incontinence urinaire d'effort Temps de latence avant d'uriner Effort de poussée Arrêt involontaire du jet Sensation de vidange incomplète Rétention aiguë
Boileau et al. [48]	2012	23	1 (4 %) 6 (26 %)	Dysurie Douleurs mictionnelles
Gabriel et al. [53]	2012	221	4,6 %	Rétention aiguë d'urines
Ballester et al. [54]	2014	50	11 (22 %) 11 (22 %) 5 (10 %) 12 (24 %) 14 (28 %)	Troubles de la vidange Urgenturie Incontinence urinaire par urgenturie Incontinence urinaire d'effort Douleurs vésicales

Tableau 2.
Séries d'endométriose vésicale et urétérale.

Auteurs	Année	Nombre de patientes	Associées à DIE	Localisations vésicales	Localisations urétérales	Localisations urétérales et vésicales
Fedele et al. [57]	2005	47	7 (14,9 %)	10 (21,3 %)	–	–
Antonelli et al. [58]	2006	28	–	11 (39,3 %)	14 (50 %)	3 (10,7 %)
Dousset et al. [59]	2010	100	100	–	–	23 (23 %)
Kovoor et al. [60]	2010	169	16 (9,5 %)	21 (12,4 %)	–	3 (14 %)
Kondo et al. [61]	2012	143	–	12 (8,4 %)	11 (7,7 %)	–
Kjer et al. [62]	2014	31	26 (87 %)	31 (100 %)	–	–

DIE : *Deep infiltrating endometriosis* (endométriose profonde).

l'utilisation de questionnaires validés ou échelles visuelles analogiques (EVA) des symptômes. De même, la définition de chaque symptôme variait d'une étude à l'autre et n'a pas été systématiquement rapportée, en particulier pour les troubles de la miction.

Quatre études [48–51] décrivaient une dysurie préexistante associée à l'endométriose profonde (Tableau 1). De Lapasse et al. [45] ont constaté que 66 % de leur série de 12 patientes consultant pour endométriose profonde avaient au moins un signe urinaire : la dysfonction de la miction, pollakiurie diurne et nocturne, un temps de latence avant miction, une miction en deux temps, une urgenturie, une réduction de la sensation de vessie pleine, des brûlures mictionnelles, des crampes vésicales, voire une incontinence urinaire. Utilisant la version validée française du questionnaire BFLUTS (*Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms*) dans une étude prospective de 80 patients, Dubernard et al. [50] ont rapporté une vidange incomplète, un délai au démarrage de la miction, un arrêt ou une hésitation lors de la miction chez 12,5 %, 6,2 %, 6,2 % et 5 % des patientes ayant une endométriose colorectale ou une infiltration des ligaments utérosacrés. Aucune de ces patientes n'avait de rétention aiguë d'urine. Dans la même étude, aucune des patientes atteintes d'endométriose de la cloison rectovaginale n'avait de dysurie préopératoire. Dans une autre étude évaluant la dysurie préopératoire utilisant une échelle visuelle analogique dans une cohorte de 1201 patientes au stade 4 selon la classification ASRM, Minelli et al. rapportaient un score moyen de dysurie de $3 \pm 2{,}9$ [55].

Cinq études de patientes ayant une endométriose colorectal ont rapporté une dysurie préopératoire (Tableaux 1 et 2) [12, 48, 49, 54, 56]. L'incidence variait de 2 % à 48 %. Dans une étude prospective utilisant des questionnaires validés (BFLUTS et IPSS *[International Prostate Score Symptom]*), Ballester et al. ont noté que 48 % des patientes atteintes d'endométriose colorectale avaient des symptômes urinaires, une dysurie dans 23 % des cas, une urgenturie dans 25 % des cas, une impression de vessie pleine dans 34 % des cas, une incontinence urinaire spontanée dans 8 % des cas et une incontinence urinaire à l'effort dans 14 % des cas [49]. L'atteinte paramétriale était un facteur déterminant de dysurie préopératoire.

Sept études de patientes ayant une endométriose urinaire ont rapporté une dysurie préopératoire (Tableau 1) [48–54]. Son incidence variait entre 24,4 % et 79,2 %. Dans une étude de cohorte rétrospective de 221 patients avec endométriose profonde, Gabriel et al. [63] ont observé que 19,5 % des patientes avaient une endométriose urinaire (53 sur 221) et que cette dysurie était plus élevée chez ces patientes (42 versus 13 %). L'incidence de l'hématurie et celle de la pollakiurie étaient de 9,3 % et 0 %, et de 18,6 % et 1,1 %, respectivement ($p < 0{,}001$) chez les patientes avec ou sans lésion urinaire. Dans une étude rétrospective, Villa et al. ont trouvé un taux préopératoire de troubles mictionnels chez 56,3 % des patientes (22 sur 41) avec atteinte vésicale [46]. La taille du nodule vésical et la localisation près du trigone étaient associées à un taux supérieur de troubles mictionnels préopératoires. Fedele et al. ont proposé un score pour évaluer le risque d'atteinte vésicale [64]. Parmi 127 patientes ayant une endométriose pelvienne, 14 (8,9 %) avaient une endométriose vésicale. Le score pour les patientes avec et sans lésion vésicale était de $21 \pm 8{,}7$ et $4{,}6 \pm 5{,}7$ ($p < 0{,}0001$) avec une aire sous la courbe ROC *(receiver operating characteristic)* de 0,951, une sensibilité de 93 % et une spécificité de 88 %.

D'un point de vue méthodologique, il convient de souligner l'absence de consensus sur la définition des symptômes urinaires et sur les questionnaires standardisés et validés spécifiques pour évaluer la dysurie préopératoire.

Bonneau et al. [47] ont réalisé une revue de la littérature des troubles urinaires du bas appareil dans l'endométriose profonde. La dysurie préexistante à tout geste chirurgical est évaluée entre 2 et 48 % chez les patientes présentant une endométriose colorectale. Le Tableau 1 résume les troubles fonctionnels urinaires associés aux lésions d'endométriose profonde. Dubernard et al. [50] ont évalué la symptomatologie urinaire en fonction de la localisation des lésions d'endométriose. Sur 80 patientes atteintes d'endométriose profonde, 24 avaient des troubles urinaires du bas appareil (30 %). Cinquante-deux patientes avaient une atteinte colorectale, parmi elles quatre (7,8 %) patientes avaient une sensation de vidange incomplète, quatre (7,8 %), un arrêt involontaire du jet, une (1,9 %), un effort de poussée pour uriner et une (1,9 %), un temps de latence avant d'uriner. Vingt et une patientes avaient des lésions des ligaments utérosacrés, parmi elles six (28,6 %) patientes présentaient une sensation de vidange incomplète, trois (14,3 %) patientes, un temps de latence avant d'uriner, deux (9,5 %) patientes, un effort de poussée pour uriner et une patiente (4,8 %), un arrêt involontaire du jet. Parmi les sept patientes qui avaient une atteinte de la cloison rectovaginale isolée, aucune ne présentait de troubles fonctionnels urinaires.

Les diagnostics différentiels de la symptomatologie du bas appareil urinaire dans l'endométriose sont l'infection urinaire, l'hyperactivité vésicale, les tumeurs urothéliales et les autres causes d'inflammation vésicale.

Symptômes de l'endométriose urétérale

L'atteinte urétérale est plus fréquente à gauche qu'à droite, et dans sa portion distale. La cinétique d'invasion de l'endométriose allant de la musculeuse à la muqueuse avec une phase de compression puis d'invasion de la paroi urétérale explique que la forme extrinsèque soit plus fréquente que l'obstruction intrinsèque.

La symptomatologie du haut appareil comprend l'hématurie macroscopique et les conséquences de l'obstruction urétérale : douleur lombaire chronique, douleur à type de colique néphrétique lors des menstruations et destruction d'un rein à bas bruit.

Peu de séries dans la littérature ont évalué la prévalence de lésions d'endométriose vésicale et urétérale dans une population de patientes atteintes d'endométriose. Le Tableau 2 récapitule les différentes séries de la littérature qui évaluent la répartition des lésions urologiques tout en soulignant l'association possible à la fois de lésion vésicale et urétérale [57–62].

Diagnostic paraclinique des lésions urologiques de l'endométriose

Biologie

Il n'est pas recommandé de doser des biomarqueurs sanguins tels que le CA-125 pour le diagnostic d'endométriose [2].

Un examen cytobactériologique des urines (ECBU) peut être utile en l'absence d'hématurie macroscopique pour rechercher une hématurie microscopique. Un bilan de la fonction rénale peut être demandé notamment en cas de syndrome obstructif.

Imagerie

Échographie pelvienne et rénale (Fig. 1)

L'échographie pelvienne est l'examen de première intention dans le bilan d'une endométriose profonde.

L'échographie pelvienne sus-pubienne se fait vessie pleine, mais est systématiquement complétée par une échographie transvaginale, cette exploration combinée rend la détection des implants endométriosiques intravésicaux plus simple. Les implants sont généralement hypoéchogènes avec de petites lacunes anéchogènes, de profondeur variable pouvant aller jusqu'en sous-urothélial avec la muqueuse vésicale en regard épaissie. L'échographie permet de localiser la lésion par rapport aux méats urétéraux, de préciser la taille, le caractère unique ou multiple des lésions et la présence de lésions associées, telles que

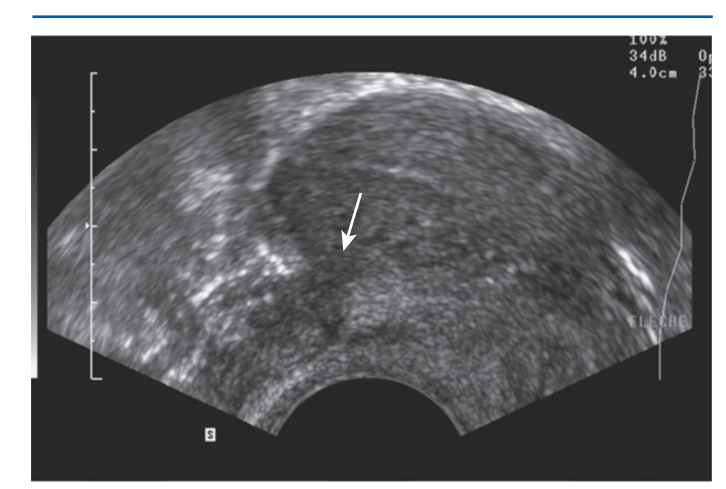


Figure 1. Endométriose de l'espace vésico-utérin avec extension vésicale en échographie pelvienne par voie endovaginale, en coupe sagittale.

l'infiltration des ligaments ronds et l'existence d'une adénomyose externe antérieure. Une étude a décrit les localisations les plus fréquemment retrouvées en échographie rapportant 61,1 % de lésions du dôme vésical et 38,9 % de la face postérieure [65].

Dans le cadre de la recherche de lésions d'endométriose urétérale, l'échographie doit rechercher la présence d'une urétéro-hydronéphrose. L'échographie doit également apporter des informations sur le siège de la lésion par rapport à la paroi vésicale, l'étendue de la lésion, le caractère uni- ou bilatéral et préciser les lésions associées notamment à la présence d'une endométriose paramétriale, de la portion postérieure de la lame sacro-génito-pubienne, des lésions vaginales et colorectales.

La sensibilité de l'échographie dans l'endométriose urologique varie de 0 à 100 % en fonction des sites et des séries étudiées. Dans la plupart des séries ayant étudié l'endométriose vésicale, la sensibilité est de 5 à 43,9 %, pour l'endométriose urétérale la sensibilité est de 0 à 7,5 %. Le Tableau 3 récapitule les séries d'échographie dans l'endométriose urologique soulignant la fréquence de l'association de lésions vésicales et urétérales [65–70].

IRM et uroTDM (Fig. 2, 3)

La technique d'IRM développée par Bazot et al. [19] a rapporté les caractéristiques des lésions d'endométriose en fonction des localisations. Ces mêmes auteurs ont affiné la technique en soulignant l'intérêt des coupes obliques augmentant la pertinence pour les lésions des ligaments utérosacrés, mais également pour les lésions juxtavésicales [71]. Les lésions sont visibles en hypersignal T1 avec suppression de graisse. Un hyposignal T2 avec des niveaux surajoutés associé à l'hypersignal T1 permet de renforcer la conviction diagnostique de lésion d'endométriose. De plus, outre l'IRM pelvienne, les séquences doivent systématiquement explorer l'abdomen jusqu'au rein inclus. Dans la récente méta-analyse de Medeiros et al. [72] portant sur 20 études incluant 1819 femmes, la sensibilité et la spécificité ont été calculées pour huit sites de lésions d'endométrioses ; celles-ci étaient de 0,83 et 0,90 pour la vessie, 0,64 et 0,98 pour l'atteinte intestinale, 0,84 et 0,97 pour le cul-de-sac de Douglas, 0,89 et 0,94 pour le rectosigmoïde, 0,83 et 0,88 pour la cloison rectovaginale, 0,77 et 0,95 pour les ligaments utérosacrés, 0,85 et 0,80 pour le vagin et le cul-de-sac vaginal postérieur, et globalement pour les lésions profondes d'endométriose de 0,82 et 0,82. La conclusion de ces auteurs est que l'IRM pelvienne est nécessaire au bilan de l'endométriose profonde compte tenu de sa pertinence pour diagnostiquer les différentes localisations de l'endométriose. Cependant, il convient de souligner l'absence de données concernant la localisation urétérale, alors qu'il s'agit d'un enjeu thérapeutique majeur notamment sur le plan chirurgical. Seule une série rapporte une pertinence de 91 % pour l'atteinte urétérale ce qui contraste avec les données opératoires de séries d'endométriose colorectale pour laquelle une urétérolyse a été nécessaire dans 70 à 80 % des cas [11, 12], alors que la suspicion d'atteinte urétérale n'avait été évoquée que dans une

Tableau 3.
Pertinence de l'échographie dans le diagnostic de l'endométriose urologique.

	Année	Nombre de patientes	Localisation	Se	Sp	VPP	VPN
Savelli et al. [65]	2009	41	Vessie	43,9 %	–	–	–
Grasso et al. [66]	2010	33	Vessie	25 %	100 %	–	–
Gauche Cazalis et al. [67]	2012	25	Vessie	16,7 %	100 %	–	–
Millischer et al. [68]	2015	100	Pelvienne	0–100 %	–	–	–
León et al. [69]	2014	51	Vessie	20 %	100 %	–	80 %
Fraser et al. [70]	2015	40	Vessie Uretère	5 % 7,5 %	– –	– –	– –

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.



Figure 2. Imagerie par résonance magnétique : séquence sagittale T2. Endométriose de l'espace vésico-utérin avec atteinte de la paroi vésicale et adénomyose externe antérieure.

faible proportion de cas [73]. De plus, il convient de souligner que la méta-analyse de Medeiros et al. concernait quasi exclusivement des séries utilisant l'IRM 1,5 tesla (IRM 1,5T) [72]. L'IRM 3T permettrait d'augmenter les performances de l'imagerie et d'obtenir une sensibilité allant jusqu'à 97 %, une spécificité, une valeur prédictive positive (VPP) et une valeur prédictive négative (VPN) allant jusqu'à 100 % [74]. Récemment, la technique de fusion d'images IRM-échographie a été étudiée sur 20 patientes porteuses d'endométriose [68] avec une sensibilité en fusion d'image de 100 % pour les sites étudiés (Tableau 4). Ces résultats prometteurs nécessitent une confirmation.

Le Tableau 5 récapitule les séries évaluant la pertinence de l'IRM dans l'endométriose [67, 68, 72, 73, 75].

L'uroTDM et l'uroIRM sont deux examens permettant d'explorer la totalité de l'appareil urinaire [76, 77]. Ces examens sont répartis en quatre temps : un temps sans injection, un temps dit cortical à 35–40 secondes, un temps dit néphrographique à 90–110 secondes et un temps dit excrétoire à plus de 720 secondes. Vingt milligrammes de furosémide seront injectés 2 min avant l'examen, et le produit de contraste sera injecté durant l'examen en fonction des différents temps.

Ces examens sont utiles pour le diagnostic de pathologie urologique et peuvent l'être également pour le diagnostic d'obstruction causée par un nodule d'endométriose comprimant l'uretère. L'uropathie obstructive secondaire à de l'endométriose a été décrite de nombreuses fois et peut aboutir à la perte de la fonction rénale [78–80].

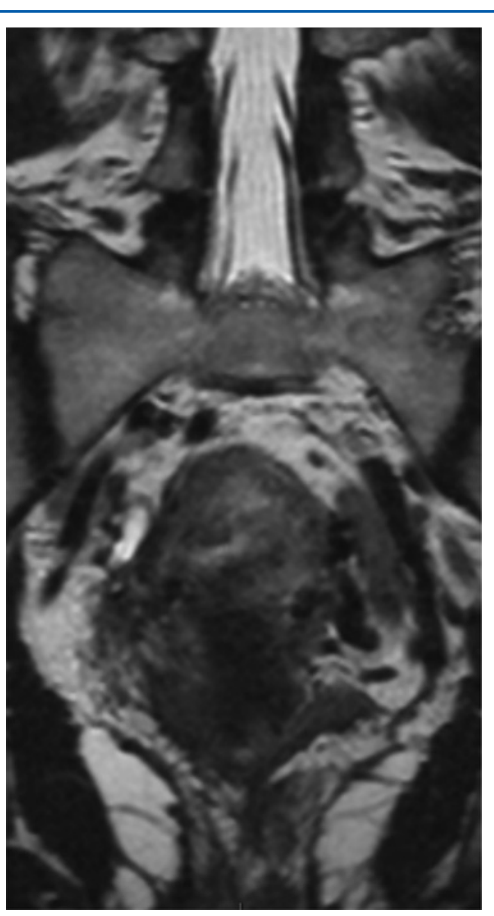


Figure 3. Imagerie par résonance magnétique : séquence tridimensionnelle T2 avec reconstruction coronale. Dilatation de l'uretère en amont d'une endométriose profonde avec atteinte de la paroi pelvienne droite.

Tableau 4.
Sensibilité de la technique de fusion d'image IRM-échographie dans l'endométriose profonde [68].

	Échographie	IRM	Fusion
Ligaments utérosacrés	88 %	100 %	100 %
Torus	82 %	100 %	100 %
Rectum	100 %	82,3 %	100 %
Uretère	0 %	100 %	100 %
Vessie	100 %	100 %	100 %

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Imagerie nucléaire

Il existe deux types d'examen d'imagerie nucléaire permettant d'évaluer la fonction rénale : la scintigraphie MAG3 ou dynamique, et la scintigraphie au DMSA ou statique [81].

La scintigraphie MAG3 est réalisée après injection de mercaptoacétyltriglycine marqué au technétium (^{99m}Tc), ce produit est

Tableau 5.
Pertinence de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic de l'endométriose urologique.

	Année	Nombre de patientes	Localisation	Se	Sp	VPP	VPN
Gauche Cazalis et al. [67]	2012	25	Vessie	33,3 %	89,5 %	–	–
Krüger et al. [75]	2013	152	Vessie	81 %	94,7 %	70,8 %	96,9 %
Sillou et al. [73]	2015	38	Uretère	91 %	59 %	–	–
Millischer et al. [68]	2015	100	Tout	82,3–100 %	–	–	–
Medeiros et al. [72]	2015	1819	Tout	83 %	90 %	–	–
			Vessie	64 %	98 %	–	–

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

Tableau 6.
Résultats urodynamique et électromyographique pré- et postopératoire chez des patientes ayant une endométriose profonde [54].

	Préopératoire ($n = 34$)	Postopératoire ($n = 34$)	p
Débitmétrie			
Capacité vésicale (ml)	254 (50–693)	250 (50–620)	0,7
Débit maximal (ml/s)	18,9 (4–61)	20,2 (4–40)	0,9
Débit moyen (ml/s)	8,6 (2,7–28)	8,9 (2–22,6)	0,65
Résidu postmictionnel (ml)	0 (0–150)	0 (0–300)	0,08
Étude pression-débit			
Pression au débit maximal (cm H_2O)	43,5 (2–81)	38 (4–76)	0,7
Électromyographie			
Neuropathie périphérique	13/34 (38,2 %)	27/34 (79,5 %)	0,05
Dénervation bulbocaverneuse	13/13	23/27	
Dénervation du sphincter urétrale	13-Oct	27-Nov	

sécrété dans les tubules proximaux et n'est peu ou pas filtré par les glomérules. Elle permet donc d'évaluer la qualité du drainage rénal et de faire le diagnostic d'obstruction.

La scintigraphie à l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) est réalisée après injection de DMSA marqué au ^{99m}Tc, ce produit est capté par les cellules du tubule contourné proximal. Elle permet alors d'évaluer la fonction relative qu'exerce chaque rein.

Ces examens peuvent être utiles au diagnostic de « rein détruit » secondaire à une lésion d'endométriose et guidera alors l'indication de néphrectomie lors de la prise en charge chirurgicale de l'endométriose.

Endoscopie urinaire

L'endo-urologie permet d'apporter des éléments diagnostiques de l'atteinte vésicale ou urétérale. La cystoscopie est le plus souvent normale, mais elle permet parfois de visualiser un bombement vésical, d'aspect bleuté et peut éventuellement faire le diagnostic anatomopathologique en faisant une résection transurétrale de vessie, mais cela n'est pas recommandé. Elle permet également d'évaluer la distance entre la lésion et le trigone pour discuter de la nécessité de réimplantation urétérale si la lésion est trop proche des méats urétéraux et de juger de la nécessité de mise de sonde JJ.

Épreuves urodynamiques et exploration éléctromyographique

Actuellement il n'est pas possible d'affirmer que des épreuves urodynamiques doivent faire partie du bilan préthérapeutique de l'endométriose. Cependant, il ne semble pas illégitime chez des patientes ayant des symptômes préopératoires évoquant une dysurie, ou encore en cas de facteurs de risque de dysurie postopératoires du fait de certaines localisations de l'endométriose d'envisager ces explorations pour différencier la composante liée à l'exérèse des lésions. En effet, Bonneau et al. [47] ont rapporté qu'en moyenne 4,8 % (1,4–29,2 %) des patientes naïves de tous symptômes urinaires préopératoires avaient une dysurie postopératoire. Parmi les facteurs de risque de dysurie postopératoire ont été retrouvées la colpectomie partielle, la paramétrectomie et la nécessité d'une résection colo-anale. De plus, pour les patientes ayant une endométriose de l'appareil urinaire, une dysurie préopératoire était observée dans 24,4 à 79,2 % des cas et celles-ci restaient dysuriques en postopératoire dans 11,1 % (0–16,9 %) des cas.

Ballester et al. [54] ont réalisé une étude sur les paramètres urodynamiques et électromyographiques pré- et postopératoires chez des patientes atteintes d'endométriose profonde. Cette étude portait sur 34 patientes et ne retrouvait pas de différence significative entre les différents paramètres hormis une neuropathie périphérique présente plus fréquemment en postopératoire (79,5 % versus 38,2 %) (Tableau 6). Une étude italienne [82] a évalué la présence d'anomalies urodynamiques chez des patientes asymptomatiques atteintes d'endométriose. Deux groupes ont été constitués, le premier correspondait à 12 patientes atteintes d'endométriose profonde et le deuxième à 13 patientes avec des endométriomes isolés. Il en ressortait que les patientes atteintes d'endométriose profonde avaient plus fréquemment des anomalies urodynamiques. Le premier besoin (B1) était retrouvé plus précocement dans le groupe 1 (110 versus 160 ml), la capacité vésicale était plus importante dans le groupe 2 (340 versus 500 ml), la pression détrusorienne maximale était plus importante dans le groupe 1 (18 versus 4 mmHg), la douleur vésicale au remplissage était présente chez cinq patientes du groupe 1 contre aucune du groupe 2, le débit maximal était plus important chez les patientes du groupe 2 (22 versus 16 ml/s) et un résidu postmictionnel supérieur à 100 ml était retrouvé chez quatre patientes du groupe 1 contre aucune du groupe 2. Tous ces résultats étaient statistiquement significatifs. Li et al. [83] ont évalué la symptomatologie urinaire et digestive en étudiant les symptômes pré- et postopératoires chez deux groupes de patientes : les patientes opérées d'une endométriose digestive et les patientes opérées d'une endométriose extradigestive (groupe contrôle). Il ressort de cette étude que les patientes présentant une endométriose digestive présentaient plus de troubles du bas appareil urinaire que le groupe contrôle et que ces patientes étaient également plus améliorées de leurs symptômes urinaires que le groupe contrôle en postopératoire.

Traitement

Traitement médical

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour le traitement médical des lésions urologiques de l'endométriose. De ce

Tableau 7.
Traitements chirurgicaux des lésions vésicales de l'endométriose et taux de récidive.

Auteurs	Année	Nombre de patientes	Type de lésions	Type de traitement	Récidive
Acker et al. [85]	2003	3	Vésicale	Type 1 [a]	1 (33,3 %)
Fedele et al. [57]	2005	33	Base	Type 1 [a] (19/33)	7 (36,8 %)
				Type 2 [b] (14/33)	1 (7,1 %)
		14	Dôme	Type 1 [a] (14/14)	0 (0 %)
Granese et al. [86]	2008	5	Base	Type 1 [a]	1 (20 %)
		3	Dôme	Type 1 [a]	1 (33,3 %)
Le Tohic et al. [87]	2009	15	Base	Type 1 [a]	2/23 (8,7 %)
		9	Dôme	Type 1 [a]	
Kjer et al. [62]	2014	16	Base	–	0 (0 %)
		14	Dôme	–	0 (0 %)
		1	Autres	–	0 (0 %)

[a] Type 1 : cystectomie partielle.
[b] Type 2 : cystectomie partielle et résection de 0,5–1 cm de la paroi utérine en regard de la lésion.

fait, les recommandations sont celles du traitement des autres localisations de l'endométriose profonde. Le but du traitement est d'obtenir un état d'aménorrhée en utilisant des molécules antigonadotropes. Il s'agit d'un traitement suspensif ayant pour but de suspendre les symptômes sans pour autant pouvoir affirmer un effet sur les lésions. Outre les traitements antigonadotropes, par analogie au traitement des dysménorrhées, il est possible d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cependant, il n'existe pas de données permettant de justifier leur utilisation spécifique pour les lésions urologiques de l'endométriose. Le ratio bénéfice-risque de l'utilisation des AINS doit se discuter au cas par cas avec une décision partagée avec la patiente.

Par analogie avec les autres localisations de l'endométriose profonde, les traitements antigonadotropes peuvent être utilisés, reposant principalement sur l'utilisation des progestatifs au mieux en continu. Les progestatifs provoquent une aménorrhée secondaire avec anovulation par rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et conduisent à une hypoestrogénie entraînant une atrophie glandulaire des lésions endométriosiques avec pseudodécidualisation [9]. Les effets secondaires sont essentiellement une prise de poids souvent modérée, une acné, une diminution de la sécrétion vaginale impactant la qualité des rapports sexuels aggravée par une diminution de la libido, des métrorragies par atrophie endométriale et au long cours une ostéopénie. Ces effets secondaires peuvent conduire à l'abandon de la thérapeutique. Les estroprogestatifs en continu peuvent être également utilisés en respectant les contre-indications classiques. L'intérêt des progestatifs et des estroprogestatifs est la possibilité d'une utilisation au long cours avec un risque métabolique limité. Les agonistes de la *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) ont démontré leur efficacité sur les symptômes associés à l'endométriose. Cependant, compte tenu des effets secondaires notamment osseux, leur utilisation ne peut, en dehors d'essai thérapeutique, dépasser un an y compris en cas d'association à une *add-back* thérapie. Bien qu'utilisées souvent en préopératoire, les données de la Cochrane database ne supportent pas leur utilisation dans cette indication.

Traitement chirurgical

Du fait d'une efficacité limitée des thérapeutiques médicamenteuses, le traitement chirurgical est souvent préconisé. Comme pour les autres localisations de l'endométriose profonde, le traitement chirurgical a prouvé son efficacité. Cependant, le risque de complications doit être discuté avec la patiente.

Selon une méta-analyse publiée en 2009, le traitement chirurgical des lésions d'endométriose améliore la douleur avec un odds ratio (OR) de 7,72 (IC 95 % : 3,09–10,6) [84], comparé à la cœlioscopie diagnostique. À l'inverse des autres localisations de l'endométriose (kyste endométriosique, lésions du torus utérinum, ligaments utérosacrés, colorectale), il n'existe pas de recommandation spécifique pour la prise en charge des lésions urologiques de l'endométriose.

Traitement spécifique des lésions urologiques de l'endométriose

Traitement des lésions vésicales

La cystectomie partielle est l'intervention la plus fréquemment effectuée, que la lésion soit sur le dôme vésicale ou trigonal. Elle peut le plus souvent être effectuée par voie cœlioscopique (Tableau 7) [57, 62, 85–87]. La résection transurétrale de vessie ne doit pas être utilisée à visée thérapeutique. En effet, l'endométriose est une maladie invasive à point de départ du péritoine du cul-de-sac vésico-utérin, il n'est donc pas concevable de pouvoir retirer toute la lésion par voie endoscopique. Cette stratégie est associée à un risque élevé de récidive [88].

Il est important de cartographier les lésions vésicales avant la réalisation de la cystectomie partielle. Les lésions d'endométrioses apparaissent dans la vessie comme un bombement bleuté. Le décollement du cul-de-sac vésico-utérin doit être réalisé de façon plus ou moins extensive en fonction de la localisation de la lésion. Cependant il convient, dans un but diagnostique et thérapeutique, de réaliser un décollement large de la vessie en étendant la dissection à l'espace vésicovaginal et à l'ouverture des fosses paravésicales. L'exérèse des lésions antérieures péritonéales doit être effectuée pour limiter le risque de récidive. En fonction de la distance qui sépare la lésion du trigone vésical, la mise en place de sonde JJ peut être nécessaire. La cystectomie partielle doit ensuite être réalisée en étant le plus économe possible sur la paroi vésicale saine. Certaines équipes s'aident de la lumière du cystoscope pour guider la résection en cœlioscopie. La fermeture de la vessie doit être réalisée à l'aide d'un fil résorbable de préférence monobrin. Une sonde vésicale doit être laissée en postopératoire pour une durée variable en fonction de l'importance de la résection, mais de préférence au moins cinq jours. Il n'existe pas de consensus sur la nécessité d'une cystographie de contrôle en postopératoire pour décider de l'ablation de la sonde vésicale.

La cystectomie partielle est une intervention avec peu de risques de complications (Tableau 8) [60, 87, 89]. Chapron et al. [89] ont décrit deux complications sur une série de 75 cystectomies partielles ; une fistule vésico-utérine diagnostiquée à j20 de la chirurgie lors d'une hématurie cataméniale et traitée chirurgicalement avec succès, et un saignement avec caillotage vésical traité chirurgicalement en postopératoire immédiat. Cette deuxième patiente a été diagnostiquée avec une incarcération de la trompe de Fallope dans la suture vésicale à un an de la chirurgie initiale diagnostiquée devant la persistance de douleurs et d'hématurie, nécessitant une nouvelle intervention. Le Tohic et al. [87] ont décrit un hématome pelvien en postopératoire immédiat ayant causé une compression vésicale et urétérale qui a nécessité la mise en place d'une sonde JJ.

La cystectomie partielle est associée à un taux de succès élevé. Le taux de récidive varie selon la localisation de 8,7 à 36,8 % pour les lésions de la base de la vessie et de 0 à 33,3 % pour les lésions du dôme vésical. Il n'existe pas d'étude permettant de définir des facteurs prédictifs de récidive (localisation de la lésion, taille de

Tableau 8.
Complications des cystectomies partielles pour endométriose.

Auteurs	Année	Nombre de patientes	Traitement associé	Complications
Le Tohic et al. [87]	2009	24	–	1/24 (4,2 %) : hématome pelvien avec compression vésicale et urétérale
Kovoor et al. [60]	2010	21	Résection digestive (16/21)	3/21 (14 %), due aux résections digestives
Chapron et al. [89]	2010	75	–	2/75 (2,7 %) : 1 fistule vésico-utérine, 1 caillot vésical

Tableau 9.
Traitements chirurgicaux des lésions endométriosiques urétérales et taux de récidive.

Auteurs	Année	Nombre de patientes	Type de lésions	Type de traitement	Récidive
Acker et al. [85]	2003	5	Urétérale	Type 1 [a] (1/5) Type 2 [b] (4/5)	0 (0 %) 1 (25 %)
Mereu et al. [90]	2010	56	Urétérales	Urétérolyse (35/56) Type 1 [a] (17/56) Type 2 [b] (2/56) Néphrectomie (2/56)	3 (5,4 %)
Lusuardi et al. [91]	2012	7	Urétérale	Type 1 [a] (3/7) Type 2 [b] (4/7)	0 (0 %) 0 (0 %)
Schonman et al. [92]	2013	7	Uretère distal	Type 2 [b]	1 (14,3 %)
Uccella et al. [93]	2014	80	Urétérale	–	22 (27,5 %)

[a] Type 1 : urétérectomie partielle et anastomose urétéro-urétérale.
[b] Type 2 : urétérectomie partielle et réimplantation sur vessie psoïque.

la lésion, marge d'exérèse, association à des lésions profondes postérieures, âge de la patiente, infertilité associée). L'étude de Fedele et al. [57] a évalué l'intérêt de réséquer 1 cm de paroi utérine en regard des lésions de la base de la vessie et l'a comparé à la cystectomie partielle isolée. Sur 33 patientes opérées d'une lésion de la base de la vessie, 19 ont eu une cystectomie partielle isolée et 14 ont eu une cystectomie partielle avec résection de paroi utérine en regard. Le taux de récidive était de 36,8 % dans le groupe cystectomie isolée versus 7,1 % dans le groupe cystectomie partielle et résection du mur utérin antérieur. Cette stratégie thérapeutique est logique, ce d'autant qu'il existe très fréquemment une adénomyose externe antérieure associée aux lésions du cul-de-sac vésico-utérin qui sont le primum movens des lésions vésicales. L'étude de Fedele et al. n'a rapporté aucune récidive pour les patientes opérées par cystectomie partielle isolée pour les lésions du dôme vésical.

Traitement des lésions urétérales

À l'inverse des autres localisations de l'endométriose profonde, l'indication opératoire des lésions obstructives de l'uretère est légitime du fait de la possibilité d'altération de la fonction du rein qui est un organe vital. Le traitement des lésions urétérales répond principalement à la nécessité de lever l'obstacle au flux d'urine. Aucune donnée ne permet de savoir si le traitement des lésions urétérales améliore les douleurs cataméniales ou la fertilité des patientes.

La priorité de lever l'obstacle urétéral impose souvent une intervention en semi-urgence consistant en la montée de sonde JJ, et rarement une néphrostomie. Cette étape est souvent préalable à évaluation de la fonction rénale par scintigraphie [81]. L'utilisation de sonde JJ de longue durée permet ainsi de se donner du temps pour juger avec la patiente des modalités thérapeutiques, car les lésions urétérales sont rarement isolées et sont souvent associées à d'autres lésions d'endométriose profonde notamment du côlon-rectum, du paramètre, de la lame sacro-génito-pubienne qui sont connues comme étant pourvoyeuses de complications postopératoires et notamment de dysurie.

Diverses options thérapeutiques sont possibles pour les lésions urétérales en fonction de l'étendue des lésions, du siège et de l'atteinte extrinsèque ou intrinsèque. L'urétérolyse est une option à toujours évoquer même si non réalisable dans tous les cas. L'urétérolyse est préconisée en cas de lésion peu invasive, focalisée et peu étendue. Elle peut dans certains cas nécessiter secondairement une dilatation urétérale par ballonnet. Cependant, cette urétérolyse peut être associée à un risque de dévascularisation avec pour conséquence une sténose ischémique ou une fistule urétérale. Dans les lésions péritonéales extensives notamment de la fossette ovarienne, une urétérolyse est très souvent nécessaire même en l'absence de lésions profondes. En fait, l'urétérolyse est souvent nécessaire lors du traitement chirurgical des lésions d'endométriose profonde associées avec une obstruction incomplète de l'uretère souvent méconnue en préopératoire. L'urétérectomie reste l'intervention de référence avec ou sans réalisation d'une vessie psoïque. Les conditions locales, la localisation de la lésion et son étendue permettent de choisir entre une urétérectomie avec anastomose urétéro-urétérale ou une anastomose urétéro-vésicale avec vessie psoïque. La voie d'abord préférentielle est la cœlioscopie qui permet de traiter les autres lésions de l'endométriose, mais il persiste des indications à la laparotomie. Il n'existe pas de données permettant de faire un choix entre la voie rétropéritonéale et la voie transpéritonéale pour traiter les lésions urétérales d'endométriose.

Si la lésion urétérale est limitée en étendue, une anastomose urétéro-urétérale est souvent préconisée sous couvert d'une sonde JJ avec un risque de sténose secondaire. De même, en cas de lésion haute sur l'uretère lombaire (ce qui est rarement le cas) et si la réalisation d'une vessie psoïque semble de réalisation délicate, une anastomose urétéro-urétérale peut être nécessaire. Si une vessie psoïque est réalisable, cette technique doit être privilégiée du fait du risque faible de sténose urétérale et d'une morbidité faible. Cette intervention nécessite une dissection extensive du cul-de-sac vésico-utérin, de l'espace vésicovaginal et des fosses paravésicales afin de mobiliser la vessie. La vessie est fixée au musque psoas gauche par des points de fil résorbable. L'anastomose urétérovésicale est faite au fil monobrin résorbable soit par un surjet ou des points séparés avec création d'un système antireflux, et impose la mise en place d'une sonde JJ (Tableau 9). Le taux de récidive des lésions urétérales varie selon les séries entre 5,4 à 27,5 % [85, 90–93]. Il n'existe pas de données permettant de juger de la supériorité de l'anastomose urétéro-urétérale à la réimplantation urétérale sur vessie psoïque. Enfin se pose le problème du traitement des lésions urétérales bilatérales pour lesquelles il n'est pas possible de préconiser une stratégie thérapeutique. Mereu et al. [90] ont également rapporté la réalisation de néphrectomie pour rein détruit sur des lésions d'endométriose urétérale.

Aucune donnée de fertilité préopératoire n'étant disponible pour les patientes ayant une endométriose profonde avec atteinte urologique, il n'est pas possible de connaître la part de responsabilité de ces localisations sur la fertilité.

La relation entre endométriose vésicale et infertilité est difficile à décrire, car il n'existe qu'une seule série [87] qui a étudié cette relation. Un cas de grossesse spontanée trois mois après

Tableau 10.
Fertilité après traitement de lésions endométriosiques urologiques.

Auteurs	Année	Nombre de patientes	Grossesse	Infertilité préopératoire	Grossesse parmi les infertiles	Type de grossesse parmi les infertiles
Le Tohic et al. [87]	2009	11	7 (63,6 %)	7 (63,6 %)	4 (57,1 %)	3 grossesses spontanées 1 FIV
Kovoor et al. [60]	2010	10	6 (60 %)			–

FIV : fécondation in vitro.

une cystectomie partielle avait été décrit en 1994 [94]. La rareté des données peut être expliquée par l'association fréquente de l'endométriose vésicale aux lésions postérieures dont l'effet sur la fertilité a été prouvé. Le Tableau 10 rapporte les conclusions de deux séries ayant étudié la relation entre fertilité et endométriose urinaire [60, 87].

Compte tenu du risque de récidive sous forme asymptomatique avec à bas bruit destruction du rein, il semble légitime de proposer dans les formes urologiques extensives, un contrôle échographique rénal annuel, afin de s'assurer de l'absence d'hydronéphrose.

Traitement des complications urologiques de la chirurgie de l'endométriose profonde

Peu de données sont disponibles sur l'incidence et la prise en charge des complications urologiques de l'endométriose, y compris les endométrioses urologiques. La seule complication qui est évaluée de manière plus extensive est la survenue de la dysurie postopératoire liée au traitement des lésions profondes de l'endométriose. La définition de la dysurie et les critères de diagnostic varient en fonction des études : sensation de miction incomplète de la vessie, exigence de l'autocathétérisme (avec différents seuils de résidu postmictionnel), ou incapacité de vidange vésicale complète.

Sur neuf études de cystectomie partielle pour endométriose, le taux de dysurie postopératoire variait de 0 à 16,9 % avec une valeur moyenne de 11,1 % [47]. Dans une étude prospective de 56 patients ayant eu une cystectomie, Seracchioli et al. [95] notaient une dysurie postopératoire transitoire dans 7,1 % des cas. Seules deux patientes avaient une dysurie persistante avec un suivi moyen de 55 mois. Trois études ont rapporté une amélioration de la dysurie en postopératoire. Dans une série prospective de 75 cystectomies partielles avec un suivi moyen de 59,9 mois, Chapron et al. [89] ont montré une amélioration de la dysurie évaluée par EVA ($5,9 \pm 3,5$ versus $0,4 \pm 1,6$ – préopératoire versus postopératoire ; $p < 0,0001$). Dans une étude rétrospective de 21 patients, Kovoor et al. [60] ont observé une amélioration de la dysurie chez 14 patients sur 15 qui avaient des symptômes préopératoires. Seracchioli et al. [95] ont constaté que l'urgenturie disparaissait chez 50 % des patientes en postopératoire.

Malgré les limites méthodologiques suscitées, le taux de dysurie postopératoire après chirurgie de l'endométriose profonde est estimé entre 1,4 % et 29,2 % avec une valeur moyenne de 4,8 % [47]. Dans le cadre du traitement de l'endométriose colorectale, le taux de dysurie précoce postopératoire (pendant le premier mois postopératoire) est estimé entre 0,8 à 31,7 % avec une valeur moyenne de 10 % [47]. Au-delà de ce délai, le taux de dysurie postopératoire persistante varie de 0 à 14,7 % avec une valeur moyenne de 4,6 %. Benbara et al. [52] rapportaient un taux de dysurie de 2 % au-delà d'un an.

La prévention de la dysurie postopératoire repose sur la technique de préservation des nerfs hypogastriques. Possover [96] recommande l'utilisation de la neuronavigation cœlioscopique pour préserver les fibres nerveuses, avec un taux de dysurie postopératoire inférieur à 1 %. La prise en charge de la dysurie postopératoire nécessite une évaluation urodynamique montrant une hypocontractilité du détrusor et une courbe multiphasique liée aux poussées abdominales [54]. Le traitement de la dysfonction urinaire repose principalement sur les autosondages sans qu'il existe un consensus quand arrêter en fonction du résidu urinaire (50 à 150 ml). Pour restaurer des mictions normales, certains auteurs suggèrent l'utilisation d'alphabloquants ou de toxine botulique. Cependant, les effets secondaires de ces traitements médicaux tels que l'incontinence ou hypotension orthostatique semblent affecter la qualité de vie plus que la dysurie. Plus récemment, l'utilisation de chlorure de béthanéchol et de *bethanechol chloride*, d'ambénonium, de pyridostigmine, de néostigmine, voire de cisapride a été évoquée. Récemment, Nyangoh Timoh et al. [97] ont réalisé une neuromodulation sur cinq patientes présentant des troubles de la vidange vésicale. Si les patientes avaient un test de neurostimulation positif (au moins 50 % de diminution de la fréquence des autosondages), une électrode de neurostimulation définitive était implantée. Sur les cinq patientes traitées, deux (40 %) ont pu bénéficier de la pose d'une électrode définitive, l'une a réduit sa fréquence d'autosondages à deux par jour, l'autre a totalement arrêté les autosondages. Malgré un faible nombre de patientes, cette étude préliminaire semble encourageante.

■ Conclusion

L'urologue a une place importante dans la prise en charge des patientes atteintes d'endométriose. Au sein d'une équipe multidisciplinaire, il peut être amené à diagnostiquer, voire

> *Points essentiels*
>
> • L'endométriose est une maladie chronique, estrogénodépendante, définie par la présence ectopique de tissu endométrial, de symptomatologie variable.
> • Les localisations urologiques de l'endométriose concernent 0,3 à 12 % des patientes porteuses d'endométriose. Elles concernent la vessie dans 84 % des cas et les uretères dans 16 % des cas, avec une prédominance à gauche (64 %). Dans de très rares cas, elles peuvent concerner les reins.
> • Les troubles urinaires du bas appareil sont retrouvés chez environ 50 % des patientes consultant pour endométriose. Cette symptomatologie est liée soit à une atteinte vésicale, soit à des lésions nerveuses du système nerveux autonome (par infiltration des lésions ou par iatrogénie chirurgicale).
> • Le diagnostic positif de l'endométriose doit être fait en histologie, secondairement à une cœlioscopie avec biopsie des lésions.
> • L'échographie pelvienne est l'examen de première intention dans le bilan d'une endométriose profonde, mais l'IRM permet de cartographier les lésions avec une sensibilité supérieure à 80 %. Les lésions sont visibles en hypersignal T1 avec suppression de graisse.
> • Le traitement médical de l'endométriose doit permettre d'atteindre un état d'aménorrhée en utilisant des molécules antigonadotropes. Mais du fait d'une efficacité limitée, le traitement chirurgical est souvent préconisé.
> • De nombreux gestes urologiques peuvent être nécessaires en cas de traitement chirurgical de l'endométriose, de la montée de sonde JJ à la cystectomie partielle, ou à l'urétérectomie segmentaire avec vessie psoïque.
> • L'urologue peut également avoir un rôle dans le traitement des dysuries postopératoires, qui représentent 1,4 à 29,2 % des cas.

à traiter ces patientes, tant dans l'urgence pour les obstructions de la voie excrétrice qu'en chirurgie programmée pour l'exérèse des lésions urologiques. L'implication des lésions urologiques de l'endométriose sur la fertilité nécessite des études complémentaires. De même, le taux élevé de dysurie postopératoire après traitement d'une endométriose postérieure pose le problème de la possibilité d'une chirurgie en deux temps quand celle-ci est associée à une endométriose vésicale, ce qui exposerait ces patientes au risque d'autosondage sur une vessie récemment opérée.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Références

[1] Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;**364**:1789–99.
[2] Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; **29**:400–12.
[3] Han SJ, O'Malley BW. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2014;**20**:467–84.
[4] Koike N, Higashiura Y, Akasaka J, Uekuri C, Ito F, Kobayashi H. Epigenetic dysregulation of endometriosis susceptibility genes (Review). *Mol Med Rep* 2015;**12**:1611–6.
[5] Borghese B, Vaiman D, de Ziegler D, Chapron C. Endometriosis and genetics: what responsibility for the genes? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;**39**:196–207.
[6] CNGOF. Prise en charge de l'endométriose. Recommandations pour la pratique clinique. 2006; Available from: www.cngof.asso.fr.
[7] Collinet P, Marcelli F, Villers A, Regis C, Lucot J-P, Cosson M, et al. [Management of endometriosis of the urinary tract]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;**34**:347–52.
[8] Nezhat C, Nezhat F, Nezhat CH, Nasserbakht F, Rosati M, Seidman DS. Urinary tract endometriosis treated by laparoscopy. *Fertil Steril* 1996;**66**:920–4.
[9] Simon P, Cortesse A, Villet R. Traitements des localisations urologiques de l'endométriose. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie. 18-162-A-11, 2009.
[10] Yohannes P. Ureteral endometriosis. *J Urol* 2003;**170**:20–5.
[11] Ruffo G, Stepniewska A, Crippa S, Serboli G, Zardini C, Steinkasserer M, et al. Laparoscopic ileocecal resection for bowel endometriosis. *Surg Endosc* 2011;**25**:1257–62.
[12] Daraï E, Zilberman S, Touboul C, Chereau E, Rouzier R, Ballester M. Urological morbidity of colorectal resection for endometriosis. *Minerva Med* 2012;**103**:63–72.
[13] Vercellini P, Pisacreta A, Pesole A, Vicentini S, Stellato G, Crosignani PG. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? *BJOG* 2000;**107**:559–61.
[14] Yang J, Song R-J, Xu C, Zhang S-Q, Zhang W. Renal endometriosis tends to be misdiagnosed as renal tumor: a rare case report. *Int Surg* 2015;**100**:376–80.
[15] Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 2002;**29**:625–35.
[16] Von Rokitansky C. Ueber uterusdrusen-neubildung in uterus and ovarilsarcomen. *Z Ges Aerzte Wein* 1860:577–93.
[17] Donnez J, Van Langendonckt A, Casanas-Roux F, Van Gossum J-P, Pirard C, Jadoul P, et al. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002;**54**(Suppl. 1):52–8 [discussion 59–62].
[18] Redwine DB. Attachment of endometrial cells to peritoneum–facilitated? *Fertil Steril* 2001;**76**:421–2.
[19] Bazot M, Daraï E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;**12**:178–85 [quiz 177, 186].
[20] Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;**345**:266–75.
[21] Daraï E, Bazot M, Ballester M, Belghiti J. Endometriosis. *Rev Prat* 2014;**64**:545–50.
[22] Abrao MS, Neme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;**82**:31–40.
[23] Anaf V, El Nakadi I, De Moor V, Chapron C, Pistofidis G, Noel J-C. Increased nerve density in deep infiltrating endometriotic nodules. *Gynecol Obstet Invest* 2011;**71**:112–7.
[24] Sampson JA. Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. *Boston Med Surg J* 1922:445–73.
[25] Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927:442–69.
[26] D'Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;**68**:613–25.
[27] Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Evers JL, Dunselman GA. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;**18**:233–44.
[28] Troncon JK, Zani AC, Vieira AD, Poli-Neto OB, Nogueira AA, Rosa-E-Silva JC. Endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;**2014**:376231.
[29] Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod* 2015;**92**:64.
[30] Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995;**86**:764–9.
[31] Boling RO, Abbasi R, Ackerman G, Schipul AH, Chaney SA. Disability from endometriosis in the United States Army. *J Reprod Med* 1988;**33**:49–52.
[32] Burghaus S, Klingsiek P, Fasching PA, Engel A, Häberle L, Strissel PL, et al. Risk factors for endometriosis in a German case-control study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2011;**71**:1073–9.
[33] Stephansson O, Falconer H, Ludvigsson JF. Risk of endometriosis in 11,000 women with celiac disease. *Hum Reprod* 2011;**26**:2896–901.
[34] Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study–Part 1. *BJOG* 2008;**115**:1382–91.
[35] Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson J-B, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;**78**:719–26.
[36] D'Hooghe T, Hummelshoj L. Multi-disciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. *Hum Reprod* 2006;**21**:2743–8.
[37] Acosta AA, Buttram VC, Besch PK, Malinak LR, Franklin RR, Vanderheyden JD. A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstet Gynecol* 1973;**42**:19–25.
[38] Classification of endometriosis. The American Fertility Society. *Fertil Steril* 1979; **32**:633–4.
[39] Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril* 1985; **43**:351–2.
[40] Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; **67**:817–21.
[41] Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M, et al. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol* 2005;**127**:275–81.
[42] Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006;**21**:2679–85.
[43] Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;**94**:1609–15.
[44] Campin L, Borghese B, Marcellin L, Santulli P, Bourret A, Chapron C. [Urinary functional disorders bound to deep endometriosis and to its treatment: review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;**43**:431–42.
[45] De Lapasse C, Renouvel F, Chis C, Grosdemouge I, Panel P. Urinary functional and urodynamic preoperative evaluation of patients with deep pelvic surgical endometriosis: about 12 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;**36**:272–7.
[46] Villa G, Mabrouk M, Guerrini M, Mignemi G, Montanari G, Fabbri E, et al. Relationship between site and size of bladder endometriotic nodules and severity of dysuria. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;**14**:628–32.
[47] Bonneau C, Zilberman S, Ballester M, Thomin A, Thomassin-Naggara I, Bazot M, et al. Incidence of pre- and postoperative urinary dysfunction associated with deep infiltrating endometriosis: relevance of urodynamic tests and therapeutic implications. *Minerva Ginecol* 2013;**65**:385–405.
[48] Boileau L, Laporte S, Bourgaux J-F, Rouanet J-P, Filleron T, Mares P, et al. Laparoscopic colorectal resection for deep pelvic endometriosis: evaluation of post-operative outcome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012;**41**:128–35.

[49] Ballester M, Chereau E, Dubernard G, Coutant C, Bazot M, Daraï E. Urinary dysfunction after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective randomized trial comparing laparoscopy to open surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2011;**204**, 303.e1–6.

[50] Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, Bazot M, Daraï E. Urinary complications after surgery for posterior deep infiltrating endometriosis are related to the extent of dissection and to uterosacral ligaments resection. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;**15**:235–40.

[51] Chêne G, Jaffeux P, Lasnier C, Aublet-Cuvelier B, Matsuzaki S, Jardon K, et al. Existe-t-il une corrélation anatomoclinique entre endométriose minime et endométriose sévère ? *Gynecol Obstet Fertil* 2008;**36**:17–22.

[52] Benbara A, Fortin A, Martin B, Palazzo L, Le Tohic A, Madelenat P, et al. Surgical and functional results of rectosigmoidal resection for severe endometriosis. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;**36**:1191–201.

[53] Gabriel B, Nassif J, Trompoukis P, Lima AM, Barata S, Lang-Avérous G, et al. Prevalence and outcome of urinary retention after laparoscopic surgery for severe endometriosis–does histology provide answers? *Int Urogynecol J* 2012;**23**:111–6.

[54] Ballester M, Dubernard G, Wafo E, Bellon L, Amarenco G, Belghiti J, et al. Evaluation of urinary dysfunction by urodynamic tests, electromyography and quality of life questionnaire before and after surgery for deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**179**:135–40.

[55] Minelli L, Ceccaroni M, Ruffo G, Bruni F, Pomini P, Pontrelli G, et al. Laparoscopic conservative surgery for stage IV symptomatic endometriosis: short-term surgical complications. *Fertil Steril* 2010;**94**:1218–22.

[56] Zilberman S, Ballester M, Touboul C, Chéreau E, Sèbe P, Bazot M, et al. Partial colpectomy is a risk factor for urologic complications of colorectal resection for endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;**20**:49–55.

[57] Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bergamini V, Berlanda N, Carmignani L. Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis. *Fertil Steril* 2005;**83**:1729–33.

[58] Antonelli A, Simeone C, Canossi E, Zani D, Sacconi T, Minini G, et al. Surgical approach to urinary endometriosis: experience on 28 cases. *Arch Ital Urol Androl Organo* 2006;**78**:35–8.

[59] Dousset B, Leconte M, Borghese B, Millischer A-E, Roseau G, Arkwright S, et al. Complete surgery for low rectal endometriosis: long-term results of a 100-case prospective study. *Ann Surg* 2010;**251**:887–95.

[60] Kovoor E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Wattiez A. Endometriosis of bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;**17**:600–4.

[61] Kondo W, Ribeiro R, Trippia C, Zomer MT. [Deep infiltrating endometriosis: anatomical distribution and surgical treatment]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2012;**34**:278–84.

[62] Kjer JJ, Kristensen J, Hartwell D, Jensen MA. Full-thickness endometriosis of the bladder: report of 31 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**176**:31–3.

[63] Gabriel B, Nassif J, Trompoukis P, Barata S, Wattiez A. Prevalence and management of urinary tract endometriosis: a clinical case series. *Urology* 2011;**78**:1269–74.

[64] Fedele L, Bianchi S, Carmignani L, Berlanda N, Fontana E, Frontino G. Evaluation of a new questionnaire for the presurgical diagnosis of bladder endometriosis. *Hum Reprod* 2007;**22**:2698–701.

[65] Savelli L, Manuzzi L, Pollastri P, Mabrouk M, Seracchioli R, Venturoli S. Diagnostic accuracy and potential limitations of transvaginal sonography for bladder endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;**34**:595–600.

[66] Grasso RF, Di Giacomo V, Sedati P, Sizzi O, Florio G, Faiella E, et al. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. *Abdom Imaging* 2010;**35**:716–25.

[67] Gauche Cazalis C, Koskas M, Martin B, Palazzo L, Madelenat P, Yazbeck C. Preoperative imaging of deeply infiltrating endometriosis in transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;**40**:634–41.

[68] Millischer A-E, Salomon L, Santulli P, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Real-Time virtual sonography using MRI-US fusion imaging for the evaluation of deep infiltrating endometriosis: feasibility and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;**46**:109–17.

[69] León M, Vaccaro H, Alcázar JL, Martinez J, Gutierrez J, Amor F, et al. Extended transvaginal sonography in deep infiltrating endometriosis: use of bowel preparation and an acoustic window with intravaginal gel: preliminary results. *J Ultrasound Med* 2014;**33**:315–21.

[70] Fraser MA, Agarwal S, Chen I, Singh SS. Routine vs. expert-guided transvaginal ultrasound in the diagnosis of endometriosis: a retrospective review. *Abdom Imaging* 2015;**40**:587–94.

[71] Bazot M, Gasner A, Ballester M, Daraï E. Value of thin-section oblique axial T2-weighted magnetic resonance images to assess uterosacral ligament endometriosis. *Hum Reprod* 2011;**26**:346–53.

[72] Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;**291**:611–21.

[73] Sillou S, Poirée S, Millischer AE, Chapron C, Hélénon O. Urinary endometriosis: MR Imaging appearance with surgical and histological correlations. *Diagn Interv Imaging* 2015;**96**:373–81.

[74] Manganaro L, Fierro F, Tomei A, Irimia D, Lodise P, Sergi ME, et al. Feasibility of 3.0T pelvic MR imaging in the evaluation of endometriosis. *Eur J Radiol* 2012;**81**:1381–7.

[75] Krüger K, Behrendt K, Niedobitek-Kreuter G, Koltermann K, Ebert AD. Location-dependent value of pelvic MRI in the preoperative diagnosis of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;**169**:93–8.

[76] Leyendecker JR, Gianini JW. Magnetic resonance urography. *Abdom Imaging* 2009;**34**:527–40.

[77] Stacul F, Rossi A, Cova MA. CT urography: the end of IVU? *Radiol Med* 2008;**113**:658–69.

[78] Smith IA, Cooper M. Management of ureteric endometriosis associated with hydronephrosis: an Australian case series of 13 patients. *BMC Res Notes* 2010;**3**:45.

[79] Arrieta Bretón S, López Carrasco A, Hernández Gutiérrez A, Rodríguez González R, de Santiago García J. Complete loss of unilateral renal function secondary to endometriosis: a report of three cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;**171**:132–7.

[80] Carmignani L, Vercellini P, Spinelli M, Fontana E, Frontino G, Fedele L. Pelvic endometriosis and hydroureteronephrosis. *Fertil Steril* 2010;**93**:1741–4.

[81] Vivier P-H, Dolores M, Le Cloirec J, Beurdeley M, Liard A, Elbaz F, et al. Mesure de la performance rénale en imagerie : principes et limites. *J Radiol* 2011;**92**:280–90.

[82] Serati M, Cattoni E, Braga A, Uccella S, Cromi A, Ghezzi F. Deep endometriosis and bladder and detrusor functions in women without urinary symptoms: a pilot study through an unexplored world. *Fertil Steril* 2013;**100**:1332–6.

[83] Li YH, De Vries B, Cooper M, Krishnan S. Bowel and bladder function after resection of deeply infiltrating endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;**54**:218–24.

[84] Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD001300.

[85] Acker O, Robert Y, Carpentier F, Vinatier D, Cosson M. Symptomatic bladder or ureteral endometriosis: report of 8 cases and review of the literature. *Ann Chir* 2003;**128**:34–9.

[86] Granese R, Candiani M, Perino A, Venezia R, Cucinella G. Bladder endometriosis: laparoscopic treatment and follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;**140**:114–7.

[87] Le Tohic A, Chis C, Yazbeck C, Koskas M, Madelenat P, Panel P. Bladder endometriosis: diagnosis and treatment. A series of 24 patients. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;**37**:216–21.

[88] Rong J, Zhang Y, Li X, He Z, Zhou L. Diagnose and therapy for urinary tract endometriosis: a report of 22 cases. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2010;**42**:461–4.

[89] Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, et al. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod* 2010;**25**:884–9.

[90] Mereu L, Gagliardi ML, Clarizia R, Mainardi P, Landi S, Minelli L. Laparoscopic management of ureteral endometriosis in case of moderate-severe hydroureteronephrosis. *Fertil Steril* 2010;**93**:46–51.

[91] Lusuardi L, Hager M, Sieberer M, Schätz T, Kloss B, Hruby S, et al. Laparoscopic treatment of intrinsic endometriosis of the urinary tract and proposal of a treatment scheme for ureteral endometriosis. *Urology* 2012;**80**:1033–8.

[92] Schonman R, Dotan Z, Weintraub AY, Goldenberg M, Seidman DS, Schiff E, et al. Long-term follow-up after ureteral reimplantation in patients with severe deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;**171**:146–9.

[93] Uccella S, Cromi A, Casarin J, Bogani G, Pinelli C, Serati M, et al. Laparoscopy for ureteral endometriosis: surgical details, long-term follow-up, and fertility outcomes. *Fertil Steril* 2014;**102**, 160–6.e2.

[94] Dubuisson JB, Chapron C, Aubriot FX, Osman M, Zerbib M. Pregnancy after laparoscopic partial cystectomy for bladder endometriosis. *Hum Reprod* 1994;**9**:730–2.

[95] Seracchioli R, Mabrouk M, Montanari G, Manuzzi L, Concetti S, Venturoli S. Conservative laparoscopic management of urinary tract endometriosis (UTE): surgical outcome and long-term follow-up. *Fertil Steril* 2010;**94**: 856–61.

[96] Possover M, Quakernack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J Am Coll Surg* 2005;**201**:913–7.

[97] Nyangoh Timoh K, Canlorbe G, Verollet D, Peyrat L, Ballester M, Amarenco G, et al. Contribution of sacral neuromodulation to manage persistent voiding dysfunction after surgery for deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;**190**:31–5.

M. Haddad (mattieu.haddad@gmail.com).
Service de gynécologie-obstétrique et reproduction humaine, Hôpital Tenon, AP–HP, Groupe de recherche clinique (GRC-6 UPMC), Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC)-Paris 6, 4, rue de La Chine, 75020 Paris, France.
Service d'urologie, Hôpital Tenon, AP–HP, Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC)-Paris 6, 4, rue de La Chine, 75020 Paris, France.

J.-N. Cornu.
Service d'urologie, Hôpital Tenon, AP–HP, Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC)-Paris 6, 4, rue de La Chine, 75020 Paris, France.

C. Bonneau.
S. Zilberman.
Service de gynécologie-obstétrique et reproduction humaine, Hôpital Tenon, AP–HP, Groupe de recherche clinique (GRC-6 UPMC), Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC)-Paris 6, 4, rue de La Chine, 75020 Paris, France.

B. Fedida.
I. Thomassin-Naggara.
M. Bazot.
Service de radiologie, Hôpital Tenon, AP–HP, Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC)-Paris 6, 4, rue de La Chine, 75020 Paris, France.

E. Daraï.
Service de gynécologie-obstétrique et reproduction humaine, Hôpital Tenon, AP–HP, Groupe de recherche clinique (GRC-6 UPMC), Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC)-Paris 6, 4, rue de La Chine, 75020 Paris, France.
UMRS-938, Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC)-Paris 6, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Haddad M, Cornu JN, Bonneau C, Zilberman S, Fedida B, Thomassin-Naggara I, et al. Endométriose et urologie. EMC - Urologie 2016;9(3):1-13 [Article 18-162-A-11].



Malformations congénitales de l'uretère chez l'adulte

C. Dariane, E. Chartier-Kastler, M. Rouprêt

Les malformations congénitales de l'uretère regroupent plusieurs entités différentes obstructives et/ou refluantes. Il s'agit de malformations découvertes le plus souvent sur les échographies anténatales devant une dilatation pyélocalicielle et/ou urétérale, mais certaines formes moins sévères peuvent se révéler au décours d'infections urinaires dans la petite enfance, de douleurs ou rarement de complications rénales telles que l'hypertension artérielle, la protéinurie voire l'insuffisance rénale. L'échographie, la cystographie, et l'uro-IRM sont actuellement les examens qui permettent le diagnostic précis de ces uropathies. La scintigraphie et l'uro-IRM permettent d'évaluer la fonction du rein concerné afin d'aider à la décision thérapeutique. L'uropathie malformative la plus fréquente est le reflux vésico-urétéral primitif dont la forme congénitale concerne le plus souvent le garçon et peut être sévère avec des lésions hypo- et/ou dysplasiques rénales. Le reflux vésico-urétéral de la fille est souvent moins sévère et diagnostiqué dans l'enfance, l'adolescence, voire à l'âge adulte, et souvent en rapport avec des troubles mictionnels vésicosphinctériens. La duplication urétérale complète est la seconde uropathie la plus fréquente. Chaque pyélon est concerné par une pathologie spécifique classiquement : l'uretère du pyélon inférieur peut être refluant tandis que l'uretère du pyélon supérieur peut présenter en distalité une urétérocèle ou un abouchement ectopique qui peuvent être responsables d'une obstruction et d'une dilatation voire d'une destruction du pôle supérieur. Lorsque la duplication urétérale n'est pas complète, on parle de bifidité urétérale, anomalie habituellement sans retentissement clinique. Enfin le méga-uretère primitif peut parfois être responsable de symptomatologie lombaire avec infection via l'obstruction et/ou le reflux. Il peut être spontanément résolutif. Les uropathies obstructives ou refluantes sévères nécessitent parfois une antibioprophylaxie afin de prévenir les pyélonéphrites, mais ceci reste l'objet de débat. L'indication opératoire repose sur la fonction du rein sus-jacent, la symptomatologie urinaire et la fréquence des épisodes infectieux.

Mots-clés : Reflux vésico-urétéral ; Duplication urétérale ; Système double ; Urétérocèle ; Uretère ectopique ; Méga-uretère

Plan

Introduction

Les malformations congénitales de l'uretère concernent plusieurs entités différentes. Leur pronostic est lié au retentissement à long terme sur la fonction rénale. Leur mise en évidence se fait le plus souvent par dépistage anténatal, avec une possibilité de prise en charge précoce, ou plus tard dans l'enfance, à l'adolescence,

Volume 8 > n°3 > juillet 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)66087-3

voire à l'âge adulte au décours d'une infection urinaire ou d'une découverte fortuite sur une imagerie. Le syndrome de la jonction pyélo-urétérale ne sera pas abordé ici.

■ Reflux vésico-urétéral congénital

Description

Le reflux vésico-urétéral (RVU) se définit comme la remontée anormale des urines à contre-courant de la vessie vers les cavités urétéropyélocalicielles et le parenchyme rénal. À l'état physiologique, ce reflux n'existe pas car il existe un mécanisme antireflux à la fois anatomique et fonctionnel.

On connaît quatre grands types de reflux. Le reflux primitif ou malformatif correspond à la majorité des reflux vésico-urétéraux de l'enfant et de l'adulte. Il est dû à une anomalie anatomique intrinsèque au niveau de la jonction urétérovésicale. Il est fréquemment associé à des anomalies vésicales urodynamiques, avec dans certaines séries 20 % de troubles du bas appareil urinaire (grande capacité vésicale, résidu postmictionnel) [1]. Par ailleurs, une proportion importante de reflux chez le grand enfant est induite par un trouble vésical fonctionnel avec dysfonctionnement du bas appareil urinaire correspondant le plus souvent à une instabilité ou une immaturité vésicale [2].

On ne traitera pas des trois autres types de reflux que sont le reflux secondaire sur vessie neurologique, le reflux avec obstacle situé sur le bas appareil (valves de l'urètre postérieur chez l'enfant, etc.) et le reflux iatrogène acquis (méatotomie, incision d'urétérocèle, urétéroscopie, etc.).

> “ *Mise au point*
>
> Différents types de reflux vésico-urétéral (RVU) :
> - RVU primitif ;
> - RVU sur vessie neurologique ;
> - RVU sur obstacle (valves de l'urètre postérieur, adénome de prostate, etc.) ;
> - RVU iatrogène (méatotomie, urétéroscopie, etc.).

Incidence

Il s'agit de l'uropathie malformative la plus fréquente de l'enfant. Le RVU peut se rencontrer à tout âge : in utero, chez l'enfant et chez l'adulte (plus rare). Il semble que le reflux soit moins fréquent chez les non-Caucasiens [3]. Il existe également des formes familiales de RVU qui peuvent concerner les apparentés du premier, second ou troisième degré [4] et qu'il faut savoir rechercher.

Deux populations sont clairement individualisées :

- les reflux précoces néonataux, volontiers sévères avec lésions dysplasiques rénales, souvent révélés par une pyélonéphrite aiguë et retrouvés avant tout chez le garçon ;
- les reflux plus tardifs, moins sévères, touchant préférentiellement la fille, souvent révélés par une infection urinaire, dans un contexte de troubles mictionnels plus ou moins sévères.

Dans sa forme congénitale, le RVU concerne donc le plus souvent le garçon (75 % des cas) [5]. L'échographie prénatale a permis de décrire 38 % de reflux de tous grades chez les nouveau-nés et les très jeunes enfants [6]. Le reflux y était la plus fréquente des anomalies urinaires existantes et représentait 9 % des hydronéphroses prénatales [7]. Il est bilatéral dans plus de la moitié des cas. Le RVU du nouveau-né et du nourrisson est souvent de haut grade (60 % de grades III à V) et de ce fait accessible au diagnostic prénatal.

Avant un an, Rolleston et al. [8] a rapporté 49 % de reflux dont 55 % chez le garçon et 45 % chez la fille. À partir de l'âge de 1 an, la proportion s'inverse, et les filles auront plus d'infections et de reflux que les garçons.

Le reflux est fréquent entre la naissance et l'âge de 3 et 5 ans avec une incidence globale de 26,4 % qui diminue au fur et à mesure de la croissance. La fréquence du RVU a été estimée à 0,4 % chez les enfants normaux [9]. Au-delà de 12 ans, seulement 37,5 % des enfants ayant une infection urinaire ont un authentique RVU. À cet âge, il s'agira en majorité de filles (80 %) comme l'a montré le recrutement de l'étude de l'International Reflux Study in Children (IRSC) de 1992 [10], avec un reflux de bas grade (uretères fins), des reins normaux avec des cicatrices rares, séquelles de pyélonéphrites aiguës.

La possibilité de disparition spontanée du reflux de l'enfant, y compris avec dilatation, est importante (15–66 % des cas à 5 ans et 52 % des cas à 10 ans) [10, 11]. Les chances de disparition sont maximales au cours des deux premières années suivant le diagnostic. La proportion de reflux va en diminuant de 10 % par an ; ainsi, un enfant a environ 80 % de chances de guérison de son reflux à l'adolescence et à l'âge adulte. Le taux global de disparition, tout grade confondu, dans les séries de diagnostic anténatal est de 50 % à 18 mois et 65 % à deux ans [12].

Le grade du reflux est le principal facteur pronostique de sa disparition : 80 à 90 % pour le grade I et II, 40 à 50 % pour le grade III et 20 à 40 % pour le grade IV. Le caractère unilatéral ou bilatéral, l'âge de diagnostic du RVU (avant ou après l'âge de 5 ans) sont également des facteurs pronostiques de disparition, tandis que le sexe et les cicatrices rénales n'affectent pas sa résolution [10]. Une présentation initiale avec un reflux sévère chez un garçon avec néphropathie bilatérale est de mauvais pronostic en termes de disparition du reflux et de fonction vésicale [13].

Le RVU primitif de l'adulte est donc plus rare que chez l'enfant et correspond à la persistance ou à la réapparition entre la deuxième et la troisième décennie d'un reflux de l'enfance. Sa fréquence est estimée entre 5 et 10 % et il semble plus fréquent chez la femme que chez l'homme (3:1) [14, 15]. Il est ainsi souvent asymptomatique, bien toléré chez l'homme et souvent secondaire à une pathologie obstructive vésicosphinctérienne. Cependant, parmi les patients adultes atteints de reflux de haut grade, une détérioration rénale est présente dans près de 90 % des cas (altération de la fonction rénale et/ou petits reins) [16].

Pronostic rénal

Le pronostic rénal et sa détérioration peuvent être reliés à deux phénomènes :

- la présence de lésions hypoplasiques ou dysplasiques, d'apparition anténatale ;
- les épisodes infectieux répétés qui peuvent progressivement détériorer le rein par des mécanismes infectieux, inflammatoires, immunologiques et ischémiques. Le risque infectieux est très probablement conditionné par la présence d'un résidu postmictionnel : celui-ci peut être la conséquence, soit de la vidange postmictionnelle du haut appareil dilaté, soit d'un dysfonctionnement vésicosphinctérien.

Le RVU est à l'origine de 25 % des insuffisances rénales chroniques de l'enfant. Pour Bailey, 53 % des malades entrant en dialyse pour néphropathie de reflux sont des femmes [9], et le rapport homme/femme ayant des cicatrices rénales est de 0,8.

Embryologie, physiologie et physiopathologie

Diagnostic

Circonstances de découverte

En dehors des découvertes anténatales de dilatation de la voie urinaire, le RVU doit être évoqué et recherché devant des infections urinaires à répétition ou au décours d'une infection urinaire chez un nourrisson de moins de 6 mois ou encore chez les enfants à risque de complication, dans le cadre d'une forme familiale ou d'une autre anomalie (malformation anorectale). Plus rarement, il sera découvert dans le bilan d'une protéinurie, d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale.

Tableau 1.
Classification du reflux vésico-urétéral.

Grade I	Reflux dans l'uretère pelvien (le produit de contraste opacifie seulement l'uretère)
Grade II	Reflux urétéropyélocaliciel sans dilatation
Grade III	Reflux urétéropyélocaliciel avec dilatation modérée
Grade IV	Dilatation urétéropyélocalicielle avec calices émoussés
Grade V	Dilatation importante, uretère tortueux, calices en boule
RIR	Reflux intrarénal

L'échographie anténatale reste la circonstance révélatrice la plus fréquente des reflux néonataux devant la présence d'une dilatation pyélique (pyélectasie) et éventuellement calicielle (hydronéphrose) et/ou urétérale (urétérohydronéphrose). La limite inférieure discriminante du diamètre antéropostérieur pathologique semble être dix millimètres [17]. Cependant, l'échographie anténatale ne décèle pas les reflux sans dilatation (grade I-II) et pas systématiquement les reflux avec dilatation (grade III-V).

Chez l'enfant, une première infection urinaire fébrile nécessite de rechercher un reflux, tout comme un épisode de « cystite » chez un garçon. Le premier examen à réaliser est l'échographie. Chez une fille, un premier épisode de cystite ne nécessite pas d'imagerie, surtout s'il existe des troubles mictionnels.

L'échographie est capable de dépister avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité les RVU avec dilatation de grade IV-V et d'orienter ainsi vers la réalisation d'une urétrocystrographie mictionnelle seulement en cas d'anomalies [18]. La scintigraphie tend également à se positionner comme méthode diagnostique de dépistage des cicatrices rénales orientant vers la cystographie (*top-down approach*).

Trente à 50 % des enfants présentant une infection urinaire sont porteurs de RVU, mais il n'a pas été prouvé que celui-ci augmentait significativement le risque ultérieur d'infections urinaires ou de cicatrices rénales.

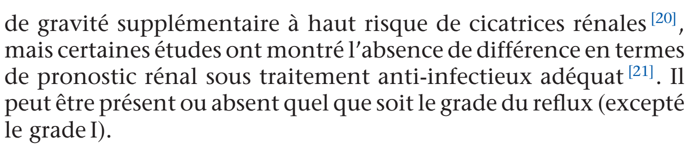
Le RVU de l'adulte est plus rare que chez l'enfant, et est souvent en rapport avec un RVU présent dès l'enfance. Bien toléré, il peut être suspecté devant des douleurs lombaires, des infections urinaires à répétition, des bactériuries asymptomatiques, une hypertension artérielle, une protéinurie, voire une insuffisance rénale.

Diagnostic positif du reflux vésico-urétéral

Le rôle de l'imagerie est double : d'une part détecter le reflux lui-même et en apprécier la sévérité, et d'autre part, dépister et préciser l'atteinte du parenchyme rénal, qui est fréquemment associée. Le diagnostic radiologique repose sur la cystographie rétrograde couplée à l'échographie qui renseigne sur la taille et la structure des reins, ainsi qu'à la scintigraphie rénale à l'acide dimercaptosuccinique (DMSA) qui évalue le retentissement du reflux et des infections sur le parenchyme.

Le reflux est mis en évidence par l'urétrocystographie mictionnelle qui demeure l'examen de référence pour établir le diagnostic positif et le grade précis du RVU, bien que sa sensibilité soit faible (80 %). Elle fournit également des informations sur la vessie et l'urètre : diverticule de Hutch paraméatique, vessie de lutte, obstacle cervico-urétral. Il est préconisé par la plupart des auteurs de réaliser l'examen cystographique environ huit jours après une infection aiguë, ou à quatre à six semaines afin de ne pas méconnaître un reflux intermittent. Cet examen doit comporter des clichés de remplissage, des clichés per- et postmictionnels et surtout doit toujours étudier chez le garçon l'urètre postérieur à la recherche d'un éventuel obstacle (valves), par des clichés mictionnels de trois quarts obliques en plus des clichés classiques en décubitus dorsal. Une cystographie normale ne montre aucun passage d'urine de la vessie vers les uretères. Si les uretères sont opacifiés, on parle de reflux, uni- ou bilatéral, et ce reflux est classé en grades en fonction de sa gravité (Tableau 1).

Le reflux intrarénal (RIR) est pris en compte dans la classification internationale de Lebowitz [19] ; il s'agit classiquement d'un facteur



de gravité supplémentaire à haut risque de cicatrices rénales [20], mais certaines études ont montré l'absence de différence en termes de pronostic rénal sous traitement anti-infectieux adéquat [21]. Il peut être présent ou absent quel que soit le grade du reflux (excepté le grade I).

La cystographie isotopique n'est pas recommandée en première intention. Il s'agit d'un examen plus sensible (91 %) que la cystographie radiologique conventionnelle qui pourrait actuellement être recommandé dans le dépistage du reflux chez des enfants à risque de cicatrices rénales ou dans la fratrie, dans les reflux intermittents (où le reflux n'est pas en évidence sur la cystographie classique) ou dans la surveillance des enfants traités (moins d'irradiation) [22].

Évaluation du retentissement rénal et de la fonction vésicale

Cette évaluation devrait permettre de distinguer deux groupes de patients : des enfants à risque avec cicatrices rénales scintigraphiques et des enfants souvent plus âgés à faible risque, avec troubles de la vidange vésicale et scintigraphie normale.

Le retentissement sur le haut appareil et le diagnostic d'une néphropathie de reflux reposent ainsi sur l'échographie rénale et la scintigraphie qui permettent l'étude morphologique et recherchent d'éventuelles cicatrices de pyélonéphrite chronique.

Le diagnostic différentiel entre néphropathie de reflux et cicatrice postinfectieuse reste délicat en imagerie. Les lésions rénales congénitales hypo- ou dysplasiques apparaissent sous forme d'altérations diffuses, tandis que les séquelles d'infection parenchymateuse sont focales. Chez le nouveau-né ou le nourrisson, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominopelvienne (sans injection) est également un excellent moyen d'approcher ce diagnostic [23]. L'IRM peut également intervenir précocement au cours de l'infection urinaire fébrile en permettant le diagnostic de lésions de pyélonéphrite aiguë ou cicatricielles.

La scintigraphie au DMSA-Tc^{99m} est l'examen de référence pour détecter les cicatrices rénales qu'elles soient postinfectieuses ou hypodysplasiques. Elle est moins irradiante que l'urographie intraveineuse, qui n'est plus pratiquée. La valeur prédictive négative à la phase aiguë de l'infection urinaire fébrile permet de diagnostiquer 85 % des RVU et tous les RVU de haut grade [24]. Elle est également indiquée au diagnostic initial [21] en cas de reflux avec dilatation ou amincissement parenchymateux en échographie, en cas de reflux prénatal de grade élevé (grade IV-V), ou d'infections urinaires à répétition. Chez le nourrisson, elle est à réaliser à partir de 3 mois et à répéter à 18 mois. En cas de scintigraphie anormale à l'âge de 18 mois, elle permet de discuter d'une intervention chirurgicale.

Une approche récente (*top-down approach*) tend à s'opposer à l'approche classique (*bottom-up*), qui consistait à dépister la présence de RVU après une infection urinaire fébrile par urétrocystographie mictionnelle afin d'orienter la suite de la prise en charge (surveillance, antibioprophylaxie, traitement chirurgical). Cette nouvelle approche tend à recentrer la décision thérapeutique sur la présence ou non d'anomalies rénales scintigraphiques (ou IRM) précoces après un épisode infectieux (pyélonéphrite aiguë, cicatrices rénales), qu'il y ait ou non un RVU [25]. Ainsi, l'urétrocystographie dont l'irradiation est de 1,6 mSv ne serait proposée qu'aux enfants à risque avec cicatrices rénales en scintigraphie (irradiation de 1 mSv) afin de dépister un RVU significatif (grade III-IV) avec une indication de traitement, et ne serait pas proposée aux autres patients au décours d'une infection urinaire fébrile avec scintigraphie normale. Cette méthode permettrait de ne pas passer à côté d'un enfant à risque rénal et de ne pas diagnostiquer par excès les RVU de faible grade, qui ne nécessiteront pas de traitement en cas de scintigraphie normale.

L'échographie (sans produit de contraste) est un excellent moyen de suivi des enfants atteints de RVU. En effet, un RVU pathogène se manifeste par une atteinte de la croissance rénale. Un suivi échographique permet de réaliser une courbe de croissance rénale, qui est comparée à la taille de l'enfant.

L'échocystographie, qui consiste à instiller un produit de contraste ultrasonore en intravésical et à chercher le RVU par la

mise en évidence de microbulles dans l'uretère pelvien et/ou le bassinet, a également une excellente performance mais est peu utilisée en France.

La cystoscopie ne permet pas le diagnostic du reflux, et les données de l'endoscopie en matière de pronostic du reflux sont imprécises, subjectives et peu reproductibles.

L'évaluation de la fonction vésicale est également essentielle car une majorité des RVU primitifs sont liés à des troubles du bas appareil urinaire accessibles à une prise en charge médicale, et cette population de patients inclut une bonne partie des enfants avec scintigraphie normale après une infection urinaire fébrile. Cette évaluation peut se faire par des méthodes non invasives (résidu postmictionnel, capacité vésicale) ou invasives (cystomanométrie).

Anomalies associées

Le RVU congénital peut être associé à des malformations anorectales ou à d'autres uropathies qui augmentent le risque infectieux et diminuent ses chances de disparition spontanée. Cette association pousse donc à des indications chirurgicales plus larges et plus précoces, et le RVU doit ainsi être recherché par cystographie dans les situations suivantes :

- duplication urétérale avec RVU sur l'uretère du pyélon inférieur, rarement dans le pyélon supérieur ;
- méga-uretère obstructif et refluant (dilatation urétérale présente en cystographie mais également sur l'échographie) ;
- syndrome de la jonction pyélo-urétérale ;
- rein unique fonctionnel : le RVU est présent sur le rein controlatéral fonctionnel dans 15 à 20 % des cas de dysplasie rénale multikystique et d'agénésie rénale unilatérale.

Traitement

Le traitement du RVU dépend du caractère symptomatique ou asymptomatique du reflux et de son retentissement rénal. L'objectif final de la prise en charge reste avant tout la prévention de la dégradation de la fonction rénale. La disparition du RVU en cystographie n'est qu'un objectif intermédiaire.

Traitement médical

Le traitement médical du RVU comporte trois aspects : le traitement des infections urinaires, le traitement des troubles fonctionnels mictionnels et enfin l'antibioprophylaxie.

Le traitement des infections urinaires se fait en accord avec les recommandations des sociétés d'infectiologie pédiatrique et adulte.

En cas de RVU primitif associé avec des troubles du bas appareil urinaire (20 %), il faut s'assurer de la bonne vidange mictionnelle, et discuter des auto- ou hétérosondages en cas de résidu postmictionnel. En effet, les études suédoises ont montré qu'une dysfonction vésicale était associée à un RVU persistant et des cicatrices rénales. Une rééducation mictionnelle permet d'améliorer les troubles mictionnels chez un tiers des enfants avec RVU primitif en agissant sur l'hyperactivité vésicale et les troubles de vidange vésicale [1]. La prise en charge de la constipation fonctionnelle est également à considérer dans ce contexte.

Chez l'enfant et le nourrisson, le traitement médical repose en partie sur l'antibioprophylaxie qui permet d'éviter les conséquences préjudiciables pour le rein d'un reflux infecté. Elle ne guérit pas le reflux, mais permet d'éviter l'apparition d'infections urinaires en attendant le développement de la région urétérovésicale et la maturation vésicale spontanée. Elle est indiquée en cas de RVU de haut grade ou d'uropathie à haut risque obstructif (valves de l'urètre postérieur, méga-uretère et urétérocèle).

En cas de reflux certain, l'antibioprophylaxie est poursuivie plusieurs mois, jusqu'à disparition du reflux, que cette guérison soit spontanée ou chirurgicale. Une cystographie de contrôle n'est réalisée qu'en cas de récidive infectieuse. La prophylaxie anti-infectieuse repose sur la prescription d'antiseptiques, soit en cures alternées, soit en traitement continu à demi-dose, voire à quart de dose, soit en traitement discontinu. Les médicaments indiqués sont dans le premier mois de vie le céfaclor (Alfatil®), 5 à 10 mg/kg par jour puis au-delà d'un mois le cotrimoxazole (Bactrim® : 2 mg/kg par jour de triméthoprime et 10 mg/kg par jour de sulfaméthoxazole).

Posthectomie

La posthectomie est recommandée par de nombreux auteurs anglo-saxons [26] en cas de pyélonéphrite aiguë sur uropathie malformative et peut donc se discuter en cas de RVU avec infections urinaires.

Traitement chirurgical : techniques

Endoscopie

Les reflux de bas grade persistants avec uretères fins peuvent relever de traitements endoscopiques (injection sous-méatique d'un matériau inerte biologique ou chimique, pour diminuer la béance de l'orifice urétéral) : le polydiméthylsiloxane (Macroplastique®) a été abandonné dans certains pays en faveur du Deflux® qui est un dextranomère associé à de l'acide hyaluronique ; mais ce traitement se prête mal aux reflux du nourrisson (grade élevé, urètre étroit chez le garçon). Le traitement endoscopique possède cependant un taux de succès proche de 80 % avec moins de 1 % de complications, et s'adresse particulièrement aux RVU sur vessie saine et sans troubles mictionnels.

En cas d'injections endoscopiques sur RVU de haut grade (III-IV) chez l'enfant, le taux de disparition du RVU ou un RVU de faible grade (I-II) est de 86 % après une ou deux injections, avec un taux de récidive de 20 % à deux ans [27]. Chez l'adulte, les résultats tous grades confondus sont de 90 % avec le Macroplastique® et de 81 % avec le Deflux® dans une série prospective récente [28].

Chirurgie

L'intervention chirurgicale consiste en une réfection d'un système antireflux efficace, habituellement par allongement du trajet sous-muqueux de l'uretère d'au moins quatre fois le diamètre de l'uretère réimplanté. Les interventions peuvent être menées soit par voie extravésicale, soit par voie endovésicale exclusive ou par voie mixte. Il existe deux types de plasties antireflux :

- suprahiatales, créant un nouvel orifice d'entrée urétéral dans la vessie au-dessus de l'ancien (Lich-Gregoir, Leadbetter-Politano, etc.) ;
- infrahiatales, en le respectant, conservant l'ancien orifice d'entrée pour ne travailler que sur le méat (Cohen, etc.).

La réimplantation urétérovésicale selon Cohen est une technique nécessitant un abord intravésical de l'uretère afin de réaliser un trajet sous-muqueux transversal au niveau du trigone. D'abord extravésical, l'intervention selon Lich-Gregoir est préférentiellement choisie en cas de RVU unilatéral. En cas de dilatation urétérale, il peut être nécessaire de réséquer la partie terminale de l'uretère, voire d'effectuer un modelage urétéral, plus ou moins sur vessie psoïque. Les interventions des plasties antireflux peuvent être marquées par des complications de trois types sur le long terme : reflux résiduel, sténoses, diverticules vésicaux.

Indications

La correction du reflux diminue le risque infectieux et les douleurs secondaires au reflux. Cependant, les résultats de l'IRSC ont montré qu'une prise en charge médicale avec surveillance rapprochée permettait d'obtenir des résultats similaires à une prise en charge chirurgicale d'emblée en cas de fonction rénale normale au diagnostic, en termes de cicatrices et de fonction rénales [29]. Les résultats d'un essai randomisé qui a concerné les RVU bilatéraux sévères avec néphropathie bilatérale n'ont pas montré non plus de bénéfice à la chirurgie en termes d'amélioration de la fonction rénale dans cette population [30]. Une étude suédoise récente a comparé la surveillance, l'antibioprophylaxie et les injections endoscopiques chez des enfants de 1 à 2 ans avec RVU avec dilatation (grade III-IV) et a montré un bénéfice chez les filles de l'antibioprophylaxie et des injections endoscopiques pour réduire la fréquence des infections urinaires et un bénéfice de

l'antibioprophylaxie pour réduire les cicatrices rénales. Chez les garçons, les thérapeutiques actives n'ont pas montré de bénéfice par rapport à la surveillance seule [31].

Le rôle de l'antibioprophylaxie n'est donc pas consensuel et son bénéfice en termes de diminution du risque d'infections urinaires et de cicatrices rénales n'a pas été montré dans toutes les séries randomisées [32].

Chez l'enfant et le nourrisson, l'indication chirurgicale est portée devant des anomalies scintigraphiques (cicatrices corticales) à 18 mois ou persistantes sur deux examens en faveur d'une détérioration de la fonction rénale ou encore devant des pyélonéphrites à répétition malgré une prophylaxie anti-infectieuse. Le RIR ne semble pas être une indication à lui seul d'intervention chirurgicale [21] ni un reflux de grade élevé ou persistant asymptomatique.

L'âge de l'intervention dépend de l'importance du reflux. Habituellement, seuls les reflux sévères de grade IV ou V sont opérés avant 2 ans. L'indication chirurgicale est également plus fréquente et plus précoce en cas d'uropathie associée, après traitement premier de l'obstacle urétérovésical ou pyélo-urétéral (urétérocèle, méga-uretère obstructif, uretère ectopique). En cas d'obstacle cervico-urétral mécanique, celui-ci doit être levé dans un premier temps avant d'envisager une réimplantation urétérovésicale sur une vessie de lutte.

Chez l'adulte, il existe une indication de prise en charge si le reflux est symptomatique. Sinon, la surveillance est clinique et biologique. Dans ce cas, c'est la fonctionnalité du rein qui décidera du choix du traitement. En cas de rein refluant non fonctionnel, on optera pour la néphrectomie. En cas de rein refluant mais fonctionnel, assurant plus de 15 à 20 % de la fonction rénale, il est justifié de corriger le reflux. Cette indication doit néanmoins être mesurée car la chirurgie du reflux chez l'adulte est plus délicate que chez l'enfant, et les résultats fonctionnels moins bons avec, en particulier, des risques de sténoses urétérovésicales accrues. La correction chirurgicale chez l'adulte peut se faire par voie ouverte ou par laparoscopie.

■ Duplications de la voie excrétrice urinaire supérieure

Le terme de duplication correspond au phénomène embryologique qui peut conduire à différentes possibilités de dédoublement de la voie excrétrice. On parle de pelvis rénal bifide s'il n'y a qu'un seul uretère. Lorsque les deux uretères se rejoignent en un seul avant d'atteindre la vessie, il s'agit d'une bifidité. Lorsque les deux uretères sont totalement séparés, on parle de duplication, chaque pyélon possède alors un uretère propre. L'anomalie peut être uni- ou bilatérale et on parle de système double pathogène lorsqu'une duplication conduit à une altération de la fonction du ou des reins.

Les pathologies affectant le pyélon inférieur sont les mêmes que celles qui sont susceptibles d'affecter un rein normal non dupliqué : il s'agit du RVU et du syndrome de la jonction pyélo-urétérale. Le pyélon supérieur, quant à lui, peut être affecté par des anomalies urétérales terminales potentiellement obstructives : l'urétérocèle et l'abouchement urétéral ectopique.

Bifidité

Description

La bifidité urétérale correspond à un phénomène de duplication partielle de la voie excrétrice. En cas de bifidité, les manifestations pathologiques sont rares. Seuls le RVU et le syndrome de la jonction pyélo-urétérale concernant le pôle inférieur sont proportionnellement plus fréquents qu'en cas d'uretère normal. Le RVU rencontré en cas de bifidité urétérale est de bon pronostic, avec un taux important de disparition spontanée (90 %) dans un délai d'un à cinq ans [33].

Une autre anomalie a également été décrite dans certains cas : il s'agit du RVU yo-yo ou RVU en selle (*saddle reflux*), qui correspond au reflux d'urines d'un bras de la bifidité à l'autre bras.

Diagnostic

Le diagnostic de bifidité urétérale est souvent fortuit sur une échographie en raison de la rareté des symptômes urinaires. En cas de RVU, celui-ci peut être responsable de signes urinaires à type de douleurs ou d'infections, mais sa mise en évidence peut être difficile. En cas de RVU en selle (*saddle reflux*), la scintigraphie au MAG-3 et l'uro-IRM peuvent permettre sa mise en évidence en montrant la diminution du traceur dans un pyélon et son augmentation dans l'autre [34].

Traitement

En l'absence de symptomatologie urinaire, le traitement doit être conservateur avec la possibilité d'une antibioprophylaxie en cas de RVU sévère, en raison de la résolution spontanée du RVU dans la majorité des cas. En cas de récidives d'infections urinaires malgré le traitement médical peut être discutée une intervention chirurgicale. En cas de RVU yo-yo symptomatique, elle consistera en une urétéropyélostomie avec transformation de la bifidité urétérale en une bifidité du pelvis rénal.

Duplication urétérale

Description

En cas de duplication complète, l'embryologie explique pourquoi l'uretère du pyélon supérieur se termine toujours plus bas que l'uretère du pyélon inférieur (loi de Weigert-Meyer). Dans de nombreux cas, la duplication urétérale est découverte fortuitement. Mais les manifestations pathologiques sont également fréquentes : l'uretère du pyélon inférieur qui s'abouche plus haut peut avoir un trajet sous-muqueux trop court et être donc le siège d'un RVU. Ce RVU dans le pyélon inférieur est l'anomalie la plus fréquemment associée à la duplication lorsque celle-ci est pathologique (60 %). Dans 80 à 95 % des cas, le RVU concerne le pyélon inférieur et, dans environ 15 à 20 %, les deux pyélons. Le reflux isolé dans le pyélon supérieur existe mais est exceptionnel (moins de 1 %) ; l'orifice est alors presque toujours près du col vésical.

Le RVU sur duplication est un RVU de grade plus élevé que dans une voie excrétrice simple (27 % de RVU de grades IV et V en cas de duplication contre 8 % dans une voie excrétrice simple) [35] ; d'ailleurs les altérations parenchymateuses sont également plus fréquentes, rendant plus souvent nécessaire la chirurgie qu'en cas de voie excrétrice simple [35]. Enfin, le RVU dans une duplication urétérale est associé dans 30 % des cas à un RVU dans la voie excrétrice controlatérale [36].

L'uretère du pyélon supérieur peut s'aboucher trop bas et être le siège de deux pathologies différentes : l'urétérocèle et l'abouchement urétéral ectopique.

Incidence

La duplication de la voie excrétrice concerne environ 0,8 % de la population. Elle est bilatérale dans 15 % des cas et affecte plus souvent le sexe féminin (sex-ratio 1,6:1). Il est à peu près certain que cette duplication dépend d'une transmission autosomique dominante à pénétrance variable.

Embryologie, physiologie et physiopathologie

Pronostic

Le pronostic rénal est surtout lié dans la duplication à l'obstruction du pyélon supérieur par une urétérocèle ou un uretère ectopique, avec un risque de dysplasie sévère du parenchyme rénal concerné.

L'association RVU–duplication de la voie excrétrice est souvent considérée comme synonyme d'indication chirurgicale. Cependant, la possibilité de disparition de ce type de RVU existe (10 à 20 % à deux ans) [35]. Ce taux de disparition est également fonction du grade du reflux et du sexe : les reflux de bas grade ont une bonne chance de disparaître à l'inverse des reflux de haut grade ; par ailleurs le sexe féminin semble être un facteur de mauvais pronostic [33].

Diagnostic

Les deux pathologies du pyélon supérieur que sont l'urétérocèle et l'abouchement ectopique sont généralement associées (84–94 %) à une dilatation de l'ensemble du pyélon supérieur qui peut être facilement détectée par l'échographie anténatale [33].



Le bilan précis d'un système double repose sur l'échographie, la cystographie rétrograde (à la recherche d'un RVU sur l'uretère du pyélon inférieur) et éventuellement l'endoscopie (à la recherche d'une urétérocèle).

L'uro-IRM a également une place importante et enfin la scintigraphie doit être réalisée afin d'évaluer la fonction rénale sus-jacente. La scintigraphie au DMSA permettra d'évaluer la fonction respective des deux pôles à la recherche d'une dysplasie du pôle supérieur en cas d'urétérocèle obstructive et d'une atteinte du pôle inférieur en cas de RVU sévère. L'uroscanner peut également aider en classifiant la duplication selon la morphologie des pyélons et des uretères, permettant une aide thérapeutique pour le choix du traitement chirurgical, sauf chez l'enfant [37].

Traitement

Les objectifs du traitement d'un système double pathogène sont la préservation de la fonction rénale, la disparition des infections, de l'obstruction et du reflux, ainsi que le maintien de la continence urinaire.

Concernant la prise en charge du pyélon inférieur et du RVU, les chances de disparition d'un RVU de bas grade dans une duplication sont suffisantes pour préconiser une surveillance sous antibioprophylaxie. En revanche, les chances de disparition d'un RVU de haut grade dans un pyélon inférieur, d'un RVU dans un pyélon supérieur, ou encore d'un RVU dans les deux pyélons sont faibles et doivent plutôt orienter vers un traitement chirurgical.

Le traitement chirurgical doit toujours comporter la désobstruction première d'une urétérocèle ou d'un uretère ectopique obstructif avant la prise en charge de l'uretère refluant. Le traitement doit s'efforcer d'être conservateur en corrigeant les anomalies d'abouchement par réimplantation et le reflux par injections sous-urétérales mais nécessite parfois une héminéphrectomie polaire supérieure ou inférieure lorsque le pyélon concerné n'a qu'une fonction très médiocre.

La réimplantation des deux uretères dans leur gaine commune, lorsqu'elle est possible, est le geste chirurgical de référence. L'anastomose urétéro-urétérale de l'uretère refluant dans l'uretère non refluant (urétéro-urétérostomie) peut également être proposée en cas de reflux bilatéral sur duplication et petite vessie.

Urétérocèle

Description

L'urétérocèle correspond à une dilatation pseudo-kystique de la portion distale de l'uretère dans son trajet sous-muqueux trigonal, dépourvu d'une musculature suffisante et qui se laisse ainsi distendre formant une lacune arrondie dans la vessie. Les deux plus fréquents types d'urétérocèle s'opposent point par point : l'urétérocèle ectopique, développée à la terminaison d'un uretère polaire supérieur de duplication urétérale, et l'urétérocèle orthotopique à la terminaison d'un uretère simplex.

Urétérocèle ectopique

Elle est le plus souvent unilatérale, de grande taille, obstructive et parfois associée (en étant probablement la cause) à une dysplasie et une inflammation chronique du pôle supérieur du rein homolatéral. Elle est ectopique en raison de sa position extratrigonale et souvent associée à un RVU polaire inférieur dans le cadre d'une duplication urétérale, et rarement à un RVU polaire supérieur. En raison de sa position ectopique au col vésical, elle peut également se prolaber dans l'urètre postérieur et conduire à un obstacle sous-vésical chronique voire s'aboucher de manière ectopique dans l'urètre.

Urétérocèle simple

Elle est le plus souvent bilatérale, de petite taille, habituellement développée à la terminaison d'un uretère non dupliqué, et en général peu obstructive. Du fait de sa petite taille, cette urétérocèle ne se prolabe pas dans l'urètre, avec une localisation intravésicale, mais peut être responsable de lithiase urinaire. Cette urétérocèle est habituellement orthotopique mais peut dans de rares cas être ectopique.

Incidence

L'urétérocèle ectopique représente 75 % des urétérocèles (10 % intravésical sur duplication avec faible retentissement, 63 % à développement extravésical sur duplication et 2 % avec abouchement ectopique et pyélon non fonctionnel), tandis que l'urétérocèle simplex représente 25 % des urétérocèles, le plus souvent intravésicale. L'urétérocèle simple est retrouvée le plus souvent chez l'adulte tandis que l'urétérocèle ectopique entrant dans le cadre d'une duplication urétérale se rencontre le plus souvent chez l'enfant (et chez la fille 4–7 fois plus fréquemment).



Mise au point

Différents types d'urétérocèles :
- urétérocèle ectopique d'un pyélon supérieur dans le cadre d'une duplication urétérale retrouvée surtout chez l'enfant, souvent de grande taille, unilatérale et obstructive, majoritairement extravésicale et pouvant se prolaber ;
- urétérocèle orthotopique sur uretère simplex, retrouvée surtout chez l'adulte, souvent de petite taille, bilatérale et non obstructive, intravésicale et rarement symptomatique.



Embryologie, physiologie et physiopathologie

Diagnostic

Urétérocèle ectopique

L'urétérocèle ectopique est le plus souvent diagnostiquée en anténatal par échographie devant la découverte d'un pôle supérieur dilaté et donc avant toute infection urinaire dans 40 à 60 % des cas. En dehors de la période prénatale, sa découverte peut se faire devant des infections, des douleurs ou encore lorsque l'urétérocèle se prolabe et se présente comme une masse entre les petites lèvres, issue de l'urètre, lisse, congestive et recouverte de muqueuse, responsable d'une possible dysurie.

En échographie (Fig. 1A, B), elle apparaît comme une volumineuse formation kystique, grossièrement sphérique, à contenu transsonique. Le parenchyme rénal doit également être analysé à la recherche d'une anomalie d'un pôle supérieur (dilatation) dans le cadre d'une duplication. La scintigraphie permet d'analyser la fonction du pôle supérieur en cas de dilatation échographique ou d'urétérocèle supérieure à un centimètre ; celle-ci doit également être recontrôlée après levée de l'obstacle par incision endoscopique ou dérivation urinaire haute.



L'uro-IRM est une excellente technique d'investigation des urétérocèles grâce à des coupes fines pondérées T2 dans les plans axial, sagittal et coronal. La cystographie fournit un aspect dynamique irremplaçable, conditionné par l'aspect plastique (déformable) de ces formations kystiques et recherche un reflux sur le pyélon inférieur voire supérieur.

Une évaluation endoscopique permet de repérer les rapports de l'urétérocèle avec le col vésical, l'urètre et le trigone, de rechercher d'autres orifices urétéraux, d'identifier l'orifice urétéral pathologique et de réaliser une incision endoscopique.

Urétérocèle simple

L'urétérocèle simple peut se présenter en échographie comme une dilatation complète du rein et de l'uretère. Sa distinction avec un méga-uretère obstructif ou un reflux sévère peut être difficile en prénatal.

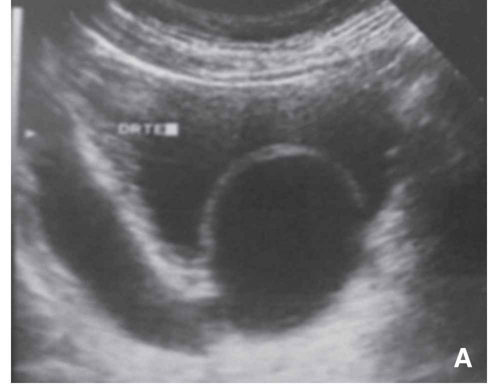




Figure 1. Urétérocèle double en échographie et urographie intraveineuse (A, B).

Traitement

Les objectifs sont de préserver la fonction rénale tout en maintenant la continence et en permettant la disparition des infections et de l'obstruction. Une antibioprophylaxie est nécessaire en cas d'urétérocèle obstructive. En période d'infection urinaire fébrile, une incision transurétrale de l'urétérocèle peut être réalisée en urgence en cas de non-réponse à un traitement antibiotique adapté. La levée de l'obstruction liée à une urétérocèle peut avoir pour conséquence d'entraîner un reflux iatrogène dans l'un ou les deux pôles du rein concerné.

Urétérocèle ectopique

Le traitement dépend de la fonction du rein sus-jacent. En cas de rein détruit avec pyélon supérieur peu fonctionnel (< 10 % de la fonction totale), une néphro-urétérectomie polaire supérieure peut être envisagée. Lorsque le pôle supérieur est sain, le traitement de l'urétérocèle repose sur l'incision endoscopique principalement lorsqu'elle est intravésicale mais également lorsqu'elle est extravésicale. Elle doit toujours être proposée en première intention en raison de sa faible morbidité et de sa capacité à décomprimer le pôle supérieur dilaté, facilitant ainsi un geste chirurgical secondaire qui ne nécessitera pas forcément d'excision. Si nécessaire, dans un second temps chez le grand enfant, on pourra proposer une urétéro-urétérostomie ou l'excision de l'uretérocèle extravésicale et une réimplantation [37].

Un traitement conservateur par surveillance peut également se discuter en cas d'urétérocèle non obstructive avec RVU non sévère.

Urétérocèle simple

La prise en charge de l'urétérocèle simplex intravésicale non obstructive de l'adulte repose sur un contrôle endoscopique annuel. En cas d'obstruction, un traitement par incision endoscopique transurétral semble suffisant.

Abouchement urétéral ectopique

Description

L'abouchement ectopique est la seconde pathologie qui peut concerner l'uretère du pyélon supérieur avec l'urétérocèle dans le cadre des duplications urétérales. Tout comme l'urétérocèle, l'abouchement ectopique peut également concerner un uretère simple non dupliqué.

Par définition, il s'agit d'un uretère qui ne s'abouche pas au niveau du trigone vésical : chez la fille, il peut s'agir d'un abouchement sous le col vésical avec tableau d'incontinence urinaire (urètre distal, vagin, vestibule rectum, etc.) et qui peut également être associé à un kyste du canal de Gartner, reliquat du canal de Wolff. Chez le garçon, l'uretère ectopique s'abouche dans le système urogénital au-dessus du sphincter externe et du périnée et habituellement dans les structures wolffiennes que sont les canaux déférents, les vésicules séminales, les canaux éjaculateurs voire l'urètre postérieur sus-montanal. Le tableau révélateur n'est alors pas celui d'une incontinence mais d'infection ou de douleurs des organes concernés (orchiépididymites).

Incidence

L'abouchement ectopique urétéral concerne, dans 80 % des cas, un uretère dupliqué et, dans ce cas, il s'agit de l'uretère du pyélon supérieur. Dans 20 % des cas, l'ectopie concerne un uretère simple qu'elle soit unilatérale ou bilatérale.

L'abouchement ectopique urétéral peut être associé à certaines malformations que sont les malformations rénales homolatérales en cas d'uretère simple (ectopie, rein en fer à cheval) ou controlatérales (duplication urétérale), les anomalies épididymo-testiculaires, les malformations anovagino-utérines (duplications vaginales, hémivagin, utérus bicorne, etc.) et anorectales, ainsi que l'atrésie de l'œsophage.



Embryologie, physiologie et physiopathologie

Diagnostic

La découverte d'un abouchement ectopique urétéral peut se faire en anténatal devant une dilatation pyélocalicielle ou un rein unique par involution controlatérale. Sa présentation échographique peut être proche de celle de l'urétérocèle avec un pôle supérieur dilaté et un uretère tortueux.

Le plus souvent, il est découvert chez une fille avec une incontinence urinaire. Chez le garçon, il s'agit plutôt d'infections urinaires et éventuellement d'épididymites par reflux chronique. Devant une orchiépididymite du nourrisson, il faut savoir rechercher une anomalie de l'abouchement des uretères par échographie et cystographie. Chez l'adulte, il peut également s'agir de constipation, de malaises lors de l'éjaculation, voire de stérilité.

En cas d'infections urinaires, l'examen cytobactériologique des urines peut rester négatif en culture puisque l'uretère ectopique infecté se draine hors de la vessie. L'infection urinaire en cas d'uretère ectopique est en faveur d'une obstruction au niveau de l'abouchement urétéral.

Le diagnostic d'abouchement urétéral ectopique peut se faire grâce à l'échographie, l'IRM et la cystographie. L'échographie ou l'IRM peuvent retrouver une petite vessie en cas d'abouchement ectopique bilatéral et rarement un uretère ectopique large peut se présenter comme une structure intravésicale dénommée pseudo-urétérocèle [38].

Traitement

Le traitement dépend de la fonction du rein sus-jacent. Lorsque la fonction rénale est altérée avec une symptomatologie de type infections urinaires répétées, le traitement sera radical par une néphrectomie totale ou polaire supérieure, voire une embolisation du rénicule concerné. Lorsque la fonction rénale est normale, on peut opter pour une dérivation temporaire par néphrostomie dans un premier temps puis une réimplantation ou une urétéro-urétérostomie.

En cas d'infection urinaire fébrile ne répondant pas à un traitement antibiotique adapté, on peut procéder à un drainage d'amont de l'uretère ectopique par néphrostomie ou urétérostomie chirurgicale terminale.

■ Méga-uretère

Description

Le méga-uretère désigne une dilatation de l'uretère supérieure à sept millimètres, éventuellement associée à une dilatation du bassinet et des calices sus-jacents [39]. En dehors des dilatations urétérales sur obstacle, le méga-uretère primitif obstructif, avec aspect en « radicelle » est dû à un obstacle congénital à la jonction urétérovésicale. Rarement, il peut associer obstruction et reflux, on parle alors de méga-uretère obstructif et refluant.



Embryologie, physiologie et physiopathologie

Pronostic

Le méga-uretère est caractérisé par une tendance à l'amélioration spontanée (80 %) beaucoup plus nette qu'en cas d'anomalie de la jonction pyélo-urétérale. La surveillance échographique est la règle. En effet, une détérioration de la fonction rénale est très rare.

Le taux de détérioration fonctionnelle ou d'apparition de complications (infection urinaire ou lithiase) en cas de surveillance est de l'ordre de 20 à 30 % [40–42]. Certains auteurs retrouvent seulement 17 % d'interventions secondaires sur des méga-uretères dépistés chez le nouveau-né [43].

Diagnostic

Lorsqu'il est suspecté en anténatal, son diagnostic est établi lorsque l'échographie montre une dilatation urétéropyélocalicielle, confirmée par l'échographie postnatale. Dans ce cas, la cystographie dans les premiers mois permet de porter un diagnostic précis et d'éliminer un RVU sévère. La scintigraphie est également réalisée précocement, afin d'évaluer la fonction rénale différentielle, et le degré de l'obstacle. Comme dans le cas des anomalies de la jonction pyélo-urétérale, aucun critère n'est susceptible isolément de déterminer le caractère obstructif ou non de la dilatation.



Plus tard, le méga-uretère peut se révéler par une infection urinaire mais c'est plus souvent une découverte échographique d'une forme souvent asymptomatique. Chez l'adulte, l'uroscanner ou l'uro-IRM confirment cette dilatation, l'absence de calcul obstructif et objectivent l'importance du retentissement en amont : retard d'excrétion, stase dans les cavités rénales dilatées. La cystographie rétrograde est indispensable à la recherche d'un RVU associé (s'il existe on parle de méga-uretère refluant) ou d'une pathologie sous-jacente en cas de méga-uretère bilatéral.

Traitement

Il existe une indication d'antibioprophylaxie chez le nouveau-né et le nourrisson dans le méga-uretère primitif obstructif. La plupart des méga-uretères régresseront spontanément, et la surveillance échographique est donc le plus souvent suffisante. Les méga-uretères pour lesquels une amélioration est observée au cours du suivi sans résolution complète doivent avoir une réévaluation échographique au moment de la puberté, car certaines hydronéphroses peuvent s'aggraver à cette période-là tout en restant asymptomatiques [44].

En cas d'infection urinaire fébrile, considérée sur obstacle en raison du caractère primitif obstructif, on peut proposer un drainage des urines par voie interne (endoprothèse urétérale) ou externe (néphrostomie).

Les indications opératoires sont posées en fonction de l'évolution qui confirmera le caractère obstructif ou non, jugé sur des critères cliniques : symptomatologie, infections urinaires, critères échographiques et fonctionnels. Ce n'est qu'en cas d'obstacle persistant ou s'aggravant malgré une antibioprophylaxie adéquate, d'infection récidivante de type pyélonéphrite ou pyurie urétérale, de lithiase urinaire d'amont ou d'aggravation de la fonction rénale que la cure chirurgicale sera décidée. Il pourra s'agir d'une dilatation endoscopique, d'une endoprothèse urétérale, du remodelage de la partie terminale de l'uretère [45] (par plicature intérieure pour les uretères modérément dilatés ou plicature extérieure voire résection dans les autres cas), voire d'une résection du bas uretère et de la jonction urétérovésicale obstructive associée à une réimplantation urétérovésicale selon un dispositif antireflux [46, 47].

La cure de méga-uretère en période néonatale est grevée d'un pourcentage non négligeable de complications, en raison de la maturation incomplète de la vessie, ce qui est un argument de plus pour la surveillance [48, 49]. Ainsi, on préfère éviter d'opérer les enfants pendant la première année de vie et l'intervention sera plutôt réalisée entre 2 et 6 ans. Une dérivation externe des urines par urétérostomie, pyélostomie ou encore une dérivation interne (par dilatation de la jonction urétérovésicale puis pose de JJ) peuvent ainsi être proposées chez l'enfant dans certains cas de méga-uretère avec uretère dilaté de manière majeure, dans l'attente de la maturation vésicale et d'une réimplantation à 15 à 18 mois [50].

Les résultats de la chirurgie du méga-uretère sont meilleurs en cas de méga-uretère obstructif (93 %) plutôt que refluant (83 %),

> ### *Points essentiels*
>
> • Les malformations congénitales de l'uretère correspondent à plusieurs entités très différentes, de présentation et de pronostic hétérogènes chez l'enfant et chez l'adulte. Les examens diagnostiques et les possibilités thérapeutiques sont larges mais les études au long terme sont peu nombreuses.
>
> • Le reflux vésico-urétéral primitif (RVUP) est l'uropathie malformative la plus fréquente.
>
> • Le reflux néonatal est sévère, de haut grade avec des lésions rénales et concerne le plus souvent le garçon tandis que le reflux de l'enfance ou de l'adolescence est de faible grade, concerne la fille et est souvent associé à des troubles fonctionnels mictionnels. La cystographie permet le diagnostic et la classification du RVU en cinq grades.
>
> • La duplication urétérale complète est associée à une pathologie spécifique à chaque pyélon. L'uretère du pyélon inférieur peut être refluant tandis que l'uretère du pyélon supérieur peut présenter une urétérocèle et/ou un abouchement ectopique.
>
> • L'abouchement urétéral ectopique se manifeste par une incontinence chez la fille et par des infections urogénitales chez le garçon.
>
> • La bifidité urétérale correspond à une duplication partielle de la voie excrétrice, le plus souvent sans retentissement.
>
> • Le méga-uretère primitif est souvent de découverte fortuite en dehors des formes sévères néonatales et le plus souvent de régression spontanée.

et d'autant meilleurs que la vessie est saine (91 % versus 81 %) [45]. Ces résultats sont souvent supérieurs à 90 % chez l'enfant mais inférieurs à 80 % chez l'adulte. Ainsi, il faut savoir être interventionniste chez l'enfant et plus circonspect chez l'adulte.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

■ Références

[1] Sillén U, Brandström P, Jodal U, Holmdahl G, Sandin A, Sjöberg I, et al. The Swedish reflux trial in children: v. Bladder dysfunction. *J Urol* 2010;**184**:298–304.
[2] Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol* 1998;**81**:461–7.
[3] Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 1982;**127**:747–8.
[4] Hunziker M, Puri P. Familial vesicoureteral reflux and reflux related morbidity in relatives of index patients with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2012;**188**:1463–6.
[5] Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997;**80**:319–27.
[6] Zerin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993;**187**:157–60.
[7] Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, Caccamo ML, Castellani MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 1994;**124**:726–30.
[8] Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL. Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *Br Med J* 1970;**1**:460–3.
[9] Bailey RR. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. *Kidney Int* 1993;**42**:S80–5.
[10] Smellie JM, Jodal U, Lax H, Möbius TT, Hirche H, Olbing H. Writing Committee, International Reflux Study in Children (European Branch). Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001;**139**:656–63.
[11] Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL. Follow-up of vesico-ureteric reflux in the newborn. *Kidney Int* 1975;**4**:S59–64.
[12] Bouachrine H, Lemelle JL, Didier F, Schmitt M. A follow-up study of pre-natally detected primary vesico-ureteric reflux: a review of 61 patients. *Br J Urol* 1996;**78**:936–9.
[13] Godley ML, Desai D, Yeung CK, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. The relationship between early renal status, and the resolution of vesico-ureteric reflux and bladder function at 16 months. *BJU Int* 2001;**87**:457–62.
[14] Viville C. Primary vesico-renal reflux in adults. Observations apropos of 19 cases. *J Urol Nephrol* 1977;**83**:481–6.
[15] Chapple CR, Christmas TJ, Turner-Warwick RT. Vesicoureteric reflux in the adult male. *Br J Urol* 1990;**65**:144–7.
[16] Erichsen C, Genster HG. Vesico-ureteral reflux in non-paediatric patients. *Scand J Urol Nephrol* 1980;**14**:233–8.
[17] Anderson NG, Abbott GD, Mogridge N, Allan RB, Maling TM, Wells JE. Vesicoureteric reflux in the newborn: relationship to fetal renal pelvic diameter. *Pediatr Nephrol* 1997;**11**:610–6.
[18] Abdulnour HA, Williams JL, Kairalla JA, Garin EH. Does hydronephrosis predict the presence of severe vesicoureteral reflux. *Eur J Pediatr* 2012;**171**:1605–10.
[19] Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;**15**:105–9.
[20] Rose JS, Glassberg KI, Waterhouse K. Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring. *J Urol* 1975;**113**:400–3.
[21] Boubnova J, Sergent-Alaoui A, Deschênes G, Audry G. Evolution and prognosis value of intrarenal reflux. *J Pediatr Urol* 2011;**7**:638–43.
[22] Noe HN, Wyatt RJ, Peeden Jr JN, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992;**148**:1869–71.
[23] Kavanagh EC, Ryan S, Awan A, McCourbrey S, O'Connor R, Donoghue V. Can MRI replace DMSA in the detection of renal parenchymal defects in children with urinary tract infections? *Pediatr Radiol* 2005;**35**:275–81.
[24] Hitzel A, Liard A, Véra P, Manrique A, Ménard J-F, Dacher J-N. Color and power Doppler sonography versus DMSA scintigraphy in acute pyelonephritis and in prediction of renal scarring. *J Nucl Med* 2002;**43**:27–32.
[25] Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004;**172**:1071–3.
[26] Craig JC, Knight JF, Sureshkumar P, Mantz E, Roy LP. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *J Pediatr* 1996;**128**:23–7.
[27] Holmdahl G, Brandström P, Läckgren G, Sillén U, Stokland E, Jodal U, et al. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J Urol* 2010;**184**:280–5.
[28] Moore K, Bolduc S. Prospective study of polydimethylsiloxane vs hyaluronic acid injection for treatment of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2014;**192**:1794–800.
[29] Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006;**21**:785–92.
[30] Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1329–33.
[31] Brandström P, Jodal U, Sillén U, Hansson S. The Swedish reflux trial: review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2011;**7**:594–600.
[32] Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;**117**:626–32.
[33] Ubetagoyena Arrieta M, Sarasqueta Eizaguirre C, Arruebarrena Lizarraga D, Areses Trapote R. Urinary tract duplication. *An Pediatr (Barc)* 2012;**77**:261–6.
[34] Chu WC, Chan K-W, Metreweli C. Scintigraphic detection of "yo-yo" phenomenon in incomplete ureteric duplication. *Pediatr Radiol* 2003;**33**:59–61.
[35] Peppas DS, Skoog SJ, Canning DA, Belman AB. Nonsurgical management of primary vesicoureteral reflux in complete ureteral duplication: is it justified? *J Urol* 1991;**146**:1594–5.
[36] Fehri M, Melin Y, Cendron J. Pyelo-ureteral duplication and vesicoureteral reflux. *Ann Urol* 1984;**18**:103–12.
[37] Upadhyay J, Bolduc S, Braga L, Farhat W, Bägli DJ, McLorie GA, et al. Impact of prenatal diagnosis on the morbidity associated with ureterocele management. *J Urol* 2002;**167**:2560–5.
[38] Sumfest JM, Burns MW, Mitchell ME. Pseudoureterocele: potential for misdiagnosis of an ectopic ureter as a ureterocele. *Br J Urol* 1995;**75**:401–5.
[39] Cussen LJ. The morphology of congenital dilatation of the ureter: intrinsic ureteral lesions. *Aust N Z J Surg* 1971;**41**:185–94.
[40] Oliveira EA, Diniz JS, Rabelo EA, Silva JM, Pereira AK, Filgueiras MT, et al. Primary megaureter detected by prenatal ultrasonography: conservative management and prolonged follow-up. *Int Urol Nephrol* 2000;**32**:13–8.
[41] Baskin LS, Zderic SA, Snyder HM, Duckett JW. Primary dilated megaureter: long-term follow-up. *J Urol* 1994;**152**:618–21.
[42] Rickwood AM, Jee LD, Williams MP, Anderson PA. Natural history of obstructed and pseudo-obstructed megaureters detected by prenatal ultrasonography. *Br J Urol* 1992;**70**:322–5.
[43] Liu HY, Dhillon HK, Yeung CK, Diamond DA, Duffy PG, Ransley PG. Clinical outcome and management of prenatally diagnosed primary megaureters. *J Urol* 1994;**152**:614–7.
[44] Shukla AR, Cooper J, Patel RP, Carr MC, Canning DA, Zderic SA, et al. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended follow-up. *J Urol* 2005;**173**:1353–6.
[45] Hendren WH. Operative repair of megaureter in children. *J Urol* 1969;**101**:491–507.
[46] Cozzi F, Madonna L, Maggi E, Piacenti S, Bonanni M, Roggini M, et al. Management of primary megaureter in infancy. *J Pediatr Surg* 1993;**28**:1031–3.
[47] Arena F, Baldari S, Proietto F, Centorrino A, Scalfari G, Romeo G. Conservative treatment in primary neonatal megaureter. *Eur J Pediatr Surg* 1998;**8**:347–51.

[48] Peters CA, Mandell J, Lebowitz RL, Colodny AH, Bauer SB, Hendren WH, et al. Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment. *J Urol* 1989;**142**:641–5 [discussion 667-8].

[49] Greenfield SP, Griswold JJ, Wan J. Ureteral reimplantation in infants. *J Urol* 1993;**150**:1460–2.

[50] Kitchens DM, DeFoor W, Minevich E, Reddy P, Polsky E, McGregor A, et al. End cutaneous ureterostomy for the management of severe hydronephrosis. *J Urol* 2007;**177**:1501–4.

C. Dariane.
E. Chartier-Kastler.
M. Rouprêt (morgan.roupret@psl.aphp.fr).
Service d'urologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP–HP, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dariane C, Chartier-Kastler E, Rouprêt M. Malformations congénitales de l'uretère chez l'adulte. EMC - Urologie 2015;8(3):1-10 [Article 18-163-A-10].

II - Surrénales



Tumeurs de la surrénale

R. Libé, J. Bertherat

Les tumeurs de la surrénale se distinguent en fonction de leur sécrétion de stéroïdes, leur siège uni- ou bilatéral et leur potentiel évolutif, en particulier pour les tumeurs malignes. Sur ces grandes propriétés peuvent se différencier des classes de tumeurs présentant des caractéristiques propres d'imagerie, biologie hormonale, histologie. Ces tumeurs vont tout d'abord être différenciées en fonction de la zone dont elles sont issues : phéochromocytomes pour les tumeurs développées à partir de la médulla, et tumeurs de la corticosurrénale pour celles issues du cortex surrénal. Pour les tumeurs de la corticosurrénale peuvent schématiquement être distinguées : les tumeurs unilatérales (bénignes : adénome, et malignes : corticosurrénalome), les tumeurs bilatérales (hyperplasie macronodulaire bilatérale primitive des surrénales et dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales). Pour les adénomes sont distingués les adénomes cortisoliques, les adénomes de Conn et les adénomes non sécrétants. Entre adénomes cortisoliques et non sécrétants existe un continuum de nombreuses tumeurs dont la sécrétion de cortisol est encore modeste mais déjà autonome, et dont l'impact clinique est discuté. Les progrès dans l'imagerie, le développement d'une analyse hormonale et histologique rigoureuse de ces tumeurs permettent de mieux les diagnostiquer, les classer et d'en apprécier le risque hormonal et tumoral. C'est en fonction de ces données que sont prises les décisions thérapeutiques suivant les situations : chirurgie, traitement médical ou surveillance.

Mots-clés : Syndrome de Cushing ; Hyperaldostéronisme ; Phéochromocytome ; Adénome de Conn ; Incidentalome ; Adénome surrénalien ; Corticosurrénalome ; Hyperplasie macronodulaire des surrénales

Plan

Introduction

Les tumeurs de la corticosurrénale peuvent se présenter sous des formes très variables selon leur taille, leur nature sécrétoire, leur potentiel évolutif malin ou non et leur siège uni- ou bilatéral. L'étude des incidentalomes ou la recherche d'un hyperaldostéronisme chez les sujets hypertendus démontrent la fréquence de ces tumeurs. La prévalence des incidentalomes de la loge surrénalienne peut atteindre 7 % de la population générale dans certaines tranches d'âge [1, 2]. Il s'agit le plus souvent d'un adénome bénin de la corticosurrénale non hypersécrétant.

Ces tumeurs vont tout d'abord être différenciées en fonction de la zone dont elles sont issues : phéochromocytomes pour les tumeurs développées à partir de la médulla et tumeurs de la corticosurrénale pour celles issues du cortex surrénal. Pour les tumeurs de la corticosurrénale peuvent schématiquement être distinguées : les tumeurs unilatérales (bénignes : adénome, et malignes : corticosurrénalome) des tumeurs bilatérales (hyperplasie macronodulaire bilatérale primitive des surrénales [HMBPS] et dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales [PPNAD]). Pour les adénomes seront distingués les adénomes cortisoliques, les adénomes de Conn et les adénomes non sécrétants. Entre adénomes cortisoliques et non sécrétants existe un continuum de nombreuses tumeurs dont la sécrétion de cortisol est encore modeste mais déjà autonome et dont l'impact clinique est difficile à établir.

La prise en charge de ces tumeurs dépend de leur nature, leur potentiel évolutif et doit bien sûr tenir compte aussi du terrain. L'évaluation initiale pour établir le diagnostic est donc une étape essentielle de la prise en charge. Elle est faite sur l'étude des données cliniques, d'imagerie et les explorations hormonales. Le plus souvent ces explorations ont pour objectif de rechercher une hypersécrétion de stéroïdes ou catécholamines, d'évaluer le potentiel de malignité de ces tumeurs, l'éventuelle extension dans le cadre des rares tumeurs malignes primitives de la surrénale.

Volume 9 > n° 1 > janvier 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)60347-8

Les tumeurs sécrétantes relèvent le plus souvent d'un traitement chirurgical. Les tumeurs malignes ou suspectes de malignité sont aussi traitées par une chirurgie visant à l'exérèse complète, sauf en cas de tumeur avancée. Les tumeurs bénignes non hypersécrétantes relèvent le plus souvent d'une simple surveillance, sauf en cas de doute diagnostique.

Dans cet article dédié aux tumeurs de la surrénale sont abordés successivement les différentes tumeurs de la corticosurrénale, puis le phéochromocytome. Pour chaque entité tumorale sont détaillés, après sa description générale, les éléments du diagnostic clinique, biologique et d'imagerie, puis la prise en charge ; ensuite la conduite à tenir face à un incidentalome de la loge surrénalienne, qui découle de la connaissance de ces différentes tumeurs et représente un problème courant, est décrite.

■ Tumeurs de la corticosurrénale

Les tumeurs unilatérales sont de loin les plus fréquentes. Elles sont classées schématiquement en deux groupes : adénomes bénins et tumeurs malignes ou corticosurrénalome. Les adénomes bénins peuvent être séparés entre adénome cortisolique et adénome de Conn.

Adénome surrénalien cortisolique et non sécrétant

Épidémiologie

L'adénome bénin non sécrétant est fréquent. Sa prévalence exacte est difficile à établir, mais peut être appréciée à partir de l'étude des incidentalomes de la loge surrénalienne. En effet, suivant les séries et les tranches d'âge étudiées, la prévalence de l'incidentalome de la loge surrénalienne varie entre 1 et 7 %. La plupart de ces incidentalomes sont des adénomes bénins non sécrétants, ne nécessitant le plus souvent qu'une simple surveillance. L'adénome sécrétant du cortisol et responsable d'un syndrome de Cushing clinique franc est rare, son incidence étant estimée entre 0,6 et deux cas par million et par an. La classification utile pour des raisons de prise en charge des patients entre adénomes sécrétants (pour lesquels un traitement est nécessaire) et non sécrétants (pour lesquels en l'absence de doute sur la nature bénigne il n'est proposé le plus souvent qu'une surveillance) est cependant délicate. Il existe sans doute un continuum et un nombre non négligeable d'adénomes mis en évidence chez des patients n'ayant pas un tableau clinique franc d'hypercortisolisme présentent des anomalies biologiques en faveur d'une discrète autonomie de la sécrétion de cortisol (adénome responsable d'un « hypercortisolisme infraclinique »).

Physiopathologie

Les mécanismes de la tumorigenèse corticosurrénalienne sont encore mal connus, cependant des progrès importants ont été faits ces dernières années sur la génétique moléculaire de ces tumeurs, en particulier par les approches de génomiques. Il a été établi qu'une proportion importante d'adénomes est d'origine monoclonale, suggérant l'existence d'anomalies génétiques dans leur développement. Les études systématiques des remaniements chromosomiques par hybridation génomique comparative (CGH) ou par étude de polymorphismes génétiques par microsatellites montrent que des altérations chromosomiques sont fréquentes dans les cancers du cortex surrénalien mais peuvent aussi survenir, bien que moins souvent, dans les adénomes surrénaliens. Les anomalies génétiques clairement identifiées dans les adénomes surrénaliens sont encore peu nombreuses [3]. Leur mise en évidence a souvent été initiée par l'étude des syndromes de prédisposition génétique aux tumeurs de la corticosurrénale. Ainsi des mutations somatiques (présentes uniquement dans le tissu tumoral) ont pu être observées sur le gène 1 du complexe de Carney (PRKAR1A) dans les adénomes surrénaliens sécrétants. De même des mutations de la β-caténine, élément clé de la voie *adenomatous polyposis coli* (APC) impliquée dans la polypose colique familiale, sont observées dans les adénomes de la corticosurrénale, avant tout non sécrétants. Des mutations activatrices de *GNAS* (sous-unité alpha de la protéine G, mutée dans le syndrome de McCune-Albright) ont été observées dans de rares adénomes sécrétants. Enfin récemment ont été mises en évidence, par séquençage de l'exome par les méthodes de séquençage nouvelle génération à haut débit, des mutations activatrices de la sous-unité catalytique de la PKA (PRKACA) [4, 5]. Des mutations sur différentes sous-unités (PRKAR1A et PRKACA) de l'enzyme clé de la voie de signalisation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) peuvent donc s'observer dans les adénomes cortisoliques. Ces mutations conduisent à une activation de la voie de signalisation, mimant en quelque sorte une stimulation par l'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH).

Tableau 1.
Signes cliniques d'hypercortisolisme.

Obésité ou prise de poids : 95 %
Surcharge faciotronculaire : 90 % [a]
Bouffissure du visage, bosse de bison : 90 % [a]
Diminution de la libido : 90 %
Peau fine, fragile : 85 % [a]
Cycles irréguliers : 80 %
Hypertension artérielle : 75 %
Hirsutisme : 75 %
Dépression, troubles psychiques : 70 %
Écchymoses : 65 % [a]
Intolérance au glucose : 60 %
Faiblesse musculaire, amyotrophie : 60 % [a]
Ostéopénie, ostéoporose ou fracture : 50 %
Lithiase urinaire : 50 %

[a] Symptômes plus spécifiques [7].

Manifestations cliniques

L'adénome étant une tumeur bénigne de petite taille n'entraîne pas de symptôme tumoral. Les modes de découverte sont donc soit un syndrome de Cushing pour l'adénome sécrétant du cortisol, soit fortuit (incidentalome) sur un examen d'imagerie pour l'adénome non ou peu sécrétant. La symptomatologie clinique est donc dominée par les signes d'hypercatabolisme et les modifications morphologiques, cardiovasculaires et métaboliques induites par l'hypercortisolisme. Les signes d'hyperandrogénie sont en règle absents (à la différence des tumeurs malignes). L'adénome sécrétant responsable d'un syndrome de Cushing s'observe avant tout chez la femme. Cette prédominance féminine n'est en revanche pas observée pour les adénomes non sécrétants découverts en général de façon fortuite (incidentalomes).

Le syndrome de Cushing comporte de nombreuses manifestations cliniques dont peu prises séparément sont très spécifiques. La présentation typique est l'association d'une répartition faciotronculaire de la masse grasse avec bosse de bison et érythrose faciale associée à des signes d'hypercatabolisme (peau fine et fragile, ecchymoses faciles, vergetures larges et pourpres, amyotrophie proximale, ostéoporose). D'autres symptômes non spécifiques comme l'obésité, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les troubles de l'humeur peuvent aussi conduire au diagnostic (Tableau 1). Des travaux ont mis en évidence une prévalence relativement élevée (2 à 5 %) de syndromes de Cushing paucisymptomatiques dans des populations de patients particulières, notamment les sujets diabétiques. Il faut rechercher un syndrome de Cushing au moins cliniquement ou avec des explorations biologiques de dépistage devant un diabète de type 2 entrant dans le cadre d'un syndrome plurimétabolique ou déséquilibré sans cause évidente, une hypertension artérielle du sujet jeune ou résistante, un tableau psychiatrique atypique ou résistant aux antidépresseurs usuels, une ostéoporose sans cause évidente chez le sujet jeune [6]. La précocité du diagnostic d'un syndrome de Cushing est déterminante, l'évolution spontanée étant marquée par une surmortalité et une morbidité importante (notamment complications cardiovasculaires, infectieuses, psychiatriques, ostéoporose, petite taille chez l'enfant, etc.).

Explorations hormonales

L'adénome bénin responsable d'un syndrome de Cushing entraîne un hypercortisolisme ACTH-indépendant. Biologiquement, l'adénome bénin entraîne une hypersécrétion isolée de cortisol. Les taux d'androgènes sont normaux ou bas. En particulier les taux de sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA) sont bas à la différence des syndromes de Cushing ACTH-dépendants (maladie de Cushing hypophysaire par exemple). Il n'y a pas d'hyperaldostéronisme primaire associé. La cosécrétion de cortisol et d'androgènes ou de minéralocorticoïdes par une tumeur de la surrénale est un élément évocateur d'une tumeur maligne.

Les examens conseillés en première intention pour explorer une suspicion de syndrome de Cushing sont l'un et/ou l'autre des trois examens suivants : mesure de la cortisolurie des 24 heures (cortisol libre urinaire [CLU]) avec créatininurie, freinage minute à la dexaméthasone (prise de Dectancyl® 1 mg à 24 h et dosage du cortisol plasmatique à 8 h le lendemain matin), mesure du cortisol salivaire nocturne (classiquement à minuit : le dosage salivaire à minuit représente l'avantage par rapport au cortisol plasmatique de pouvoir être réalisé sans hospitalisation, mais actuellement demande d'envoyer le prélèvement dans un laboratoire spécialisé) [7].

Dans l'adénome surrénalien sécrétant du cortisol, typiquement, le rythme nycthéméral du cortisol plasmatique et/ou salivaire est aboli alors que le taux d'ACTH circulant est effondré (en règle inférieur à 5 pg/ml). La cortisolurie des 24 heures est élevée. Lorsque l'hypercortisolisme n'est pas majeur, l'ACTH peut être limite (entre 5 et 15 pg/ml), et l'absence de réponse à la stimulation par la *corticotropin-releasing hormone* (CRH) permet alors d'affirmer le caractère autonome (ACTH-indépendant et donc d'origine surrénalienne) du syndrome de Cushing. Le test de freinage minute à la dexaméthasone (1 mg de dexaméthasone à minuit, prélèvement pour dosage de cortisol à 8 h) est négatif (baisse insuffisante du cortisol qui reste supérieur à 18 ng/ml), de même que le test de freinage faible (2 mg de dexaméthasone pendant 48 h et recueil de la cortisolurie des 24 h). Si la rénine circulante ou l'activité rénine plasmatique peuvent être basses (en réponse à l'inflation hydrosodée secondaire à l'hypercortisolisme), l'aldostérone n'est pas élevée (cf. adénome de Conn).

La situation biologique est en revanche beaucoup moins tranchée dans les adénomes surrénaliens prétoxiques. L'évaluation fine des incidentalomes surrénaliens permet actuellement de révéler plus souvent que rapporté par le passé des signes d'autonomie de la sécrétion cortisolique. Les patients présentant ces adénomes n'ont pas le plus souvent de franc tableau de syndrome de Cushing. Ils présentent en revanche souvent des manifestations non spécifiques : diabète, surpoids (mais de répartition non typiquement faciotronculaire), hypertension artérielle, etc. Les signes d'hypercatabolisme sont absents. Il s'agit en général d'adénomes ayant déjà une certaine taille (3 à 4 cm de diamètre). La cortisolurie des 24 heures est encore normale, les perturbations du rythme nycthéméral du cortisol sont parfois modestes et l'ACTH non complètement effondrée. Le freinage minute est cependant le plus souvent déjà pathologique.

Imagerie

Le scanner est l'examen le plus souvent utilisé pour évaluer les tumeurs de la corticosurrénale. Il doit être pratiqué selon un protocole précis comportant des coupes multiples, millimétriques, centrées sur les loges surrénaliennes avant et après injection de produit de contraste. L'adénome surrénalien est une lésion régulière et homogène habituellement arrondie, le plus souvent de 2 à 4 cm de plus grand diamètre. La taille d'un adénome bénin dépasse rarement 4 à 5 cm. La mesure de densité réalisée sur une surface représentant au moins deux tiers de la lésion apporte des arguments importants pour le diagnostic de lésion bénigne. Typiquement, la densité sur le scanner avant injection est inférieure à 10 UH pour un adénome bénin, ce qui traduit la richesse en lipides de la tumeur. Il s'agit d'un signe très spécifique mais peu sensible. Lorsque la densité spontanée est supérieure à 10 UH, l'étude de sa cinétique après injection de produit de contraste peut être utile, objectivant dans l'adénome une baisse de plus de 50 % du signal entre la phase précoce (en fin d'injection) et tardive [8] (Fig. 1).

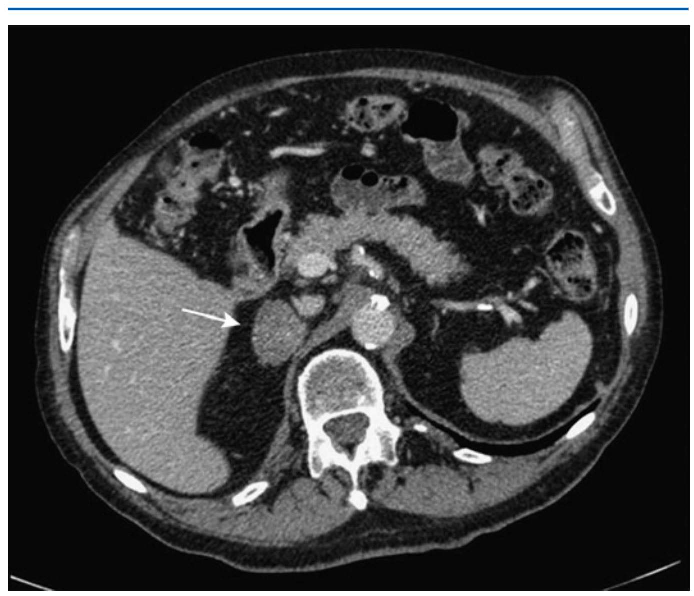


Figure 1. Adénome surrénalien : aspect en tomodensitométrie. Lésion surrénalienne droite (flèche) de 3,5 cm avec une densité spontanée à 8 UH, prenant le produit de contraste (densité à 50 UH), avec lavage supérieur à 50 % après dix minutes, compatible avec un adénome surrénalien.

L'analyse de la surrénale controlatérale est importante pour éliminer la possibilité d'une atteinte surrénalienne bilatérale (classiquement observée dans le cadre d'une hyperplasie macronodulaire bilatérale primitive des surrénales, de façon exceptionnelle sous la forme d'adénome surrénalien bilatéral). Habituellement chez un patient présentant un syndrome de Cushing par adénome surrénalien la surrénale controlatérale apparaît atrophique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) apporte des renseignements assez similaires mais n'est que rarement nécessaire en complément du scanner dans les tumeurs bénignes. L'échographie est peu sensible et performante pour l'exploration des adénomes surrénaliens.

La scintigraphie à l'iodocholestérol peut être utilisée pour réaliser la caractérisation tissulaire d'une lésion corticosurrénalienne et essayer de préciser son caractère fonctionnel. L'adénome surrénalien fixe habituellement le traceur. La scintigraphie réalisée en l'absence de traitement par la dexaméthasone objective une fixation unilatérale du côté de l'adénome en cas d'hypercortisolisme suffisant pour entraîner une freination de l'ACTH circulante. Cet examen peut être utile pour préciser le caractère « prétoxique » d'un adénome surrénalien, objectivant alors une extinction de la surrénale saine controlatérale. En cas de doute sur le caractère uni- ou bilatéral de l'atteinte surrénalienne chez un patient présentant un syndrome de Cushing ACTH-indépendant avec des lésions bilatérales (mais asymétriques) au scanner, la scintigraphie à l'iodocholestérol peut être utile. La tomographie par émission de positon (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG) (TEP-FDG) a peu de place dans l'exploration des adénomes bénins à la différence des cancers de la surrénale.

Anatomopathologie

L'adénome du cortex surrénalien est en général une petite tumeur dont le diamètre maximal ne dépasse pas 5 cm et le poids 30 g. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur habituellement régulière, arrondie et encapsulée. La couleur est le plus souvent jaune orangé mais certains adénomes sont pigmentés. Une tumeur de la corticosurrénale est immunopositive pour le mélan A et le facteur de transcription SF-1 qui peuvent être utiles en cas de doute sur l'origine tissulaire de la lésion. Il est parfois délicat de trancher entre la nature bénigne ou maligne d'une tumeur de la corticosurrénale. L'expertise de l'anatomopathologiste spécialisé en pathologie surrénalienne est alors importante. Le score de Weiss permet d'apprécier la probabilité de malignité. Il repose sur l'analyse de neuf critères histologiques (parmi lesquels l'existence de mitoses atypiques, le nombre de mitoses, la nécrose, etc.). Un

adénome bénin peut être affirmé lorsque aucun ou un seul de ces neuf critères peut être mis en évidence après analyse soigneuse de la tumeur par un anatomopathologiste exercé à ce score. Un score à 2 correspond dans la très grande majorité des cas à une tumeur bénigne, mais de rares exceptions à cette règle ont été rapportées. Un score à 3 doit être considéré comme suspect de malignité et un score supérieur à 4 est considéré comme diagnostic d'une tumeur maligne [9].

Traitement

La nécessité d'un traitement de l'adénome surrénalien se discute avant tout sur l'activité de sécrétion de la tumeur.

L'adénome surrénalien sécrétant responsable d'un syndrome de Cushing ACTH-indépendant impose un traitement qui n'est pas discuté. La situation est en revanche très différente pour les adénomes non sécrétants ou responsables d'un hypercortisolisme infraclinique. Ces derniers sont avant tout diagnostiqués dans l'exploration d'un incidentalome. Dans certains cas, l'attitude peut être motivée par un doute sur la nature maligne de la lésion (cf. incidentalome). Le bénéfice du traitement des adénomes responsables d'un hypercortisolisme infraclinique est discuté. Les patients chez qui ces adénomes sont mis en évidence présentent souvent des manifestations non spécifiques d'hypercorticisme : obésité, diabète, hypertension artérielle, ostéoporose, etc. Un certain nombre d'études rétrospectives suggèrent cependant une amélioration de ces facteurs de risque cardiovasculaires ou de la densité osseuse après chirurgie. À terme, seuls les résultats d'études prospectives permettront de déterminer de façon objective ce bénéfice. Pour la pratique la décision doit donc être basée sur une discussion demandant une expertise pluridisciplinaire en pesant le rapport bénéfice/risque. Un élément important mais d'appréciation délicate dans cette discussion est la part du dérèglement du cortisol dans les manifestations cliniques, qui repose en grande partie aussi sur des données de susceptibilité individuelle mal connues. L'évolution de ces adénomes non sécrétants non opérés semble très lente.

Le traitement de choix de l'adénome cortisolique sécrétant est la surrénalectomie unilatérale chirurgicale. Ce geste est habituellement pratiqué par voie cœlioscopique. Cette chirurgie pratiquée par un chirurgien rodé à cette technique permet des suites opératoires plus simples et bien évidemment une cicatrice réduite. Un traitement substitutif par hydrocortisone est nécessaire en postopératoire immédiat, du fait d'un déficit corticotrope (d'origine hypothalamohypophysaire) induit par l'excès chronique de cortisol. Sa poursuite au long cours sera à réévaluer en fonction de l'évolution hormonale, certains patients pouvant garder une insuffisance surrénalienne secondaire définitive.

Les progrès de cette chirurgie et de l'anesthésie rendent maintenant rarement nécessaire une préparation médicale pour réduire le syndrome de Cushing. Cela peut cependant être nécessaire chez des patients présentant un hypercortisolisme important avec un retentissement sévère. Le mitotane (Op'DDD) peut être efficace mais présente l'inconvénient dans ce cadre d'un délai de plusieurs semaines avant d'observer son efficacité maximale. Le kétoconazole et la métopirone ont été essayés et présentent l'avantage d'une action plus rapide mais moins constante. Une surveillance hépatique est nécessaire lors de l'utilisation du kétoconazole.

Dans le cas des adénomes surrénaliens non sécrétants pour lesquels après exploration une simple surveillance est décidée, l'évolution volumétrique ou hormonale est inconstante et habituellement lente.

Adénome de Conn

L'adénome de Conn est une tumeur bénigne de la corticosurrénale sécrétrice d'aldostérone mesurant typiquement moins de 2 cm de diamètre. Il est le plus souvent diagnostiqué dans l'exploration d'une hypertension artérielle, éventuellement associée à une hypokaliémie. Dans la démarche diagnostique il doit être différencié d'une hyperplasie bilatérale de la glomérulée ou d'une tumeur corticosurrénalienne bénigne non sécrétante (adénome bénin), plus rarement d'un corticosurrénalome (qui en règle est de taille bien supérieure).

Épidémiologie

L'épidémiologie est mal définie et son étude est liée à celle de l'hyperaldostéronisme primaire dont l'adénome de Conn n'est qu'une étiologie. Les estimations les plus récentes proviennent du dépistage de l'hyperaldostéronisme primaire chez les sujets hypertendus. Dans cette population, la fréquence de l'hyperaldostéronisme qui était historiquement considérée autour de 1 % est maintenant rapportée par des études recourant au *screening* systématique entre 6 et 10 %. Parmi ces patients la proportion des porteurs d'un adénome de Conn est minoritaire et varie suivant les études entre 10 et 40 %. Cependant compte tenu de la fréquence de l'hypertension artérielle, cette vision actuelle de l'épidémiologie suggère une fréquence beaucoup plus grande qu'envisagée par le passé ; ce qui pose la question de la stratégie du diagnostic tant dans les méthodes d'exploration que dans la définition de la population cible.

Physiopathologie

L'adénome de Conn est une tumeur bénigne pour laquelle la biologie moléculaire a fait des progrès très récemment. Les techniques de séquençage à haut débit (ou analyse de l'exome permettant virtuellement d'analyser l'ensemble des zones codantes du génome) ont mis en évidence des mutations somatiques du gène *KCNJ5* dans les adénomes de Conn [10]. L'étude de grandes cohortes d'adénomes de Conn évalue la fréquence de ces mutations entre 30 et 40 % ; les adénomes mutés semblant plus gros et responsables d'une élévation plus marquée des taux d'aldostérone. *KCNJ5* code un canal potassique et les mutations observées dans les adénomes de Conn conduisent à l'activation du signal calcique. Des mutations germinales du même gène sont responsables de formes familiales d'hyperaldostéronisme sévère. Des mutations somatiques de *ATP1A1* et *ATP2B3* ont plus récemment été identifiées dans les adénomes de Conn [11]. Ces mutations sont inactivatrices et retrouvées à l'état hétérozygote. Ces deux gènes codent une adénosine triphosphatase (ATPase) de type P. *ATPA1* code la sous-unité alpha d'une ATPase Na^+/K^+. *ATP2B3* code une calcium-ATPase membranaire.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont avant tout dominées par l'hypertension artérielle. Il peut s'agir d'une hypertension artérielle résistante au traitement ce qui incite à en rechercher une étiologie. Les formes les plus nettes présentent aussi une hypokaliémie. Avec la recherche systématique de l'hyperaldostéronisme, la fréquence de l'hypokaliémie chez les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire est devenue moindre, entre 20 et 40 % des patients dans la plupart des études [12].

Démarche diagnostique d'un hyperaldostéronisme primaire

Le diagnostic biologique de l'hyperaldostéronisme primaire obéit à une démarche rigoureuse en deux temps qui a fait l'objet de conférences de consensus. Des examens de première intention ont pour but de dépister l'hyperaldostéronisme qui doit ensuite être confirmé avant d'en rechercher l'étiologie (adénome de Conn ou hyperplasie de la glomérulée). Les patients chez qui un hyperaldostéronisme doit être recherché sont avant tout ceux présentant une hypertension sévère ou résistante au traitement, une hypokaliémie, une hypertension et un incidentalome surrénalien, une hypertension à un âge jeune ou une histoire familiale d'hypertension compliquée chez des sujets jeunes.

Les dosages biologiques à pratiquer en première intention sont les dosages sanguins d'aldostérone et rénine. Le dépistage se fait sur la mesure du rapport aldostérone/rénine dont les normes varient suivant les laboratoires. Il est important de s'assurer d'un traitement antihypertenseur neutre, d'apport de sel suffisant et de la correction d'une éventuelle hypokaliémie [13]. Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire peut être retenu si le rapport aldostérone/rénine est élevé à plusieurs reprises et l'aldostérone élevée avec une rénine basse. Dans le cas d'un rapport aldostérone/rénine élevé sans augmentation franche de l'aldostérone ou

abaissement de la rénine, il est alors nécessaire de pratiquer un test dynamique de confirmation : charge sodée, test de freinage à la fludrocortisone ou test au captopril. Certains préconisent la pratique systématique de ces tests de freinage pour confirmation du diagnostic d'hyperaldostéronisme.

Une fois le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire établi sur les explorations hormonales, le scanner surrénalien est l'examen de choix pour en établir le diagnostic étiologique. L'adénome de Conn se présente typiquement comme un nodule unilatéral hypodense, homogène et régulier, de petite taille (< 2 cm). L'absence de nodule, la présence de nodules multiples, un aspect d'hyperplasie des surrénales ou un nodule de grande taille doivent faire questionner le diagnostic d'adénome de Conn. Un nodule supérieur à 3 cm doit faire discuter une tumeur maligne. L'IRM n'a pas de supériorité sur le scanner des surrénales pour la recherche d'un adénome de Conn. En l'absence d'une image unique et caractéristique d'adénome de Conn, la possibilité d'une sécrétion unilatérale d'aldostérone reste possible. Il est important de la rechercher car elle est alors accessible à un traitement chirurgical. La scintigraphie au iodocholestérol est maintenant peu utilisée du fait de sa fiabilité insuffisante. Le dosage d'aldostérone lors d'un cathétérisme des veines surrénaliennes est considéré dans cette situation comme l'examen de référence [14]. Il a pour but de rechercher une latéralisation de la sécrétion d'aldostérone. Il s'agit d'un geste nécessitant une expertise importante pour d'une part arriver à cathétériser chaque veine surrénalienne pour que l'examen soit interprétable, et d'autre part en limiter les complications (estimées en dessous de 2,5 % dans les centres experts).

Traitement

Le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire peut, quelle qu'en soit l'étiologie, être médical. Lorsque la sécrétion d'aldostérone est unilatérale comme dans l'adénome de Conn, la surrénalectomie unilatérale a l'avantage de pouvoir contrôler l'hyperaldostéronisme, et par conséquent améliorer, voire contrôler l'hypertension artérielle, et en général corriger une hypokaliémie. La surrénalectomie de l'adénome de Conn se fait actuellement avant tout par voie cœlioscopique. En attente de la chirurgie ou lorsque celle-ci n'est pas réalisable, un traitement médical peut être réalisé pour contrôler l'hypertension et l'hypokaliémie.

Tumeurs bilatérales

Cadre nosologique

Les tumeurs bilatérales peuvent être classées schématiquement en deux classes : l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales indépendante de l'ACTH (*ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia* [AIMAH]) et la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (*primary pigmented nodular adrenocortical disease* [PPNAD]). Ces deux entités sont habituellement considérées comme responsables de 1 à 2 % des syndromes de Cushing. Il est cependant clair aujourd'hui, au moins pour l'hyperplasie macronodulaire, qu'il s'agit d'une atteinte plus fréquente. En effet l'exploration attentive de l'imagerie des incidentalomes révèle de façon non rare une atteinte bilatérale représentant une forme modeste (débutante ?) d'AIMAH. Chez ces patients, comme pour l'adénome unilatéral, l'autonomie de la sécrétion de cortisol est le plus souvent partielle. L'étude de ces étiologies particulières de syndrome de Cushing a apporté ces 20 dernières années de nombreuses données nouvelles sur la physiopathologie de l'hypercortisolisme et des tumeurs endocrines. Ces progrès sont en partie liés au fait que ces deux maladies peuvent s'intégrer dans un syndrome d'origine génétique : le syndrome de McCune-Albright pour l'AIMAH, et le complexe de Carney pour la PPNAD.

Hyperplasie macronodulaire des surrénales indépendante de l'ACTH

Dans cette affection, de multiples macronodules surrénaliens sont observés, entraînant une augmentation importante du volume surrénalien. Les surrénales peuvent peser plus de 50 g chacune, soit dix fois plus qu'une surrénale normale. L'atteinte est en général bilatérale, parfois asymétrique, et plus rarement unilatérale. Dans ce dernier cas, il n'est pas rare que l'atteinte controlatérale se développe avec le temps après la surrénalectomie pour une affection en apparence initialement unilatérale [15].

Physiopathologie

Des réponses anormales du cortisol à des stimulus auxquels ne répond pas la surrénale normale ont été décrites dans l'AIMAH. Ces réponses sont en général médiées par des récepteurs membranaires. Ceci a conduit à établir le concept de « l'expression illégitime » de récepteurs membranaires dans les syndromes de Cushing d'origine surrénalienne. La première démonstration de ce mécanisme de contrôle anormal de la sécrétion de cortisol a été faite pour le *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) dans le cadre du syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation. Dans cette situation le cortex surrénalien macronodulaire exprime le récepteur du GIP. Cette expression n'existe pas dans la surrénale humaine normale. Ce récepteur est couplé à l'adénylyl cyclase comme le récepteur de l'ACTH. Le GIP, sécrété physiologiquement en période postprandiale, entraîne alors une stimulation anormale de la sécrétion de cortisol. Chez les patients présentant un hypercortisolisme dépendant de l'alimentation typique, le cortisol à jeun est bas et s'élève en postprandial. Le même type de réponse anormale a aussi été observé pour la *luteinizing hormone* (LH) et les substances adrénergiques, traduisant une sensibilité anormale de la corticosurrénale aux substances stimulant les récepteurs bêta-adrénergiques et le récepteur de la LH. La recherche systématique de réponses anormales traduisant l'expression illégitime de récepteurs membranaires dans l'AIMAH démontre qu'il s'agit d'un phénomène fréquent, voire constant, dans cette étiologie particulière de syndrome de Cushing [16]. Récemment une production intrasurrénalienne d'ACTH a été démontrée dans cette affection, jouant un rôle de stimulation locale de la production de cortisol [17].

Une étiologie génétique était suspectée dans cette maladie sur la base de rares cas familiaux. La mise en évidence récente de mutations germinales du gène *ARMC5* dans plus de la moitié des patients opérés confirme cette hypothèse [18].

Explorations hormonales

Les explorations biologiques objectivent une élévation de la cortisolurie sur 24 heures qui est souvent modérée et même inconstante en l'absence de syndrome de Cushing clinique. Le rythme nycthéméral de la cortisolémie est habituellement aboli, mais peut montrer des variations importantes et non physiologiques dans le cas d'un hypercortisolisme dépendant de l'alimentation. Les taux d'ACTH sont bas et non stimulables par la CRH lorsque le syndrome de Cushing est patent. En l'absence d'autonomie franche du cortisol, l'ACTH est le plus souvent dans les valeurs basses de la normale mais reste souvent stimulable, rendant l'interprétation des explorations hormonales délicate. Cependant en général, le test de freinage minute par 1 mg de dexaméthasone est déjà pathologique.

Imagerie

Le scanner surrénalien visualise des masses surrénaliennes tissulaires bilatérales, comportant en règle plusieurs nodules individualisables. Un nodule nettement prédominant peut parfois donner l'impression d'une masse unique, mais en général cet aspect n'est pas bilatéral et à la différence d'un adénome unilatéral, il n'est pas visualisé de surrénale adjacente atrophique (Fig. 2). La scintigraphie à l'iodocholestérol confirme le caractère autonome des deux surrénales avec une fixation bilatérale en présence de taux effondrés d'ACTH.

Traitement

Le traitement classique du syndrome de Cushing par AIMAH repose sur la surrénalectomie, actuellement réalisée le plus souvent par voie cœlioscopique. Lorsque l'atteinte est asymétrique, une surrénalectomie unilatérale peut être discutée. Il est cependant possible qu'après une période transitoire d'amélioration, l'hypersécrétion induite par la surrénale restante impose un geste controlatéral. À côté de l'intérêt physiopathologique des observations des récepteurs illégitimes, des applications thérapeutiques

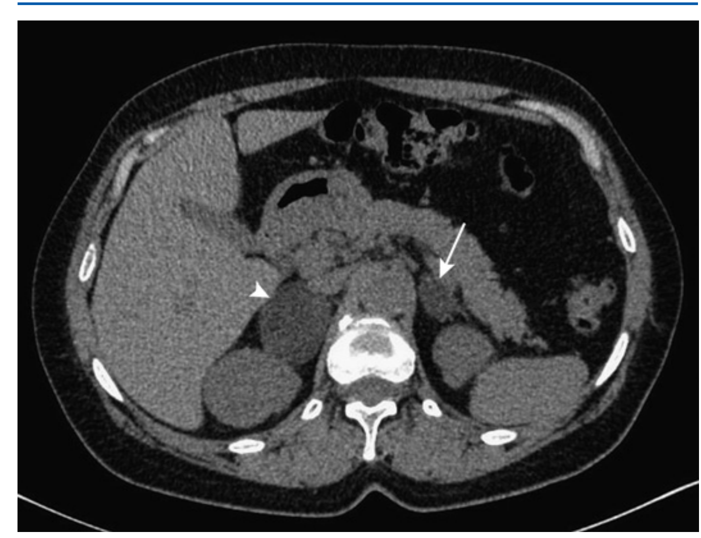


Figure 2. Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales : aspect en tomodensitométrie. Macronodule surrénalien gauche (flèche) de 23 × 18 mm de densité spontanée mesurée à -2 UH ; macronodule surrénalien droit (tête de flèche) de 48 × 36 mm de densité spontanée mesurée à 0 UH. Aspect compatible avec une hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales.

peuvent en découler, offrant la possibilité de préparation médicale avant chirurgie et dans certains cas un contrôle durable et satisfaisant du syndrome de Cushing (au point parfois d'éviter la surrénalectomie ou d'autoriser un geste unilatéral). La sécrétion de GIP peut être inhibée par un traitement par analogue de la somatostatine. Un traitement de ce type peut ainsi permettre de contrôler l'hypercortisolisme dépendant de l'alimentation. Il survient cependant souvent un échappement secondaire. Un traitement par bêtabloquant peut réduire l'hypersécrétion de cortisol liée aux stimulations adrénergiques. Enfin un traitement par analogues de la *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) permettant d'inhiber la sécrétion de LH peut permettre de contrôler une hypersécrétion de cortisol induite par cette gonadotrophine [15].

Dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales

Description et intégration dans le complexe de Carney

Cette étiologie particulière de syndrome de Cushing ACTH-indépendant par atteinte surrénalienne bilatérale a été décrite de façon détaillée pour la première fois dans les années 1960 par C.K. Meador. La particularité de l'atteinte surrénalienne sur le plan histologique est le caractère pigmenté des nodules visibles dès l'inspection sur la pièce opératoire. Il s'agit en règle de micronodules inférieurs à 1 cm, et mesurant le plus souvent 2 à 4 mm. Ces nodules apparaissent bruns, grisés, rouge foncé ou franchement noirs. Une atrophie internodulaire est souvent visible. Le poids des surrénales est en général normal. Des macronodules de 1 à 3 cm peuvent être plus rarement aussi observés [19].

Bien que l'atteinte surrénalienne puisse être isolée, elle survient le plus souvent dans le cadre du complexe de Carney, pathologie autosomique dominante décrite pour la première fois par Aidan Carney en 1985. Le gène du complexe de Carney, localisé en 17q22-24, a été identifié comme étant le gène codant la sous-unité régulatrice R1A de la protéine kinase A (*PRKAR1A*). Les mutations inactivatrices hétérozygotes de *PRKAR1A* sont retrouvées dans plus de deux tiers des familles. De façon intéressante, les patients présentant une PPNAD isolée sans histoire familiale de complexe de Carney ni autre manifestation du complexe peuvent aussi être porteurs d'une mutation germinale de *PRKAR1A*. D'autres gènes codant des phosphodiestérases (enzyme dégradant l'adénosine monophosphate cyclique [AMPc]) ont été identifiés comme mutés chez des patients présentant une PPNAD isolée : *PDE11A* et *PDE8B*.

Diagnostic clinique et biologique

Le syndrome de Cushing lié à la PPNAD survient le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune, rarement après 40 ans. Cette dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales entraîne un syndrome de Cushing dont le diagnostic est parfois difficile car l'hypercorticisme peut être fluctuant, voire intermittent initialement et ne s'accompagne pas toujours d'anomalie morphologique visible au scanner surrénalien. Les explorations biologiques montrent que l'élévation de la cortisolurie peut être très variable d'un patient à l'autre, et parfois pour un même patient en fonction du temps. Chez certains patients, une alternance d'épisodes d'hypercortisolisme avec des périodes d'eucortisolisme (« Cushing cyclique ») a été observée. Le rythme nycthéméral du cortisol sanguin est aboli et les taux d'ACTH sont bas, non stimulables par la CRH. Ces derniers restent parfois bas après une poussée d'hypercortisolisme et alors que la cortisolurie est revenue dans les valeurs normales. Une élévation paradoxale de la cortisolurie a été observée lors du test de freinage faible (2 mg/j pendant 2 j) et surtout fort (8 mg/j pendant 2 j) par la dexaméthasone. Ce test pourrait avoir un intérêt diagnostique dans certaines situations délicates [20].

Imagerie

Les explorations morphologiques par scanner surrénalien peuvent être normales, ou objectiver des formations micronodulaires dont le caractère pathologique est parfois difficile à affirmer. Dans certains cas un macronodule surrénalien peut être observé. La scintigraphie au iodocholestérol confirme le plus souvent une autonomie surrénalienne bilatérale avec une fixation du traceur en présence de taux effondrés d'ACTH.

Traitement

Le traitement du syndrome de Cushing de la PPNAD est le plus souvent chirurgical, reposant sur la surrénalectomie par voie cœlioscopique. Peu d'expériences de traitement médical ont été rapportées et les résultats à long terme sont sans doute insatisfaisants. La surrénalectomie est le plus souvent bilatérale. Dans certains cas, une surrénalectomie unilatérale a été pratiquée, mais ce geste a rarement été curateur. Cette option ne doit cependant pas être rejetée d'emblée dans la mesure où ce geste a parfois suffit chez certains patients, avec un recul de plusieurs années. Il est à noter cependant qu'après surrénalectomie unilatérale, des anomalies des tests dynamiques persistent le plus souvent, en faveur d'une autonomie de la surrénale restante même si la production de cortisol sur 24 heures reste dans des limites normales.

Corticosurrénalome

Épidémiologie

Les tumeurs malignes de la corticosurrénale sont rares, l'incidence annuelle étant estimée entre une et deux par million. Les données épidémiologiques précises sont peu nombreuses. Aux États-Unis, l'étude Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) étudiant les décès survenus de 1975 à 1992 estime l'incidence du corticosurrénalome à 1,8 cas par million par an. Le registre norvégien des cancers de 1970 à 1980 rapporte une incidence assez similaire de 1,5 cas par million par an.

Chez l'enfant, le corticosurrénalome est considéré comme dix fois plus rare que chez l'adulte. Dans le sud du Brésil, l'incidence du corticosurrénalome est cependant très élevée chez l'enfant, proche de celle de l'adulte. Les corticosurrénalomes de l'enfant au Brésil sont liés dans pratiquement tous les cas à l'existence d'une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *TP53* (R337H). Cette mutation de *TP53* n'entraîne pas, à la différence des autres, de multiples cancers familiaux rentrants dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni. Les porteurs de la mutation R337H de *TP53* semblent en effet présenter de façon quasi exclusive des tumeurs de la corticosurrénale. De plus la pénétrance de cette mutation est incomplète, expliquant la présentation souvent sporadique de ces corticosurrénalomes de l'enfant d'origine génétique au Brésil [21].

Physiopathologie

Les corticosurrénalomes sont des tumeurs monoclonales, suggérant l'importance des anomalies moléculaires dans leur développement. Les études de la génétique des syndromes héréditaires dans lesquels peuvent s'observer des corticosurrénalomes ont permis des progrès importants [22]. Parmi ces syndromes de prédisposition tumorale, trois ont été riches d'enseignement : le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Beckwith-Wiedemann et la polypose familiale colique. Le syndrome de Li-Fraumeni entraîne le développement de tumeurs malignes multiples : sein, sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur cérébrale, etc. Dans la majorité des familles atteintes du syndrome de Li-Fraumeni est observée une mutation germinale inactivatrice du gène suppresseur de tumeur *TP53*, localisé en 17p13. Dans le corticosurrénalome de l'enfant, même en apparence sporadique et isolé, une mutation germinale de *TP53* peut être observée. Le syndrome de Beckwith-Wiedemann est une pathologie pédiatrique de croissance excessive entraînant typiquement une hémihypertrophie corporelle, une macroglossie, une macrosomie, une omphalocèle et des hypoglycémies néonatales. Des tumeurs peuvent s'observer dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann : tumeur de Wilms (5 %), corticosurrénalome (2 %). Ce syndrome est lié à des anomalies d'expression du gène du facteur de croissance *insuline-like growth factor* (IGF)-II, situé sur le locus 11p15 et régulé par empreinte parentale. Dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann est observée une surexpression d'IGF-II liée à des anomalies génétiques ou épigénétiques du locus 11p15. La polypose familiale colique est liée à des anomalies du gène suppresseur de tumeur APC contrôlant la voie de signalisation de la β-caténine.

La surexpression d'IGF-II est retrouvée dans la vaste majorité des corticosurrénalomes sporadiques. Les mutations somatiques de *TP53* sont présentes dans un tiers des corticosurrénalomes sporadiques de l'adulte. De façon intéressante les pertes alléliques sur le locus 17p13 (où est localisé le gène *TP53*) sont observées dans la quasi-totalité des tumeurs malignes de la corticosurrénale. Enfin une accumulation de la β-caténine peut être observée dans les corticosurrénalomes de même que des mutations somatiques activatrices de cet oncogène.

Manifestations cliniques [23, 24]

Les trois grandes circonstances de découverte du corticosurrénalome sont :
- les signes d'hypersécrétion hormonale ;
- les manifestations en rapport avec le développement tumoral ;
- fortuite (incidentalome de la loge surrénalienne).

Les signes d'hypersécrétion sont liés principalement aux androgènes chez la femme et au cortisol dans les deux sexes. L'hyperandrogénie se manifeste par un hirsutisme, de l'acné et des troubles des règles (spanioménorrhée ou aménorrhée). Chez l'homme, une tumeur sécrétante des estrogènes peut entraîner le développement d'une gynécomastie. L'excès de glucocorticoïdes se manifeste par un syndrome de Cushing (cf. adénome cortisolique). Lorsque la tumeur sécrète de l'aldostérone ou des précurseurs stéroïdiens à activité minéralocorticoïde, une hypertension artérielle avec hypokaliémie et œdèmes peut être observée.

Dans le recrutement d'un service d'endocrinologie, la majorité des tumeurs est révélée par ces signes endocriniens. Dans notre série de 202 patients, les signes d'hypersécrétion ont été révélateurs dans 109 cas (54 %). Les signes « tumoraux » révélateurs du corticosurrénalome sont avant tout liés au développement d'une volumineuse masse de la loge surrénalienne ou à son extension locorégionale. Il s'agit avant tout de douleur, plus rarement de thrombose veineuse. L'incidentalome de la loge surrénalienne (masse de découverte fortuite sur un examen radiologique) est devenu un mode de plus en plus fréquent de découverte. Ce mode de découverte permet souvent de mettre en évidence une tumeur localisée dont le pronostic après chirurgie est bien meilleur. Même si la fréquence du corticosurrénalome parmi les incidentalomes est faible (3 à 10 % des tumeurs opérées), ce diagnostic doit bien évidemment être systématiquement évoqué. Les progrès récents obtenus dans la survie des corticosurrénalomes sont certainement en grande partie liés à ce mode de diagnostic plus précoce, permettant une exérèse à un stade où la probabilité d'une rémission complète est encore élevée [25].

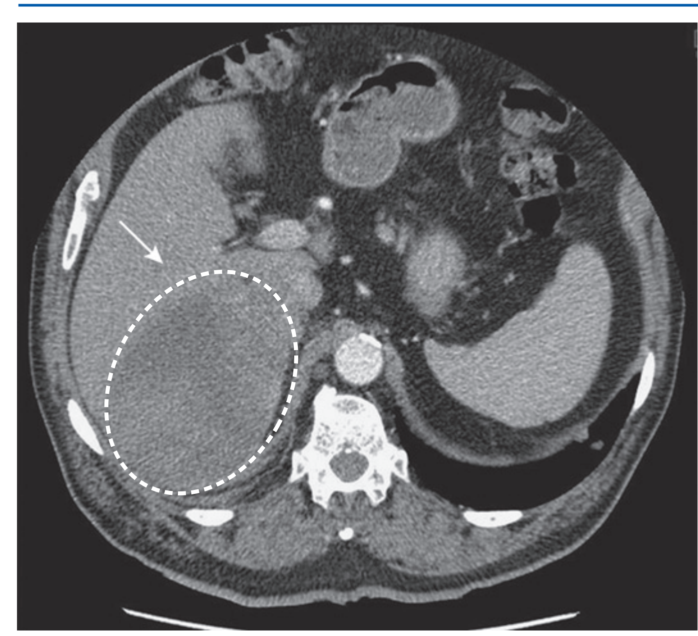


Figure 3. Corticosurrénalome : aspect en tomodensitométrie. Lésion surrénalienne droite (flèche) de 12,5 cm de diamètre, hétérogène, avec portion tissulaire et portion nécrotique envahissant par contiguïté le segment VII hépatique et venant au contact du segment II duodénal et du pôle supérieur du rein droit, compatible avec un corticosurrénalome droit.

Explorations hormonales [23]

L'exploration hormonale soigneuse est importante pour préciser les stéroïdes sécrétés par la tumeur. Plus des deux tiers des corticosurrénalomes se révéleront alors hypersécrétants d'un ou plusieurs types de stéroïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et stéroïdes sexuels). La mise en évidence d'une hypersécrétion permet aussi de diagnostiquer la nature corticosurrénalienne d'une tumeur de la loge surrénalienne. Le syndrome de Cushing est recherché par le dosage de la cortisolémie lors d'un test de freinage à la dexaméthasone, la cortisolurie sur 24 heures et le cortisol sanguin ou salivaire à minuit. L'origine surrénalienne du dysfonctionnement est démontrée par un taux bas d'ACTH. Un excès d'androgène est mis en évidence par le dosage sanguin de la testostérone totale et *testosterone-estradiol-binding globulin* (TeBG) (*sex hormone-binding globulin* [SHBG]) ou testostérone libre, SDHA ou DHA. Le dosage d'estradiol recherche une tumeur estrogénosécrétante. Une sécrétion de minéralocorticoïdes est recherchée par le dosage sanguin d'aldostérone et rénine. Il peut être aussi utile de doser les précurseurs des stéroïdes (désoxycorticostérone [DOC], composé S, 17-hydroxyprogestérone [OHP]). En effet, le moins bon degré de différenciation cellulaire des tumeurs malignes de la surrénale entraîne souvent un excès de précurseur qui peut parfois être le seul stigmate biologique d'hypersécrétion.

Imagerie

L'imagerie joue un rôle essentiel en permettant d'apprécier la nature maligne de la tumeur surrénalienne et son bilan d'extension. L'aspect typique à la tomodensitométrie (TDM) est celui d'une lésion unilatérale, volumineuse, hétérogène, et dont la densité spontanée est supérieure à 10. Après injection de produit de contraste, la chute de signal (lavage) est inférieure à 50 %. Le diamètre maximal est rarement inférieur à 3 ou 4 cm et typiquement ces tumeurs ont un diamètre de 8 à 10 cm, voire plus (Fig. 3). Dans ce cas la tumeur peut abaisser le rein. Il existe cependant des situations moins tranchées où le profil hormonal comme l'aspect radiologique se superpose entre un adénome bénin dit « atypique » ou un petit corticosurrénalome non hypersécrétant ou sécrétant uniquement du cortisol [26].

L'examen TDM permet aussi d'apprécier l'extension locale (typiquement invasion veineuse) et régionale ainsi que les métastases à distance (foie, poumon, plus rarement os). L'IRM permet aussi la caractérisation de la tumeur et peut être précieuse pour évaluer l'extension locale et hépatique.

La scintigraphie TEP-FDG permet d'apporter des arguments dans les cas délicats pour la nature maligne d'une tumeur surrénalienne. Une hyperfixation est observée dans la grande majorité des corticosurrénalomes. Certaines lésions bénignes peuvent cependant aussi capter le traceur. La quantification précise de la fixation (*standardized uptake value* [SUV]) permet de quantifier la captation du traceur et améliore la performance diagnostique de cet examen. La TEP-FDG permet aussi le bilan d'extension de la tumeur [27].

Anatomopathologie

Macroscopiquement il s'agit d'une tumeur habituellement irrégulière et parfois nécrotique de poids élevé (rarement inférieur à 50 g et souvent entre 500 et 1500 g). La nature corticosurrénalienne de la lésion peut être appréciée sur l'aspect histologique guidé par des études immunohistochimiques. Une tumeur du cortex est immunonégative pour la chromogranine A et positive pour mélan A et surtout le facteur de transcription SF-1.

Le score de Weiss a été développé pour établir le diagnostic de malignité des tumeurs de la corticosurrénale. Il repose sur neuf critères histologiques (parmi lesquels l'existence de mitoses atypiques, le nombre de mitoses, la nécrose, etc.) [28]. L'examen anatomopathologique avec analyse du score de Weiss classe alors la tumeur comme maligne ou suspecte de malignité lorsque ce dernier est égal ou supérieur à 3. Cependant après exérèse complète, un certain nombre de ces tumeurs limitées à la surrénale ne récidiveront heureusement pas. Dans ce cas le diagnostic de tumeur maligne pourrait toujours être rediscuté. Il existe en effet une zone d'incertitude pour le score de Weiss à 3. Pour les tumeurs dont le score est égal ou supérieur à 4, considérées comme malignes, les profils évolutifs sont aussi hétérogènes. Après exérèse complète, certaines ne récidiveront pas et parmi les patients évolutifs, il existe des profils différents. L'analyse histologique conventionnelle dispose de peu de marqueur prédictif d'évolution. Le compte de mitose et l'immunoréactivité Ki-67, P53 et β-caténine ont été proposés comme marqueurs pronostiques [29]. De même l'étude de la génétique moléculaire des tumeurs de la surrénale a permis de développer des marqueurs moléculaires pour le diagnostic de malignité et le pronostic des tumeurs de la surrénale. Grâce aux outils de la génomique en pleine évolution, des progrès certains sont en cours dans ce domaine [30].

Évolution

La morbidité du corticosurrénalome est liée d'une part aux sécrétions de stéroïdes (principalement celle des glucocorticoïdes pour les manifestations les plus graves) et d'autre part à l'évolution tumorale locale et à distance. La diffusion métastatique se fait avant tout au foie et au poumon, plus rarement à l'os. Dans l'ensemble le pronostic du corticosurrénalome reste pauvre avec un taux de survie à cinq ans ne dépassant pas 35 %. L'évolution est cependant très variable d'un patient à l'autre et un certain nombre de facteurs pronostiques sont bien établis. Le stade initial selon la classification de McFarlane récemment revisitée par le réseau européen European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) est un élément essentiel. Les tumeurs localisées à la surrénale (stades 1 et 2) ont un bien meilleur pronostic. Les tumeurs à extension locorégionale (stade 3) et surtout à distance (stade 4) ont un moins bon pronostic [31].

Traitement

La prise en charge du corticosurrénalome nécessite une expertise pluridisciplinaire, qui peut être difficile à réunir s'agissant d'une tumeur rare. Pour cette raison en France a été mis en place par l'Institut national du cancer un centre expert cancer rare de la surrénale (COMETE-Cancer) où les dossiers peuvent être discutés au niveau régional et national. En particulier les situations délicates peuvent être dans ce cadre discutées sur une web réunion nationale bimensuelle. Un thésaurus de prise en charge est produit en Français [23].

L'exérèse chirurgicale complète est sans aucune discussion actuellement le meilleur traitement du corticosurrénalome [32]. Si elle est possible dans les stades 1 et 2, elle reste difficile dans les stades 3 (extension locorégionale), justifiant alors parfois des gestes de sacrifice d'organe de voisinage. Dans le stade 4 (diffusion métastatique), la chirurgie garde sa place pour réduire le volume tumoral. Dans le stade 4 peut parfois aussi être réalisé un geste sur des métastases limitées et accessibles (en particulier hépatiques). La thermoablation ou l'embolisation de métastases hépatiques peut être proposée.

Quarante-cinq ans après son introduction, le mitotane (Op'-DDD) reste à ce jour le traitement médical de première intention [33]. Si la place du mitotane est reconnue par la plupart des équipes dans le corticosurrénalome non opérable (stade 4 principalement), il n'existe pas à ce jour de consensus sur sa place dans le traitement adjuvant après exérèse chirurgicale complète. Les effets indésirables du mitotane sont avant tout les troubles digestifs et parfois des troubles neurologiques (confusion, somnolence, ataxie, etc.). Ces derniers peuvent poser des problèmes chez les patients cotraités avec des morphiniques. Par l'action adrénolytique recherchée dans le corticosurrénalome, le mitotane induit aussi une insuffisance surrénalienne nécessitant une substitution dont l'adaptation posologique sur les données cliniques n'est pas toujours simple sur ce terrain. L'effet inducteur enzymatique du mitotane nécessite d'augmenter les doses du traitement substitutif d'hydrocortisone. Le mitotane augmente aussi la synthèse des protéines porteuses du cortisol (CBG) et des hormones sexuelles (SHBG), ce dont il faut tenir compte dans l'analyse des explorations biologiques. Le dosage de la mitotanémie est un indice précieux pour suivre l'adaptation du traitement. En effet, les effets indésirables sévères, en particulier neurologiques, sont en règle observés pour des taux sanguins (mitotanémie) supérieurs à 20 mg/l. Différentes études montrent que la mitotanémie efficace sur l'évolution tumorale doit être supérieure à 14 mg/l. La fourchette thérapeutique (14 à 20 mg/l) est donc étroite ce qui nécessite une surveillance régulière et une adaptation fréquente de la posologie. Le but de cette adaptation est d'atteindre le plus vite le taux supposé thérapeutique de 14 mg/l sans toxicité.

Chez les patients dont la maladie tumorale progresse après chirurgie et sous mitotane, différentes chimiothérapies cytotoxiques ont été essayées. Le cisplatine est la substance ayant le plus constamment donné des résultats. La première étude internationale randomisée (First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment [FIRM-ACT]) vient d'objectiver la supériorité sur la survie d'une polychimiothérapie associant cisplatine, étoposide, doxorubicine et mitotane par rapport à la streptozotocine associée au mitotane [34].

■ Phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur des cellules chromaffines sécrétrices de catécholamines de la médullosurrénale. Les tumeurs comparables des tissus chromaffines siégeant en dehors de la surrénale sont par convention dénommées sous le terme différent de paragangliome.

Épidémiologie et génétique

Le phéocromocytome est une tumeur rare. Il est cependant estimé que sa prévalence est entre 0,2 et 0,6 % dans une population de sujets hypertendus [35]. Malgré sa relative rareté, le phéochromocytome représente une part tout à fait significative des incidentalomes surrénaliens opérés, puisqu'il constitue environ 10 % de ces lésions. Les progrès de la génétique du phéochromocytome ont été nombreux sur la dernière décennie. Un nombre croissant de gènes de susceptibilité ont été identifiés et plus de dix gènes sont connus à ce jour. Certains entraînent avant tout des phéochromocytomes et/ou paragangliomes (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TEM 127*, *MAX*), d'autres prédisposent à plusieurs types de tumeurs endocrines ou non (*VHL*, *RET*, *NF1*, etc.) [36]. Ces connaissances permettent d'identifier une anomalie

génétique à l'origine du phéochromocytome chez plus de 25 % des patients. L'existence d'un antécédent familial de phéochromocytome et/ou paragangliome ou un âge jeune au diagnostic sont des arguments importants pour un facteur génétique. La mise en évidence d'un facteur génétique de prédisposition ayant un impact majeur sur la prise en charge, il est important de le rechercher. La fréquence élevée d'une cause génétique justifie de proposer la recherche d'une anomalie génétique de façon systématique chez un sujet présentant un phéochromocytome. Certains gènes comme *SDHB* prédisposent plus souvent à une forme maligne. Outre l'impact sur la prise en charge du cas index, le dépistage familial des apparentés porteurs du facteur génétique a pour objectif de permettre une prise en charge précoce et donc l'amélioration du pronostic.

Manifestations cliniques [37]

La manifestation classique est la survenue de malaise avec la triade de Ménard : céphalée, sueurs, palpitations. Le phéochromocytome est responsable d'une hypertension artérielle, typiquement paroxystique. Une hypotension orthostatique peut s'observer, notamment par la déplétion volémique fréquente chez ces patients. Des poussées de sécrétion de catécholamine peuvent être responsables de manifestations paroxystiques majeures avec hypertension sévère, parfois troubles du rythme ou décompensation cardiaque. Les gestes invasifs ou l'induction de l'anesthésie peuvent être un facteur déclenchant. De la même façon, certains médicaments comme le métoclopramide peuvent entraîner une poussée de sécrétion de catécholamines.

Explorations biologiques

Le diagnostic de phéochromocytome repose sur le dosage des catécholamines sécrétées par la tumeur. Il est reconnu maintenant que le dosage des catécholamines libres (adrénaline et noradrénaline) est moins performant que celui de leurs produits de maturation. L'exploration biologique du phéochromocytome repose donc sur le dosage de ces derniers, les dérivés méthoxylés : métanéphrines et normétanéphrines urinaires ou plasmatiques [38]. La sensibilité de ces explorations est excellente et dépasse 90 %. La spécificité lorsque l'élévation est modérée (1 à 1,5 fois la normale) n'est cependant pas très forte. Une élévation modeste doit donc conduire à répéter les dosages et à se méfier des facteurs médicamenteux pouvant stimuler les catécholamines endogènes ou interférer dans les dosages. La chromogranine A est aussi un marqueur non spécifique des tumeurs neuroendocrines pouvant être élevé dans les phéochromocytomes. Ses spécificité et sensibilité sont cependant moindres que celles des dérivés méthoxylés.

Imagerie

La TDM et l'IRM surrénaliennes sont les deux examens radiologiques pouvant être utilisés pour visualiser un phéochromocytome. À la TDM, la prise de contraste est importante et des portions kystiques peuvent se voir. À l'IRM est classiquement mais inconstamment observé un hypersignal en T2 (Fig. 4). Chez un patient ayant des dérivés méthoxylés significativement élevés et chez lequel n'est pas retrouvée de lésion surrénalienne, un paragangliome peut être mis en évidence par la TDM abdomino-pelvienne et thoracique ou l'IRM cervicale.

La scintigraphie au ^{123}I-méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) est très performante dans le cadre du phéochromocytome. Il s'agit d'un traceur très spécifique permettant la visualisation de plus de 90 % des phéochromocytomes.

Son intérêt en préopératoire est de pouvoir caractériser la tumeur et de rechercher d'autres localisations par la réalisation de clichés corps entier. Le couplage de la scintigraphie à la MIBG avec des coupes de TDM permet une localisation très précise des tumeurs. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est moins performante que la MIBG pour les phéochromocytomes mais en revanche de très bonne valeur dans les paragangliomes sus-diaphragmatiques. La scintigraphie TEP-DOPA est un examen

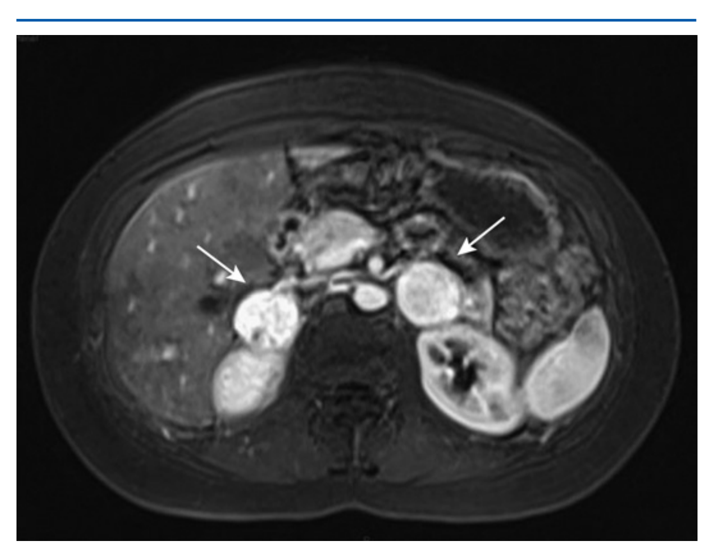


Figure 4. Phéochromocytome bilatéral : aspect en imagerie par résonance magnétique. Masses surrénaliennes bilatérales (flèches) en signal légèrement élevé en pondération T2, sur les séquences de diffusion ; après injection de gadolinium, dès la phase artérielle, ces masses se rehaussent de manière intense.

très sensible pour les phéochromocytomes et paragangliomes, mais d'accès encore limité. Le TEP-FDG scan peut montrer une fixation du traceur sur des phéochromocytomes bénins comme malins [39].

Anatomopathologie

L'immunohistochimie met en évidence une immunopositivité pour la chromogranine A. Le diagnostic de malignité en l'absence de métastase dans un tissu ne contenant pas de cellule chromaffine est délicat. Le score de Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) est utilisé à titre indicatif mais ne permet pas une prédiction formelle. Un score de PASS inférieur à 4 est en faveur d'une lésion bénigne.

Traitement

Chez le patient hypertendu, un traitement par inhibiteur calcique et une association alpha- et bêtabloquant sont utilisés. Le bêtabloquant seul a la réputation d'aggraver les symptômes et la prudence veut de débuter par de petites doses progressives d'alphabloquant avant de les introduire. Il faut se méfier de l'hypotension orthostatique suivant les poussées de phéochromocytomes et corriger tout facteur de déplétion volémique.

La chirurgie après une préparation médicale chez le sujet hypertendu est le traitement de choix du phéochromocytome [36]. L'anesthésie nécessite une équipe expérimentée au phéochromocytome, des pics sécrétoires de catécholamines pouvant entraîner des pics hypertensifs majeurs lors de l'induction de l'anesthésie ou la manipulation de la tumeur. Après l'ablation de la tumeur, la déprivation en catécholamine peut à l'inverse être suivie d'une hypotension importante. Les petites tumeurs sont opérées par voie cœlioscopique. Les plus volumineuses ou les tumeurs suspectes de malignité sont opérées par laparotomie. La prise en charge d'une forme métastatique est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de l'évolutivité et des localisations tumorales.

■ Conduite à tenir devant un incidentalome de la loge surrénalienne

L'incidentalome surrénalien désigne une masse de la loge surrénalienne de découverte fortuite, c'est-à-dire à l'occasion d'un

Tableau 2.
Étiologies des incidentalomes de la loge surrénalienne.

Tumeurs de la corticosurrénale
– Adénomes
– Hyperplasie macronodulaire
– Cancer
Tumeurs médullaires
– Phéochromocytome
Tumeurs nerveuses
– Ganglioneurome, ganglioneuroblastome, neuroblastome, neurofibrome
Myélolipome
Hémangiome, angiomyolipome, hamartome
Liposarcome, myome, fibrome, tératome
Kystes et pseudokystes
Hématome
Infections, granulomatoses (dont tuberculose)
Métastases, lymphomes, leucémies

examen d'imagerie pratiqué pour explorer une autre pathologie. La fréquence de ces masses de plus de 1 cm varie de 1 à 8,7 % sur des séries nécropsiques. Dans les séries radiologiques, la prévalence est entre 0,3 et 4,4 %, et augmente avec l'âge pour atteindre 7 % à partir de 60 ans. Les étiologies sont multiples et résumées sur le Tableau 2. Parmi ces lésions, certaines doivent être opérées (tumeurs malignes primitives de la surrénale ou tumeurs sécrétantes), d'autres traitées médicalement (lymphome) et la plupart simplement surveillées (adénome bénin non sécrétant). Ceci souligne l'importance d'une démarche diagnostique rigoureuse pour définir la prise en charge d'un incidentalome. Cette démarche est basée sur l'analyse rigoureuse de l'imagerie et des explorations biologiques. Plusieurs conférences de consensus [40, 41], dont celle de la Société française d'endocrinologie, ont défini cette exploration diagnostique et la prise en charge [2].

L'exploration radiologique est par définition l'étape initiale. Elle est essentielle et doit s'attacher à donner un certain nombre d'informations pour préciser la nature de la lésion et son risque de malignité. Cela impose parfois de refaire une imagerie spécifiquement surrénalienne suivant un protocole rigoureux pour obtenir des éléments précis et fiables. La TDM ou l'IRM sont les examens de référence dans ce but. Certaines lésions (kystes purs, myélolipomes, hématome) présentent des caractéristiques d'imagerie permettant un diagnostic de nature suffisant pour déterminer la conduite à tenir. En dehors de ces situations particulières, la démarche consiste dans un premier temps à définir si la lésion peut être classée de façon formelle dans les adénomes bénins (cas de figure le plus fréquent) ou non (laissant alors la possibilité d'une tumeur maligne). La TDM avec mesure de densité spontanée peut apporter des arguments fiables. Une densité spontanée inférieure à 10 UH est très spécifique d'un adénome bénin. Un lavage après injection du produit de contraste avec une chute de signal de plus de 50 % est aussi un élément très spécifique pour un adénome bénin. L'étude à l'IRM du déplacement chimique permet aussi de préciser la teneur en graisse et ainsi d'avoir des arguments pour le diagnostic d'adénome bénin. En pratique, un examen TDM bien conduit peut suffire pour l'exploration radiologique d'un incidentalome s'il le classe dans les adénomes bénins. Dans le cas contraire, les explorations peuvent être poursuivies par une IRM et éventuellement une TEP-FDG-scan. En cas de suspicion de lésion corticosurrénalienne responsable d'une hypersécrétion infraclinique du cortisol, une scintigraphie à l'iodocholestérol peut être utile. De même dans l'hypothèse d'un phéochromocytome (avant tout sur la base des explorations hormonales), une scintigraphie à la MIBG ou éventuellement un examen TEP-DOPA ou TEP-FDG est indiqué.

Les tumeurs de la surrénale mises en évidence dans l'exploration d'un incidentalome de la loge surrénalienne peuvent entraîner une hypersécrétion de stéroïde ou catécholamine. Il est important d'identifier les lésions responsables d'une hypersécrétion pouvant justifier une intervention thérapeutique. La mise en évidence d'une anomalie hormonale est aussi une étape importante de l'exploration initiale pour le diagnostic de nature d'un incidentalome. Les tumeurs sécrétantes peuvent être diagnostiquées après exploration chez des patients dont la symptomatologie clinique est modeste ou non spécifique, justifiant une recherche biologique systématique minimale quelles que soient les données cliniques. Les lésions bilatérales (en particulier infiltratives ou tumorales secondaires) peuvent entraîner une insuffisance surrénalienne, qu'il convient aussi de rechercher par des explorations biologiques systématiques. Les explorations biologiques seront donc plus complètes dans le cadre des lésions bilatérales pour explorer cette possibilité.

L'étape de lecture initiale de l'imagerie et les données cliniques peuvent évidemment orienter les explorations biologiques. Un certain nombre d'entre elles seront cependant systématiquement recommandées et sont principalement présentées ici.

Il est recommandé de rechercher systématiquement une hypersécrétion de catécholamine et de cortisol, de rechercher une hypokaliémie et une hyperglycémie. La recherche systématique d'un phéochromocytome se justifie par la fréquence de cette tumeur sur les incidentalomes opérés (10 %) et le risque potentiel représenté par une hypersécrétion de catécholamine. Le dépistage du phéochromocytome peut se faire sur les dérivés méthoxylés, sur les urines de 24 heures avec mesure simultanée de la créatininurie ou sur leur dosage plasmatique (actuellement moins disponible cependant). Les dosages urinaires ont une très bonne sensibilité et une spécificité acceptable, et ont été le plus souvent utilisés dans les séries d'incidentalomes publiées. Le dosage de chromogranine A, par son manque de sensibilité et spécificité, n'est pas recommandé à titre systématique dans l'incidentalome.

La recherche d'une hypersécrétion de cortisol doit permettre de dépister les tumeurs de la corticosurrénale responsables d'un syndrome de Cushing. Il s'agit le plus souvent d'adénomes bénins et plus rarement de corticosurrénalomes. Une part importante des incidentalomes est représentée par les adénomes bénins responsables d'une hypersécrétion plus modeste de cortisol, dite « infraclinique ». Bien que les conséquences de cette sécrétion cortisolique soient insuffisamment précisées, il peut être admis que leur dépistage ne doit pas être négligé. Les explorations biologiques utilisées pour le diagnostic du syndrome de Cushing clinique (cortisolurie, cortisol à minuit) ont une bonne spécificité mais sont peu sensibles pour le dépistage de l'adénome surrénalien responsable d'une hypersécrétion « infraclinique » de cortisol. Le test dynamique de freinage minute (ou rapide) à la dexaméthasone (1 mg) est plus sensible, à condition toutefois de fixer un seuil d'interprétation assez bas. Il est donc recommandé de dépister une hypersécrétion de cortisol par un test de freinage rapide par 1 mg de dexaméthasone, avec un seuil d'interprétation de la cortisolémie à 18 ng/ml (50 nmol/l). Il est important de rappeler qu'il s'agit d'un seuil très sensible ($\geq$ 98 %) mais peu spécifique ($\leq$ 80 %). Pour cette raison un patient présentant une cortisolémie supérieure à ce seuil lors du test de freinage 1 mg à la dexaméthasone devra être exploré plus complètement en deuxième intention, avec au minimum une mesure de la cortisolurie, du cortisol sanguin ou salivaire à minuit, et de l'ACTH.

La recherche d'une hypersécrétion d'aldostérone sera proposée chez les patients présentant une hypertension et/ou une hypokaliémie. Il est alors suggéré d'effectuer en première intention un dosage sanguin d'aldostérone et rénine (ou activité rénine), en vérifiant les traitements médicamenteux pouvant interférer avec l'activité du système rénine-angiotensine. Le dosage des androgènes (testostérone, DHA ou SDHA) ou précurseurs (17-hydroxyprogestérone, composé S, DOC) n'est pas systématique, mais peut être réalisé en fonction des données radiologiques ou cliniques, ou en préopératoire devant une suspicion de tumeur corticosurrénalienne, en particulier maligne.

Dans l'incidentalome bilatéral, les explorations précédentes sont complétées par la réalisation d'un test de stimulation au Synacthène® ordinaire (250 μg) sur la cortisolémie et la 17-hydroxyprogestérone, ainsi qu'un dosage sanguin d'ACTH. Ces explorations ont pour but de rechercher une insuffisance

surrénalienne justifiant un traitement substitutif et orientant le diagnostic étiologique. Le dosage de 17-hydroxyprogestérone a pour objectif de rechercher un déficit enzymatique en 21-hydroxylase. Le dosage d'ACTH a pour objectif d'affirmer l'origine primaire du déficit surrénalien éventuel. À l'inverse, dans les situations de lésions corticosurrénaliennes bénignes bilatérales de type hyperplasie macronodulaire, plus souvent mises en évidence que par le passé par l'imagerie actuellement et pouvant être responsables d'une hypersécrétion parfois modeste de cortisol, le dosage d'ACTH couplé à l'exploration du cortisol peut permettre d'affiner l'appréciation du degré d'autonomie surrénalienne.

La majorité des lésions peut être rapportée à un adénome bénin de la corticosurrénale sous réserve d'un examen d'imagerie (TDM et/ou IRM) fait de façon rigoureuse. Si la biologie hormonale n'objective pas d'excès de cortisol, il est alors possible de proposer une simple surveillance avec un contrôle morphologique à six mois et une surveillance clinique et hormonale. Lorsque les explorations d'imagerie sont non concluantes et/ou qu'un doute existe sur une lésion maligne, l'exérèse chirurgicale est pratiquée, en particulier pour ne pas méconnaître une tumeur maligne de la corticosurrénale. Dans le cas d'une hypersécrétion de stéroïdes ou catécholamine, l'exérèse chirurgicale est aussi la règle.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 2003;**138**:424–9.

[2] Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol* 2008;**69**:487–500.

[3] Vezzosi D, Bertherat J, Groussin L. Pathogenesis of benign adrenocortical tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;**24**:893–905.

[4] Beuschlein F, Fassnacht M, Assie G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2014;**370**:1019–28.

[5] Espiard S, Ragazzon B, Bertherat J. Protein kinase a alterations in adrenocortical tumors. *Horm Metab Res* 2014;**46**:869–75.

[6] PNDS. Syndrome de Cushing. www.has-santé.fr 2009.

[7] Guignat L, Bertherat J. Cushing syndrome: when to suspect and how to confirm? *Presse Med* 2014;**43**(4Pt1):366–75.

[8] Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:871–7.

[9] Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol* 2009;**40**:757–68.

[10] Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, et al. K^+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011;**331**:768–72.

[11] Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, Wieland T, Nielsen HN, Lichtenauer UD, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet* 2013;**45**, 440–4, 444e1–2.

[12] Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2013;**62**:331–6.

[13] Amar L, Plouin PF, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;**5**:9.

[14] Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014;**63**:151–60.

[15] Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;**23**:245–59.

[16] Libe R, Coste J, Guignat L, Tissier F, Lefebvre H, Barrande G, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;**163**:129–38.

[17] Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomigni M, Boutelet I, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2013;**369**:2115–25.

[18] Assie G, Libe R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2013;**369**:2105–14.

[19] Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 2006;**1**:21.

[20] Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med* 1999;**131**:585–91.

[21] Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014;**35**:282–326.

[22] Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer* 2007;**14**:13–28.

[23] COMETE-Cancer. Thesaurus "Corticosurrénalome". www.sfendocrino.org 2014. www.sfendocrino.org/article/599/recommandations.

[24] Libe R, Assie G. Adrenocortical carcinoma: update in 2014. *Presse Med* 2014;**43**(4Pt1):401–9.

[25] Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;**23**(Suppl. 7):vii131–8.

[26] Young Jr WF. Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Horm Cancer* 2011;**2**:341–7.

[27] Deandreis D, Leboulleux S, Caramella C, Schlumberger M, Baudin E. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2011;**2**:354–62.

[28] Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;**8**:163–9.

[29] Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;**100**:841–9.

[30] de Reynies A, Assie G, Rickman DS, Tissier F, Groussin L, Rene-Corail F, et al. Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol* 2009;**27**:1108–15.

[31] Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009;**115**:243–50.

[32] Gaujoux S, Brennan MF. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery* 2012;**152**:123–32.

[33] De Francia S, Ardito A, Daffara F, Zaggia B, Germano A, Berruti A, et al. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. *Minerva Endocrinol* 2012;**37**:9–23.

[34] Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012;**366**:2189–97.

[35] Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet* 2005;**366**:665–75.

[36] Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;**11**:101–11.

[37] COMETE-Cancer. Thesaurus 'Phéochromocytomes/paragangliomes malins'. www.sfendocrino.org 2014. www.sfendocrino.org/article/599/recommandations.

[38] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;**99**:1915–42.

[39] Taieb D, Sebag F, Barlier A, Tessonnier L, Palazzo FF, Morange I, et al. 18F-FDG avidity of pheochromocytomas and paragangliomas: a new molecular imaging signature? *J Nucl Med* 2009;**50**:711–7.

[40] NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;**19**:1–25.

[41] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011;**164**:851–70.

R. Libé.
J. Bertherat (jerome.bertherat@cch.aphp.fr).
Service des maladies endocriniennes et métaboliques, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
Centre de référence des maladies rares de la surrénale, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Libé R, Bertherat J. Tumeurs de la surrénale. EMC - Urologie 2016;9(1):1-12 [Article 18-185-A-10].

III - Vessie



Exploration urodynamique du bas appareil urinaire

J.-F. Hermieu

Par l'enregistrement de paramètres physiques tels que débit, volume, pression, l'examen urodynamique a pour objectif d'explorer le fonctionnement du bas appareil urinaire. Cet examen permet d'analyser l'équilibre entre la phase de remplissage vésical et la phase de la miction. Examen de deuxième intention, le bilan urodynamique est demandé lorsque l'examen clinique et les examens d'imagerie n'ont pas permis de préciser la cause d'un trouble mictionnel. Utile sur le plan fonctionnel (comment assurer une vidange vésicale complète sans fuite ?), l'examen urodynamique a aussi un rôle de sauvegarde (comment protéger le haut appareil urinaire en maintenant des pressions basses dans la vessie ?). Obtenir des données chiffrées est toujours facile. Encore faut-il que ces données soient exactes et correctement interprétées. Le respect de bonnes pratiques techniques, l'analyse des valeurs obtenues en tenant compte des données cliniques, la connaissance de ses limites permettent une utilisation optimale de l'examen.

Mots clés : Urodynamique ; Débitmétrie ; Cystomanométrie ; Sphinctérométrie ; Vessie ; Sphincter urétral

Plan

Introduction

Les troubles mictionnels sont parfois complexes et insuffisamment explorés par les données de l'examen clinique et morphologique. L'examen urodynamique, par l'enregistrement de paramètres physiques tels que débits, pressions et volumes, permet d'apporter des renseignements complémentaires très utiles à la compréhension du phénomène pathologique en cause.

L'examen urodynamique permet principalement [1] :

- d'identifier des facteurs responsables du trouble mictionnel ;
- d'étudier le fonctionnement vésicosphinctérien ;
- de prédire un risque éventuel pour le haut appareil urinaire ;
- de prédire les complications éventuelles d'un traitement de l'anomalie mictionnelle ;
- de comprendre les raisons de l'échec de ce traitement.

Ces paramètres sont étudiés au cours des différents temps de l'examen : débitmétrie, cystomanométrie appréciant la phase de remplissage et mictionnelle, et profilométrie urétrale.

Idéalement, l'examen urodynamique doit répondre à un exigeant cahier des charges : mesures standardisées ; résultats reproductibles ; tests sensibles et spécifiques ; résultats permettant d'optimiser le choix thérapeutique et d'en connaître les résultats. Concernant l'incontinence urinaire, une des anomalies mictionnelles les plus fréquentes, aucune étude de preuve de niveau 1 n'a pu prouver que le taux d'échec de traitement de l'incontinence urinaire était plus élevé lorsque le traitement était choisi sans examen urodynamique [1]. Néanmoins, de



Figure 1. Unité centrale.



Figure 2. Table d'urodynamique.

nombreux travaux de niveau de preuve 2, 3 ou 4 ont montré l'intérêt du bilan urodynamique dans l'exploration de cette pathologie. La place du bilan urodynamique, et les conditions techniques d'une bonne réalisation et d'une bonne interprétation, ont d'ailleurs fait l'objet de recommandations de l'Association française d'urologie [2].

Comment organiser son laboratoire d'urodynamique ?

Local

La réalisation de bilans urodynamiques impose de disposer d'un local idéalement vaste et lumineux. Une surface de 20 m^2 paraît raisonnable. La porte d'accès doit être suffisamment large pour laisser passer un fauteuil roulant, voire un lit. Ce local doit être facile à nettoyer et disposer d'un point d'eau et d'évacuation [3]. Doivent être prévues une zone de déshabillage pour les patients et une zone de stockage du matériel consommable ou non.

Afin de pouvoir réaliser des débitmétries dans des conditions proches des conditions physiologiques, il est indispensable de disposer d'un endroit calme, isolé, où le patient puisse uriner seul avec une intimité satisfaisante.

Les données étant stockées grâce à des matériels informatiques, il est préférable de disposer d'un ordinateur enregistrant en permanence les données ou de disposer d'un onduleur, évitant les conséquences des microcoupures sources de pertes des données avant que celles-ci ne soient sauvegardées.

Unité centrale (Fig. 1)

L'unité centrale doit être la moins encombrante possible. Le programme informatique doit permettre un paramétrage propre à chaque laboratoire d'urodynamique et à chaque utilisateur. Il doit autoriser les changements de paramètres en cours d'examen (changement de vitesse de remplissage ou changement d'échelle de pression, arrêt et reprise du remplissage en poursuivant la mesure) et permettre le stockage informatique des données de chaque examen. Un écran plat sur lequel le déroulement de l'examen en temps réel s'effectue, un tableau de commande étanche, une imprimante couleur, viennent compléter idéalement l'installation.

La technologie sans fil, assurant la communication entre les différents composants de l'installation, est désormais disponible.

Les programmes d'interprétation automatique sont d'une aide modeste dans la mesure où toutes les données interprétées par la machine doivent être vérifiées et validées par l'opérateur.

Le coût d'une machine urodynamique neuve de base est de l'ordre de 25 000 à 30 000 euros.

Pour acquérir une machine réalisant des vidéos urodynamiques, l'investissement à prévoir est de l'ordre de 70 000 euros. Il est également possible d'acquérir des machines d'occasion pour un investissement d'environ 15 000 euros. Outre les caractéristiques de la machine, une attention toute particulière doit être portée à la pérennité du fabricant et à la qualité de son service après-vente.

Table d'examen (Fig. 2)

Elle doit être parfaitement stable, mobile (dispositif manuel ou électrique) et comporter un tiroir de recueil des urines. Certaines tables comportent un débitmètre intégré et permettent de mettre le patient en position assise ou semi-assise, ce qui facilite l'obtention de la miction en cours d'examen.

Personnel

Idéalement, l'examen est réalisé par un médecin et une infirmière. Afin d'interpréter au mieux les données de l'examen et de détecter le cas échéant des artefacts induits par les conditions de l'examen, il est recommandé d'assister à l'enregistrement des données et de ne pas interpréter a posteriori des courbes enregistrées par un autre opérateur.

Durée de l'examen

Elle est d'environ 1 heure, cette durée incluant l'interrogatoire, l'examen clinique, l'examen proprement dit et son interprétation. Pour les explorations complexes, en particulier chez le patient neurologique et/ou handicapé, une durée supérieure doit être prévue.

Examen urodynamique, bilan de deuxième intention

Avant de réaliser l'examen urodynamique, un bilan clinique, incluant un calendrier mictionnel complété éventuellement d'explorations morphologiques, est indispensable. Le bilan avant l'examen permet souvent d'adapter l'exploration urodynamique à chaque cas particulier. La coopération du patient est indispensable pendant l'examen.

Information du patient

Avant l'examen, une information sur le déroulement de la procédure, les informations que l'on peut en attendre et les



Figure 3. Débitmètre.

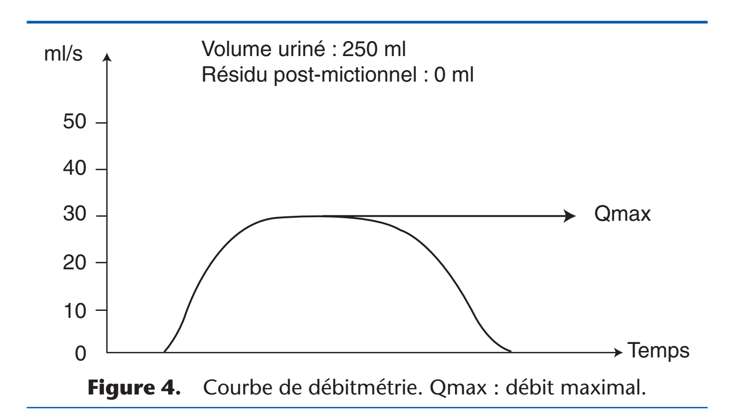


Figure 4. Courbe de débitmétrie. Qmax : débit maximal.

inconvénients éventuels (gêne mictionnelle après sondage, infections urinaires) doit être délivrée au patient. L'examen débutant par une débitmétrie, il est conseillé aux patients d'arriver avec une envie normale d'uriner. Il est, en revanche, déconseillé de se présenter avec une vessie en trop grande réplétion, ce qui risque d'entraîner un spasme sphinctérien et/ou une hypocontractilité détrusorienne.

Contrôle de la stérilité des urines

Outre le risque éventuel d'un sondage et d'un remplissage vésical chez un patient présentant des urines infectées, l'infection urinaire peut modifier les résultats de l'examen (modification de la perception de besoin, apparition de contractions non inhibées du détrusor, modification de la capacité vésicale, etc.). Il est important, avant d'effectuer le sondage urétral, de s'assurer de l'absence d'infection urinaire par une bandelette urinaire et un examen cytobactériologique des urines au moindre doute.

Antibioprophylaxie

L'intérêt indiscutable d'une antibioprophylaxie systématique n'a jamais été démontré. Celle-ci peut donc être réservée à des cas particuliers (patient diabétique, immunodéprimé) ou à des situations potentiellement à risque (vessie rétentionniste). Pour les patients porteurs d'une valve cardiaque, la prophylaxie de l'endocardite n'est pas recommandée par la dernière conférence de consensus sur la prévention de l'endocardite infectieuse [4]. Lorsqu'une antibioprophylaxie est utilisée, il est recommandé d'utiliser un antibiotique actif sur les entérobactéries en dose unique (fluoroquinolone ou fosfomycine trométanol).

■ Débitmétrie

La débitmétrie permet de mesurer le débit urinaire lors de la miction. Cet examen donne des renseignements très importants sur la vidange vésicale, de manière non invasive et pour un coût réduit [5].

Quel matériel utiliser ?

Deux types de matériels sont couramment utilisés (Fig. 3).

Débitmètre par système de pesée

Il mesure la variation du poids d'un récipient se remplissant d'urines lors de la miction. La dérivation de la courbe poids/temps permet d'obtenir la courbe débit/temps. Ce système a l'avantage d'être simple, facile à nettoyer (il suffit de rincer le récipient après l'examen), mais impose un étalonnage régulier du système de pesée.

Débitmètre par disque rotatif

L'urine arrivant sur un disque rotatif ralentit la vitesse de rotation du disque. L'énergie nécessaire à maintenir une vitesse constante est proportionnelle au débit d'urine. Plus le débit est élevé, plus le ralentissement est important. Ce système est de maintenance un peu plus complexe que le système par pesée. La mesure dépend, par ailleurs, du site d'impact du jet sur le disque. Il s'agit néanmoins d'un système fiable et précis.

Le débitmètre doit avoir une précision acceptable (± 5 %), enregistrer des débits de 0 à 50 ml/s, des volumes de 0 à 1 000 ml. Il doit restituer une courbe filtrée permettant une analyse qualitative sans altérer l'exactitude de la mesure.

Comment utiliser un débitmètre ?

- Installer le débitmètre dans une pièce calme, reproduisant le plus possible les conditions physiologiques habituelles afin d'éviter toute inhibition liée aux conditions de l'examen.
- Effectuer si possible la débitmétrie avant la cystomanométrie. En effet, le sondage réalisé lors de cet examen peut modifier les résultats, par les phénomènes psychologiques ou douloureux qu'il entraîne. Ces modifications sont cependant beaucoup plus significatives chez l'homme que chez la femme [6].
- Conseiller au patient de réaliser la débitmétrie avec un besoin normal d'uriner. Une interprétation correcte des courbes nécessite en effet un volume uriné suffisant. Mais une forte réplétion vésicale (supérieure à 600 ml) peut altérer la contraction vésicale et modifier les résultats.
- Conseiller d'uriner normalement, sans effort de poussée, en se détendant le plus possible.
- S'assurer, lors de la miction, que la totalité du jet tombe dans le débitmètre.

Paramètres déterminés par l'examen

Les deux paramètres principaux sont le débit maximal (Qmax) et le volume uriné. Les paramètres accessoires sont le débit moyen (Qmoy), le temps au débit maximal, la durée du débit, la durée de la miction [7]. L'aspect de la courbe est essentiel à étudier (Fig. 4).

Le débit maximal est le débit maximal mesuré lors de la miction après avoir éliminé les pics artefactuels. Il est exprimé en millilitres par seconde.

Le volume uriné est le volume émis lors de la miction. Il s'exprime en millilitres.

Le débit moyen est le volume uriné divisé par le temps de la miction. Ce paramètre n'est interprétable que si le débit urinaire est continu, sans interruption. Il s'exprime en millilitres par seconde.

Le temps au débit maximal est le temps écoulé du début de la miction au débit maximal. Il s'exprime en secondes.

La durée du débit est le temps mesuré lors de l'enregistrement d'un flux. Elle s'exprime en secondes.

La durée de la miction est la durée totale de la miction incluant les périodes d'interruption. Elle s'exprime en secondes. Lorsque la miction est ininterrompue, elle est égale à la durée du débit.

L'aspect d'une courbe normale est une courbe en cloche.

Comment interpréter une débitmétrie ?

L'échelle de la courbe doit être affichée. Compte tenu du niveau de précision du matériel, le débit doit être approché au millilitre par seconde et le volume aux 10 ml.

Interprétation automatique des courbes

Il faut s'en méfier. La machine indique comme débit maximal le débit le plus élevé lors de la miction, celui-ci pouvant correspondre à un pic artefactuel. Ainsi, un pic initial trop élevé peut traduire l'arrivée brutale du flux d'urine sur un débitmètre à système de pesée. Les oscillations irrégulières sur le tracé peuvent témoigner de ricochets de la colonne d'urine sur les parois de l'entonnoir du débitmètre. Un pic artefactuel peut aussi être lié à une variation brutale de l'activité sphinctérienne, à un effort de poussée abdominale ou à un choc sur le débitmètre. Grino et al. [8], analysant plus de 20 000 courbes de débitmétrie, ont montré que l'interprétation manuelle conduisait en moyenne à un débit minoré de 1,5 ml/s par rapport à une interprétation automatique. La différence pouvait dépasser 2 ml/s pour 20 % des patients et 3 ml/s pour 5 %.

Reproductibilité de la débitmétrie

La reproductibilité de la débitmétrie a été bien étudiée chez l'homme. Lors de débitmétries répétées chez le même patient à 2 semaines d'intervalle, la différence moyenne était de – 0,1 ml/s avec une déviation standard de 3,2 ml/s et des variations de – 14,7 ml/s à + 13,8 ml/s [9]. Lorsque les débitmétries sont répétées régulièrement, on constate un effet d'apprentissage, avec une élévation progressive des valeurs enregistrées [10].

Débitmétrie normale

La débitmétrie normale est continue et a un aspect en cloche. Le débit maximal est atteint dans le premier tiers du tracé en moins de 5 secondes.

Le débit maximal et l'aspect de la courbe varient en fonction du volume uriné, mais les parties initiale et finale de la courbe sont toujours semblables.

Plusieurs nomogrammes établis à partir de volontaires sains ont été publiés. Ils montrent la corrélation entre le débit maximal et le volume uriné [11-13]. Un volume uriné de 150 ml, voire de 200 ml, est nécessaire pour pouvoir interpréter les données de l'examen [14]. Pour des raisons anatomiques évidentes, le débit maximal est plus élevé chez la femme que chez l'homme et la durée de la miction plus courte [15]. Le débit maximal n'est pas dépendant de l'âge chez la femme.

La fin du tracé montre une chute rapide du débit, avec une interruption nette du flux.

Débitmétries pathologiques

Diminution du débit maximal

Une dysurie se traduit sur la débitmétrie par un débit maximal et un débit moyen abaissés, une courbe aplatie et une durée mictionnelle allongée. Une dysurie n'est pas synonyme d'obstruction et peut témoigner d'une hypocontractilité vésicale. La débitmétrie ne permet malheureusement pas de différencier ces deux diagnostics, dont la confirmation repose sur l'analyse de l'ensemble des éléments cliniques et paracliniques, voire sur des épreuves pression-débit.

Chez l'homme, un débit maximal d'au moins 15 ml/s pour une miction d'au moins 150 ml est considéré comme normal. Néanmoins, il faut noter que, si 90 % des patients présentant un débit maximal inférieur à 10 ml/s présentent un obstacle à l'évacuation des urines, 30 % des patients ayant un débit mictionnel supérieur à 15 ml/s ont en réalité un obstacle à l'évacuation des urines, l'obstruction étant compensée par une vessie bien contractile [16].

Chez la femme, un débit maximal inférieur à 15 ml/s pour une miction d'au moins 200 ml est pathologique [17]. Axelrod et Blaivas [18], Massey et Abrams [19] et plus récemment Groutz et al. [20] retiennent comme valeur pathologique un débit inférieur à 12 ml/s. Ces chiffres ne sont cependant que des valeurs indicatives, puisque près de 12 % des patientes ayant un débit supérieur à 15 ml/s ont en réalité un obstacle à l'évacuation des urines [21].

Courbes irrégulières à haut débit

Elles correspondent habituellement à des efforts de poussées abdominales secondaires à une hypocontractilité vésicale ou à un obstacle, mais sont parfois liées aux conditions de l'examen.

Lors des efforts de poussées abdominales, les variations sur le tracé sont relativement lentes et le flux continu.

Chez le patient neurologique, les variations sont généralement plus rapides, avec parfois des interruptions de flux. Ces anomalies peuvent orienter vers une dyssynergie vésicosphinctérienne et amener à pratiquer une cystomanométrie avec électromyogramme du sphincter strié à l'aiguille pour confirmer ce diagnostic.

■ Cystomanométrie de remplissage

La cystomanométrie de remplissage a pour but d'étudier les variations de pression/volume dans la vessie durant son remplissage. Elle permet en outre d'étudier la perception du besoin d'uriner, l'activité du détrusor, la capacité et la compliance vésicales. Elle essaie de reproduire et d'analyser les symptômes urinaires ressentis par le patient.

Quel matériel est nécessaire pour réaliser une cystomanométrie ?

Voies de pression (Fig. 5)

Trois voies de mesure de pression représentent la configuration idéale d'une machine d'urodynamique. Ces trois voies sont utilisées pour la mesure de la pression vésicale, la pression urétrale et la pression abdominale. Lors de la cystomanométrie, les voies vésicale et abdominale sont les seules utilisées. Lors de

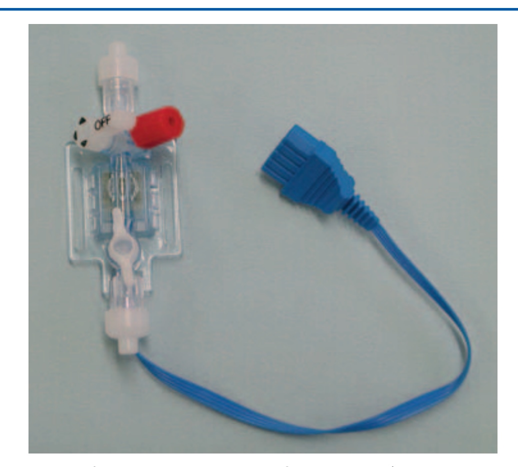


Figure 5. Capteur de pression à eau.

la profilométrie urétrale, les voies vésicale et urétrale sont seules connectées. Il est possible de se limiter à deux voies de pression, mais cette configuration impose qu'une voie soit utilisée alternativement pour la mesure de la pression abdominale lors de la cystomanométrie et la pression urétrale lors de la profilométrie, ce qui multiplie les manipulations et augmente les risques septiques.

Remplissage vésical

Le remplissage vésical peut être réalisé à l'eau, au sérum physiologique, au produit de contraste dilué ou au gaz (gaz carbonique) [14, 22].

Remplissage vésical au gaz

Il est peu coûteux mais a de nombreux inconvénients : remplissage non physiologique ; compressibilité du gaz ; absence de variation de la masse vésicale lors du remplissage ; irritation vésicale, source de contractions non inhibées du détrusor, réduction de la compliance vésicale liée au remplissage rapide ; impossibilité de détecter des fuites, de réaliser une débitmétrie, une épreuve pression-débit, une exploration radiographique couplée à l'urodynamique. Il ne peut plus être recommandé pour réaliser des cystomanométries [14, 23].

Remplissage vésical par un liquide

Il peut être réalisé par simple déclivité grâce à une poche placée sur un pied à perfusion. Ce montage ne permet pas un remplissage à vitesse constante et est influencé par la pression vésicale. De hautes pressions vésicales, par exemple dans une vessie neurogène, ont pour conséquence de ralentir ou d'interrompre le remplissage. Il est préférable de remplir la vessie par une pompe, généralement à galets, assurant un débit de remplissage connu et constant quelles que soient les pressions vésicales.

Volume infusé

Le volume infusé dans la vessie doit être parfaitement connu. Ce volume peut être mesuré par un système de pesée de la poche de perfusion, la différence de poids correspondant au volume perfusé. Le volume infusé peut également être déterminé grâce à une pompe à galets, un tour de pompe à galets correspondant à un volume connu. Ce système impose d'utiliser des tubulures parfaitement adaptées à la pompe à galets utilisée. Des tubulures de calibre inadapté conduisent à une mesure inexacte. Le nombre de tours de pompe à galets détermine un volume perfusé, même si la poche de liquide d'irrigation est vide. Il est indispensable de toujours s'assurer qu'il reste du liquide à perfuser.

Vitesse de perfusion

La vitesse de perfusion du liquide a une grande importance. Le remplissage physiologique de la vessie est en moyenne de 1 à 2 ml/min. Un remplissage trop rapide risque de déclencher des contractions non inhibées du détrusor ou de conduire à une mesure de la compliance ou de la capacité vésicale sous-évaluée. Une vitesse de remplissage de 30 à 50 ml/min peut être recommandée [24]. L'exploration de vessies neurologiques ou douloureuses peut requérir une vitesse de remplissage plus lente, comprise entre 10 et 20 ml/min.

Certains utilisent des remplissages rapides (100 ml/min) comme test de stimulation lorsqu'une contraction détrusorienne suspectée n'a pas été détectée lors d'une cystomanométrie classique.

Température

Le liquide de perfusion utilisé est habituellement à température ambiante, certains préférant un liquide à 37 °C. Un liquide trop froid doit être évité, car il peut déclencher des contractions détrusoriennes [23].



Figure 6. Cathéter à ballonnet T-doc®.

Capteurs

Les capteurs choisis pour mesurer la pression vésicale sont soit des capteurs à eau, soit des capteurs électroniques.

Capteurs à eau

Ce sont les plus utilisés. Ils doivent être purgés de toute bulle d'air. Il existe parfois des variations des résultats en fonction des différents lots de fabrication. Ces capteurs doivent être raccordés au cathéter par des prolongateurs non expansibles, n'altérant pas les temps de réponse (longueur et diamètre adaptés).

Capteurs électroniques [25]

Ils transforment une pression en un signal électrique. Ils sont très fiables, avec une bonne exactitude et une bonne réponse dynamique. La mesure qu'ils effectuent est indépendante de la pression hydrostatique. Ils sont, en revanche, coûteux, fragiles, et posent le problème de leur décontamination/stérilisation, des procédures de nettoyage correctes étant peu compatibles avec une durée de vie prolongée des capteurs.

Cathéters à ballonnets (Fig. 6)

Ils sont remplis à l'air et commercialisés sous le nom T-doc®. Ils comportent deux petits ballonnets remplis à l'air, montés sur le cathéter. Leur précision semble bonne dans une enceinte manométrique de pression telle que la vessie.

Voies de mesure de la pression vésicale

La pression vésicale peut être mesurée par l'intermédiaire d'un cathéter urétral ou par voie sus-pubienne.

Cathéter urétral

L'influence du cathéter urétral sur la miction a été bien documentée chez l'homme. Celle-ci est d'autant plus grande que le cathéter est de gros calibre (10 CH : – 2 à – 3,4 ml/s ; 6 CH : – 1,7 ml/s ; 5 CH : – 1,5 ml/s). Chez la femme, l'effet d'un cathéter urétral sur le déroulement de la miction ne peut être méconnu. Groutz et al. [26] ont montré qu'un cathéter urétral 7 CH diminuait significativement le débit maximal, augmentait significativement le temps de la miction et conduisait fréquemment à une miction en plusieurs fois. Outre l'effet obstructif, le cathéter urétral peut induire des phénomènes réflexes ou psychogènes plus difficilement identifiables.

Un cathéter à deux voies est volontiers utilisé (Fig. 7). Une voie est réservée au remplissage, l'autre permettant la prise de la pression vésicale lors de la cystomanométrie et la prise de la pression urétrale lors de la profilométrie (Fig. 8). Afin de limiter l'influence du cathéter sur la miction, on peut utiliser deux cathéters, l'un servant au remplissage retiré en fin de remplissage, l'autre de 4 ou 5 CH permettant la mesure de la pression vésicale.

Il est aussi possible d'utiliser un cathéter trois voies permettant le remplissage et la mesure de la pression vésicale ou urétrale sans aucune déconnexion ou manipulation (Fig. 9).

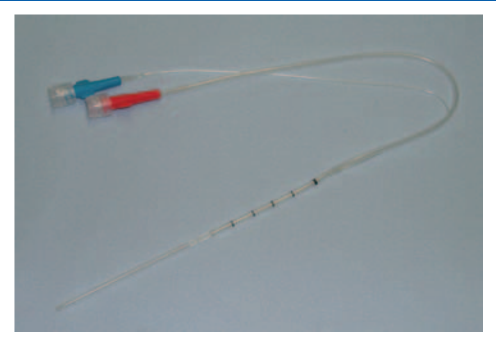


Figure 7. Sonde de Bohler à deux voies.

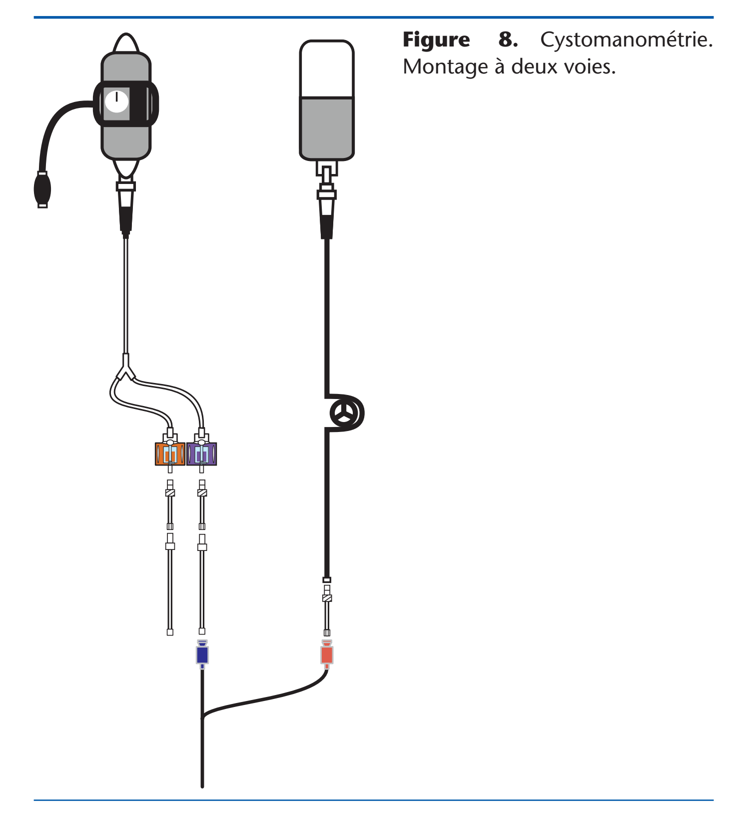


Figure 8. Cystomanométrie. Montage à deux voies.

Voie sus-pubienne

Afin d'éviter l'interaction complexe du cathéter urétral sur le fonctionnement vésical, la voie sus-pubienne a été proposée. Elle nécessite :

- soit un cathéter deux voies mis en place avec un trocard déchirable ;
- soit un cathéter mis en place par voie sus-pubienne permettant de mesurer la pression vésicale et un cathéter urétral de remplissage retiré avant la miction ;
- soit un cathéter une voie sus-pubien servant à remplir la vessie et à mesurer la pression vésicale (débit de perfusion constant et faible, et adapté à la perte de charge du cathéter utilisé).

La voie sus-pubienne est beaucoup plus invasive et retentit aussi sur le comportement vésical (diminution de la contractilité vésicale à l'origine d'une diminution du débit mictionnel).

La voie sus-pubienne doit être réservée à des circonstances exceptionnelles.

Fixation de la sonde

Afin d'éviter l'expulsion de la sonde lors de la miction, il est indispensable de la fixer solidement. Le patient peut également tenir lui-même le cathéter pendant l'examen.

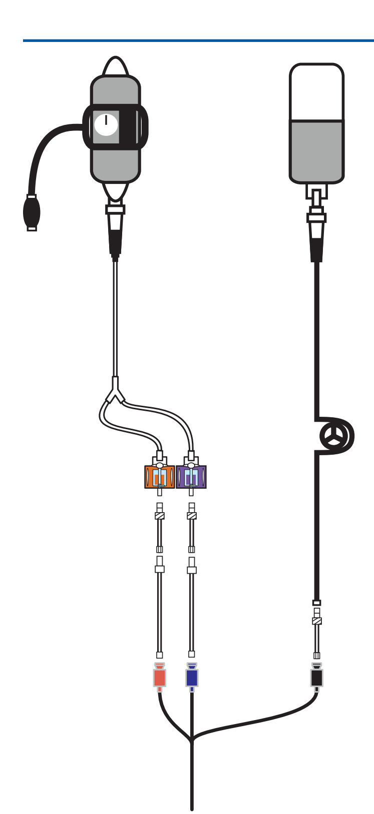


Figure 9. Cystomanométrie. Montage à trois voies.

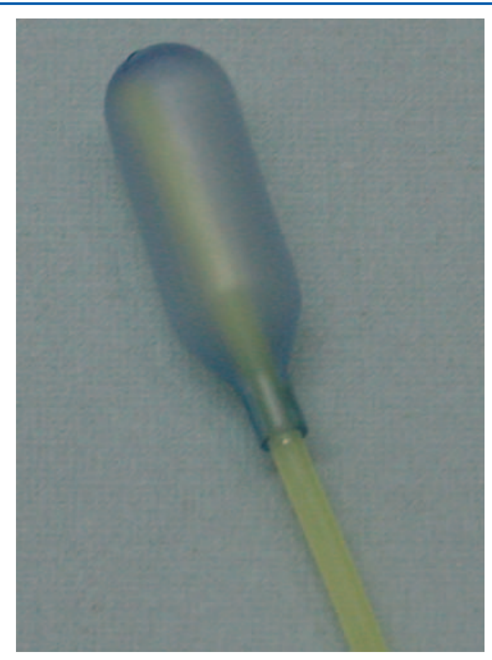


Figure 10. Sonde rectale à ballonnet.

Mesure de la pression abdominale

La pression abdominale est enregistrée simultanément à la pression vésicale. Son site d'enregistrement est le rectum. Le cathéter utilisé préférentiellement est une sonde à ballonnet (Fig. 10). Ce cathéter évite les artefacts de mesure dans le rectum liés à la présence de gaz, liquides et matières solides. Il doit être rempli à 10 %-20 % de son élasticité, le surremplissage provoquant un artefact. Il ne doit pas être lubrifié à l'huile de vaseline pour éviter sa fragilisation.

Il est aussi possible d'utiliser une sonde lentement perfusée (moins de 2 ml/min). Cette sonde a l'inconvénient de pouvoir

être obstruée par des matières et conduit pour le patient au désagrément de la perfusion de liquide dans le rectum.

Affichage des résultats et précision des mesures

Le document final doit répondre aux exigences suivantes :
- pouvoir apprécier une variation de pression sur les courbes d'au moins 5 cmH_2O ;
- afficher les échelles de pression, de temps, de volume de remplissage, de débit ;
- afficher la totalité des courbes.

Recommandations sur les conditions de réalisation de l'examen

Comme pour toute mesure scientifique, le matériel doit être régulièrement étalonné.

Le montage du matériel doit être rigoureux et les tubulures non coudées, exemptes de bulle ou de fuite.

La solution idéale est d'utiliser exclusivement du matériel à usage unique, mais le coût élevé du « tout usage unique » a conduit les fabricants à proposer une partie du matériel pour chaque séance (poches de perfusion, tubulures reliant les poches aux capteurs et à la pompe, capteurs) et une partie pour chaque patient (prolongateur reliant les capteurs à la sonde, tubulure de remplissage, valves anti-retour, sonde).

La position dans laquelle est réalisée la cystomanométrie est variable d'un laboratoire d'urodynamique à l'autre (position couchée, gynécologique, assis, debout). La position assise est recommandée afin d'obtenir facilement une phase mictionnelle.

Après avoir réalisé une débitmétrie, la sonde urétrale est posée.

Le résidu postmictionnel est mesuré.

La sonde rectale est mise en place et fixée.

Le patient est installé dans la position de l'examen.

Mise à zéro et niveau de référence [27]

La mise à zéro doit être effectuée alors que le capteur, le prolongateur rigide perfusé ou l'extrémité du cathéter est ouvert à la pression atmosphérique.

Le niveau de référence est le bord supérieur de la symphyse pubienne. Afin d'éviter l'influence de la pression hydrostatique, les capteurs doivent être placés à ce niveau de référence.

Il est déconseillé d'effectuer la mise à zéro sonde en place connectée. Cette pratique rend la pression de base inconnue, interdit toute comparaison d'un centre à l'autre. Enfin, en raison du relâchement habituel du patient après quelques minutes d'examen conduisant à une baisse des pressions abdominales et vésicales, cette mise à zéro initiale peut conduire à une pression détrusorienne négative !

Il est utile de s'assurer que l'élévation d'une vingtaine de centimètres de l'extrémité des prolongateurs se traduit effectivement par une variation cohérente des pressions enregistrées. Les tubulures sont alors connectées aux sondes et le remplissage débuté. Il est recommandé après quelques dizaines de millilitres de remplissage puis régulièrement de demander au patient de tousser afin de s'assurer que l'élévation de pression abdominale apparaît simultanément et avec la même amplitude sur les voies vésicale et abdominale. Ce test permet de vérifier l'absence d'anomalie sur le montage.

Les paramètres couramment mesurés simultanément lors de la cystomanométrie sont la pression intravésicale Pv (pression régnant à l'intérieur de la vessie), la pression abdominale Pabd (pression autour de l'enceinte vésicale, habituellement estimée à partir du rectum ou du vagin), la différentielle pression vésicale-pression abdominale appelée pression détrusorienne Pdet (part de la pression intravésicale déterminée par les forces actives et passives exercées par la paroi vésicale), le volume perfusé.

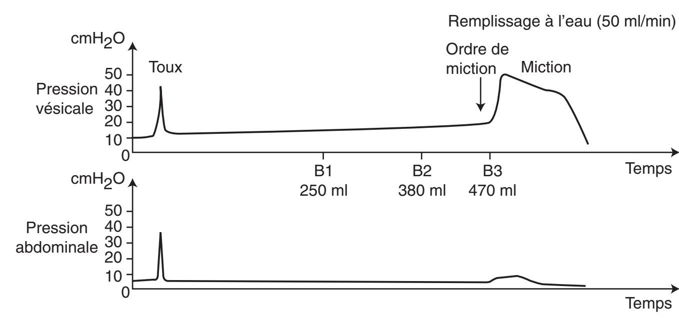


Figure 11. Courbe de cystomanométrie.

Interprétation de l'examen (Fig. 11)

Volume résiduel

Il doit être inférieur à 10 % du volume mictionnel. Le volume résiduel doit toujours être mesuré juste après la miction. Un volume résiduel élevé doit toujours être interprété avec prudence et contrôlé à plusieurs reprises. Lors de mesures répétées, le volume résiduel le plus bas doit toujours être choisi. Une seule mesure d'un résidu post-mictionnel nul permet d'affirmer que le patient vide complètement sa vessie, ce qui ne signifie pas forcément qu'elle ne présente pas une hypocontractilité vésicale ou un obstacle. La mesure du volume résiduel est sujette à caution chez les patients porteurs de diverticules vésicaux ou de reflux vésico-urétéral.

Pression détrusorienne de base

Elle correspond à la pression régnant dans la vessie lorsqu'elle est vide. Elle est normalement inférieure à 20 cmH_2O. L'obésité ou le port d'un corset peuvent augmenter la pression vésicale de base.

Perception du besoin

La perception du besoin d'uriner est habituellement analysée lors de la cystomanométrie.

On décrit [7] la première sensation de remplissage vésical (anciennement premier besoin B1), correspondant à la première sensation que le patient a lors du remplissage. Il est normalement perçu à environ 50 % de la capacité vésicale (entre 150 et 250 ml). Le premier besoin d'uriner (anciennement deuxième besoin B2) « normal » survient à environ 75 % de la capacité vésicale (vers 300 à 350 ml) et correspond à une première sensation de besoin de miction, mais que le patient peut aisément différer. Le besoin intense d'uriner (anciennement troisième besoin B3) « besoin d'uriner persistant » se situe entre 400 et 500 ml de remplissage (90 % de la capacité vésicale).

En réalité, l'analyse de la perception du besoin d'uriner est fort discutable. Il est difficile de faire comprendre au patient à quoi correspondent exactement ces besoins. La sonde urétrale en place peut modifier les perceptions habituellement ressenties. Enfin, la reproductibilité de ce paramètre a été peu documentée.

En pathologie, la vessie peut être hypersensible (première sensation et/ou besoin intense trop précoce), hyposensible (sensation diminuée de remplissage vésical), voire n'entraîner la perception d'aucun besoin. La perception du besoin peut s'accompagner anormalement de douleurs ou d'urgenturie (besoin d'uriner soudain et irrésistible).

Activité du détrusor

Normalement, lors du remplissage vésical, la pression augmente très progressivement. Il est possible d'inhiber toute activité détrusorienne jusqu'à une miction programmée. La survenue de contractions détrusoriennes involontaires pendant la phase de remplissage définit l'hyperactivité détrusorienne.

Ces contractions peuvent survenir spontanément ou à la suite d'épreuves de stimulation (changement de position, audition d'eau qui coule, immersion des mains dans l'eau, test à l'eau glacée, etc.) [14, 22]. Chez des patients présentant des signes cliniques d'hyperactivité vésicale, la contraction vésicale ne surviendrait spontanément que pour un patient sur deux. L'immersion des mains dans l'eau révélerait la contraction pour 20 % des patients. Le meilleur test de stimulation serait de s'asseoir sur les toilettes vessie pleine (68 %).

Initialement, l'International Continence Society (ICS) exigeait une variation de pression d'au moins 15 cmH_2O pour affirmer une contraction non inhibée du détrusor. Cette définition, assez réductrice, a été assouplie par la suite. Toute variation de pression non artefactuelle peut être considérée comme une contraction [14, 22]. Il est très important de noter les symptômes ressentis pendant la contraction.

Deux types d'hyperactivité détrusorienne sont décrits :

- l'hyperactivité détrusorienne phasique (survenue d'ondes de contractions caractéristiques quelles que soient leur durée ou leur amplitude, qu'elles entraînent ou non une fuite, qu'elles soient ou non perçues par le patient) ;
- l'hyperactivité détrusorienne terminale (survenue d'une contraction détrusorienne involontaire non inhibable apparaissant à la capacité maximale cystomanométrique et entraînant souvent des fuites, voire une vidange vésicale).

L'interprétation de ces contractions détrusoriennes est délicate. Lors de cystomanométries de remplissage chez des volontaires sains, des contractions sont observées chez 10 % des patientes. Ce taux est de 45 % lors de bilans urodynamiques ambulatoires. Chez des patients présentant des signes cliniques d'hyperactivité vésicale, des contractions ne sont pas toujours enregistrées lors de la cystomanométrie. Digesu et al. [28] estiment que l'enregistrement de contractions détrusoriennes lors de la cystomanométrie pour le diagnostic d'hyperactivité vésicale a une sensibilité de 54 %, une spécificité de 68 %, une valeur prédictive positive de 28 % et une valeur prédictive négative de 86 %.

Par définition, l'hyperactivité détrusorienne secondaire à une cause neurologique est appelée hyperactivité détrusorienne neurogène. L'hyperactivité détrusorienne sans cause urologique ou neurologique est appelée hyperactivité détrusorienne idiopathique (anciennement instabilité détrusorienne).

L'hypo- ou l'acontractilité détrusorienne ne sont pas recherchées pendant la cystomanométrie de remplissage mais pendant la phase mictionnelle.

Capacité vésicale « urodynamique »

Elle se définit comme le volume vésical obtenu à la fin du remplissage lorsque la miction est autorisée. La raison de la fin du remplissage doit être précisée (besoin habituel d'uriner ?). Cette capacité correspond à la somme du volume uriné et du résidu postmictionnel.

La mesure de la capacité vésicale cystomanométrique se heurte parfois à quelques difficultés [22]. En l'absence de sensibilité vésicale, la capacité vésicale cystomanométrique correspond au moment où le remplissage est arrêté par l'opérateur en raison d'une élévation importante de la pression détrusorienne ou de douleurs. En présence de miction incontrôlée, elle correspond au volume juste avant la miction. En présence d'une insuffisance sphinctérienne, elle peut être mesurée en obturant le col vésical grâce à une sonde à ballonnet.

Cette capacité vésicale cystomanométrique peut être différente de la capacité vésicale fonctionnelle mesurée par un calendrier mictionnel.

Compliance vésicale

La compliance vésicale est le témoin de la propriété de la vessie de s'adapter au remplissage. Une vessie normalement compliante peut voir son volume augmenter beaucoup en modifiant peu sa pression. Cette propriété est liée aux qualités viscoélastiques de la paroi vésicale mais aussi à son contrôle neurologique [24]. Elle permet d'éviter de hautes pressions vésicales et de protéger le haut appareil urinaire.

Sa mesure correspond au rapport variation de volume/variation de pression détrusorienne ($\Delta V/\Delta P$) et s'exprime en ml/cmH_2O. Pour la calculer, l'ICS recommande d'utiliser deux points. Ces deux points doivent être en dehors d'un artefact ou d'une contraction : le point de départ de l'examen (volume nul, pression détrusorienne de base) et le point de fin de remplissage (capacité cystomanométrique maximale, pression détrusorienne à la capacité cystomanométrique maximale) avant le début de la contraction détrusorienne. Cette méthode ne peut être utilisée lorsque le rapport $\Delta V/\Delta P$ évolue pendant le remplissage vésical. Plus qu'une valeur de compliance, il est alors plus judicieux de signaler cette évolution (par exemple compliance initiale normale, anomalie de la compliance terminale).

Les vessies à compliance abaissée sont les plus dangereuses, car elles menacent le haut appareil. Elles peuvent être consécutives à une maladie urologique altérant les propriétés viscoélastiques de la paroi vésicale ou à une atteinte neurologique.

La mesure de la compliance vésicale est influencée par la vitesse de remplissage (une vitesse de remplissage élevée peut diminuer la compliance), par l'endroit sur la courbe de cystomanométrie où elle est mesurée, et peut être faussée par l'existence de fuites au cours de la cystomanométrie, notamment en cas d'insuffisance sphinctérienne [14].

La valeur normale de la compliance n'est pas consensuelle. Pour certains auteurs, elle doit être comprise entre 30 et 50 ml/cmH_2O [24]. Pour d'autres, elle doit être d'au moins 12,5 ml/cmH_2O [14].

Afin d'étudier au mieux les vessies à haute pression, certains auteurs recommandent de prendre en considération compliance vésicale et *detrusor leak point pressure* [22].

Reproductibilité de la cystomanométrie de remplissage

À court et moyen termes (même session ou délai de moins de 4 semaines entre les deux examens), il est constaté une augmentation des volumes des besoins et de la capacité vésicale de 30 à 50 ml. Cette variation est proche de la variation intra-individuelle estimée entre 50 et 60 ml. Le taux d'hyperactivité détrusorienne détectée diminue de 10 %. Ces variations sont vraisemblablement liées à l'adaptation des patientes à l'examen et à un effet d'apprentissage [29, 30].

À 2 ans, ces variations ont disparu [31].

Une grande variabilité des résultats est constatée d'un laboratoire d'urodynamique à un autre, témoignant des différences des pratiques et des appréciations : première sensation de besoin perçue entre 100 et 350 ml ; capacité vésicale évaluée entre 340 et 570 ml ; taux d'hyperactivité détrusorienne variant de 11 % à 17 % [1].

Concernant l'interprétation de l'examen, Venhola et al. rapportent que quatre praticiens expérimentés évaluant des courbes d'urodynamique pratiquées chez des enfants ont une interprétation différente une fois sur quatre [32].

■ Études pression-débit

L'interrogatoire et l'examen clinique, l'urétrographie mictionnelle, l'échographie, la fibroscopie urétrovésicale, la débitmétrie, peuvent apporter un certain nombre d'arguments en faveur de l'origine d'une dysurie. Ils ne sont malheureusement pas toujours fiables pour affirmer ou infirmer la présence d'un obstacle à l'évacuation des urines [33].

Sous l'impulsion d'auteurs tel qu'Abrams [34-36], l'étude de la relation pression-débit a été proposée pour étudier une dysurie.

La mesure de la pression vésicale pendant la miction permet :

- de vérifier que la vessie est contractile ou non ;
- d'apprécier une obstruction en cas de débit mictionnel faible avec une forte pression vésicale ;
- de dépister des efforts de poussée abdominale.

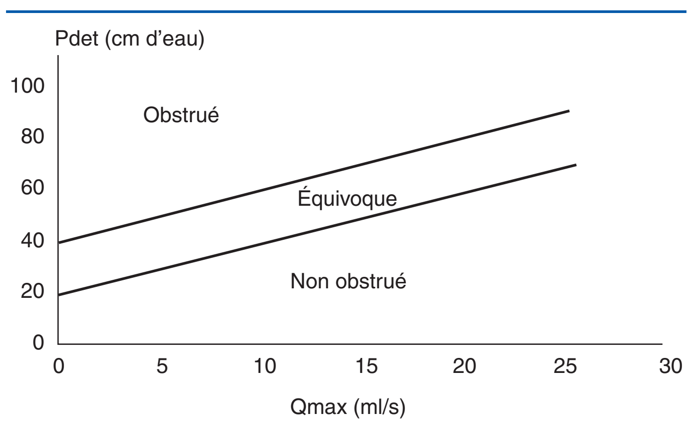


Figure 12. Nomogramme de l'International Continence Society. Pdet : pression détrusorienne ; Qmax : débit maximal.

Différentes méthodes d'interprétation de la relation pression-débit ont été décrites. Elles reposent toutes sur les mêmes principes et nécessitent de connaître simultanément le débit maximal de la miction et la pression détrusorienne au moment du débit maximal. Ces deux données sont reportées sur des courbes de référence permettant d'affirmer ou d'infirmer l'obstruction. Le nomogramme de l'ICS est l'un des plus utilisés [37] (Fig. 12).

Ces études se heurtent malheureusement à plusieurs difficultés (présence du cathéter urétral modifiant la miction, influence de la poussée abdominale, variabilité individuelle de la mesure) rendant leur interprétation délicate et décevante.

En pratique clinique quotidienne, il est possible de se limiter à une comparaison du débit maximal mesuré lors de la débitmétrie initiale avant tout sondage à la pression vésicale maximale mesuré lors du temps mictionnel de la cystomanométrie.

■ Mesures des pressions de fuite

Pression détrusorienne de fuite (PDF)

Elle se définit comme la pression détrusorienne minimale à partir de laquelle apparaît une fuite d'urines en l'absence de contraction détrusorienne véritable ou d'augmentation de la pression intra-abdominale [7, 38]. Sa valeur dépend de la compliance vésicale et de la résistance urétrale. Une PDF élevée est corrélée avec un risque élevé de retentissement sur le haut appareil.

Pression abdominale de fuite (PAF)

Elle se définit comme la pression intravésicale à partir de laquelle apparaît une fuite urinaire lors d'une augmentation de la pression abdominale, en l'absence de contraction détrusorienne [7, 38]. La pression abdominale de fuite lors de l'effort de Valsalva est appelée *Valsalva leak point pressure* (VLPP). La pression abdominale de fuite lors de l'effort de toux est appelée *cough leak point pressure*. Ces tests ont pour but d'étudier globalement la résistance urétrale. Ainsi, une PAF basse témoignerait d'une insuffisance sphinctérienne.

La mesure des pressions de fuite est effectuée chez la femme, lors d'une cystomanométrie à l'eau, durant la phase de remplissage vésical. Si le principe de définir la pression à laquelle se produit une fuite d'urines paraît simple, la méthodologie de réalisation de la mesure est plus complexe car elle dépend de nombreux paramètres.

Paramètres susceptibles de faire varier la mesure

La mesure des pressions de fuite peut être influencée par de nombreux paramètres.

Calibre du cathéter utilisé

Il influence la mesure de la PDF [39]. Plus le cathéter était important, plus le VLPP élevé, probablement par un effet obstructif.

Le calibre du cathéter utilisé influence aussi la mesure de la PAF. Bump et al. [40, 41] ont montré que le VLPP était significativement plus élevé en utilisant un cathéter 8 CH qu'un cathéter 3 CH. Cependant, certaines patientes voyaient paradoxalement leur VLPP diminuer en utilisant un cathéter de plus gros calibre. Ces variations montrent, une fois de plus, les interactions complexes et pas toujours prévisibles d'un cathéter sur l'urètre.

Lieu d'enregistrement des pressions

La mesure de la PDF est toujours effectuée dans la vessie. En revanche, la mesure du VLPP a pu être réalisée dans la vessie, le vagin ou le rectum. La mesure rectale permet d'éviter l'effet obstructif d'un cathéter urétral. Mais elle ne permet pas de détecter des contractions non inhibées éventuelles du détrusor. Le rectum est d'autre part animé de contractions péristaltiques et rempli d'un contenu hétérogène (gaz, matières solides et liquides) peu propice à une mesure fiable de pression. Bump et al. [41] affirment que la mesure du VLPP en ces différents sites n'est pas identique et semble préférer le site vésical. Payne et al. [42] retrouvent des pressions plus élevées en utilisant un cathéter urétral et préfèrent le site rectal également préconisé par le comité de standardisation de la Société internationale francophone d'urodynamique (SIFUD) [43].

Position de la patiente

Aucune étude ne compare la mesure du VLPP dans les différentes positions possibles. La position idéale la plus proche des conditions physiologiques est la position debout. Pour des raisons pratiques évidentes, tant de bonne fixation de la sonde que de confort de l'opérateur, le VLPP est le plus souvent réalisé en position assise ou semi-assise.

Volume de remplissage vésical

Pour la plupart des auteurs [44-46], il existe une relation inversement proportionnelle entre VLPP et remplissage vésical. Cette relation serait liée à une fatigabilité sphinctérienne lors de l'examen, à une élévation de la pression vésicale lors du remplissage, à une infundibulisation progressive du col vésical. Pour d'autres auteurs [47], il n'existerait aucune corrélation entre degré de remplissage vésical et VLPP.

Le comité de standardisation de la SIFUD [43] recommande de pratiquer la mesure du VLPP à 200 ml de remplissage ou à 50 % de la capacité vésicale lorsqu'il s'agit d'une petite vessie. Si le test est négatif, il est répété tous les 100 ml jusqu'à la capacité vésicale maximale.

Type d'effort de poussée abdominale

Selon Bump et al. [41], la mesure de la PAF serait plus élevée lors d'un effort de toux que lors d'une manœuvre de Valsalva. La plupart des auteurs et certaines sociétés savantes [41] préconisent le choix de la manœuvre de Valsalva. En effet, la toux entraîne une variation de pression abdominale très rapide, importante et fugace, donc difficilement mesurable. D'autre part, l'effort de toux s'accompagne normalement d'une contraction périnéale réflexe concourant à élever le seuil de fuites à l'effort [48].

Mode de détection des fuites

Le mode de détection de la fuite est essentiel. La technique initiale du VLPP utilisait une détection vidéoscopique. La vessie était initialement remplie de produit de contraste et l'effort de poussée réalisé sous contrôle scopique. Cette technique est reproductible [49] et permet une analyse rétrospective. Elle a

pourtant l'inconvénient de nécessiter un investissement très coûteux pour un test présenté comme simple.

La détection visuelle de la fuite semble préférable. Elle peut être facilitée par la coloration des urines par du bleu de méthylène.

Mode de transmission des données

Pour des raisons humaines et techniques évidentes, la pression enregistrée ne peut correspondre exactement à l'instant précis où se produit la fuite. Il existe en effet un délai incompressible entre la survenue de la fuite, la visualisation de la fuite par l'opérateur et le relevé de la pression à laquelle elle se produit.

Il existe aussi un certain délai de transmission entre le cathéter mesurant la pression et l'unité informatique. Ces délais inévitables sont de l'ordre de quelques dixièmes de secondes et ne peuvent être méconnus.

Variations liées à la patiente

Certaines patientes ne peuvent réaliser un effort de Valsalva suffisant pour entraîner une fuite d'urines [41, 50]. Le test est donc considéré comme faussement négatif.

La plupart des auteurs [51-53] considèrent qu'une volumineuse cystocèle, par l'effet obstructif et par l'amortissement des pressions qu'elle entraîne, rend inapplicable la mesure du VLPP. Le test est soit négatif, soit surévalué, non par les forces de clôture urétrale mais par les conditions anatomiques particulières liées au prolapsus génital.

Recommandations sur les conditions de réalisation de l'examen

En 1998, la SIFUD a proposé les conditions suivantes pour réaliser un VLPP [43] :

- position demi-assise ;
- capteur intrarectal ;
- test réalisé indépendamment ou au décours de la cystomanométrie ;
- volume de remplissage : 200 ml ;
- type d'effort : poussée abdominale standardisée par mesure (éventuellement enregistrée) de la pression expirée dans un manomètre (paliers de 10 en 10 mmHg jusqu'à 40 mmHg) ;
- visualisation directe de la fuite ;
- contre-indication : prolapsus à la vulve ou extériorisé, pneumothorax ;
- interprétation : en cas de test positif (présence de fuite), donner la valeur la plus basse des trois ; en cas de test négatif (absence de fuite), donner la valeur maximale de poussée abdominale atteinte.

Recommandations pour l'interprétation de l'examen

Reproductibilité

Bump et al. [40, 41] ont démontré que la mesure du VLPP était reproductible chez 80 % des patientes, avec néanmoins des variations individuelles difficiles à prédire, parfois très importantes. Heritz et Blaivas [51] considèrent le test comme parfaitement reproductible en inter- ou intraexaminateur. Griffiths et al. [1] estiment que la reproductibilité du test est faible du fait des variations biologiques et de la technique elle-même.

Pression détrusorienne de fuite

Sa mesure a pour objectif de détecter essentiellement, dans la population neurologique, les patientes à risque de dégrader leur haut appareil urinaire. La valeur de 40 cmH_2O paraît être la valeur seuil pour ce risque [52, 54].

Pression abdominale de fuite

Sa mesure a pour but d'évaluer de manière globale la fonction sphinctérienne chez la femme. McGuire et al. [55] et Nitti et Combs [56] étudiant des femmes incontinentes par examen vidéo-urodynamique ont constaté que lorsque le VLPP était inférieur à 60 cmH_2O, l'incontinence urinaire était préférablement liée à une insuffisance sphinctérienne. Au-delà de 90 cmH_2O, elle était liée à une hypermobilité cervico-urétrale. Entre 60 et 90 cmH_2O, l'incontinence urinaire était liée à l'association de ces deux causes. Ces constatations ont conduit à proposer ce test comme aide au diagnostic d'incontinence urinaire d'effort féminine. Aucune publication à ce jour n'a cependant montré l'intérêt de ce test dans le choix thérapeutique ou une amélioration des résultats thérapeutiques en fonction de la valeur du VLPP.

Comparaison pression abdominale de fuite et pression urétrale

De nombreuses publications ont porté sur la comparaison de la mesure de la pression urétrale et du VLPP censés évaluer la fonction sphinctérienne.

Mac Guire et al. [55], comparant ces deux tests chez 125 femmes incontinentes, concluaient qu'ils n'étaient pas corrélés. Cependant, aucune donnée statistique ne venait préciser cette conclusion.

Sultana [57] démontrait, au contraire, une corrélation statistiquement significative. Le VLPP permettait de prédire de basses pressions urétrales avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 34,7 %.

Swift et Ostergard [58] étudiaient l'aptitude du VLPP à détecter une pression de clôture maximale de l'urètre (Pcmu) inférieure à 20 cmH_2O en fonction de différentes valeurs seuils. Pour un VLPP de 45 cmH_2O, le test avait une très bonne spécificité (90 %) et une sensibilité correcte (80 %). Pour un VLPP de 60 cmH_2O, le test avait une excellente sensibilité (90 %) mais une mauvaise spécificité. Le choix de la valeur seuil est donc essentiel selon que l'on souhaite disposer d'un outil de dépistage ou de diagnostic précis d'une Pcmu basse.

Theofrastous et al. [59], quant à eux, démontrèrent que lorsque la fuite d'urines survenait lors d'une manœuvre de Valsalva sur une vessie peu remplie la Pcmu était en règle basse.

Aucun argument ne permet d'affirmer la supériorité du VLPP ou de la mesure de la pression urétrale pour évaluer la fonction sphinctérienne. Ces deux tests évaluent l'urètre de manière différente et apportent des renseignements complémentaires, l'insuffisance sphinctérienne ne pouvant être affirmée sur un argument clinique ou paraclinique, mais sur un faisceau d'arguments [60-62].

La réalisation du VLPP ne peut être recommandée en pratique clinique quotidienne.

■ Mesure de la pression urétrale

Elle consiste à enregistrer la pression tout au long de l'urètre par l'intermédiaire d'un cathéter retiré progressivement de la vessie au méat urétral. Cette pression peut être mesurée dans des conditions de repos (mesure statique) ou lors de manœuvres particulières telles que l'effort de retenue ou la toux (mesure dynamique). La mesure de la pression urétrale permet d'évaluer de manière globale l'ensemble des forces occlusives appliquées à l'urètre (force musculaire lisse et striée, vascularisation, tissu urétral et périurétral) [63].

Le but de cette mesure est de tenter de connaître la fonction sphinctérienne urétrale dont l'appréciation est difficile cliniquement ou par d'autres examens complémentaires endoscopiques, radiographiques ou échographiques. L'évaluation du sphincter urétral est pourtant essentielle car de nombreuses publications ont montré que les techniques usuelles de correction de l'incontinence urinaire d'effort féminine avaient de mauvais résultats lorsque la fonction sphinctérienne était médiocre.

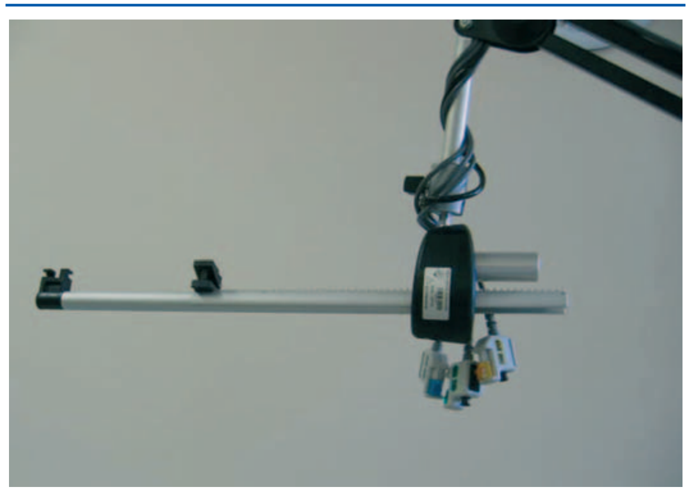


Figure 13. Bras de retrait automatique.

Recommandations sur les conditions de réalisation de l'examen [64]

La mesure du profil urétral nécessite d'enregistrer simultanément la pression dans l'urètre (Puh) et la vessie (Pv) tout au long du retrait du cathéter.

Deux capteurs de pression sont nécessaires. Le logiciel des machines d'urodynamique calcule la différentielle pression urétrale-pression vésicale correspondant à la pression de clôture de l'urètre.

Le cathéter est retiré au mieux par un bras de retrait automatique (Fig. 13) à vitesse connue et constante.

Plusieurs méthodes de mesure sont utilisables.

Le cathéter perfusé selon la méthode de Brown et Wickham [65] possède deux voies, une s'ouvrant à l'extrémité du cathéter (permettant de mesurer la pression vésicale), l'autre s'ouvrant par au moins deux orifices latéraux opposés à 5 cm de l'extrémité du cathéter (permettant de mesurer la pression urétrale). Le cathéter est perfusé pour mesurer une résistance à l'écoulement. En effet, l'urètre étant collabé, il n'est pas possible de mesurer une pression telle que l'on peut le faire dans une enceinte manométrique. Le cathéter doit délivrer un débit constant et connu. Le fluide de perfusion utilisé préférentiellement est de l'eau distillée, le sérum physiologique pouvant, par le dépôt de sel qu'il entraîne, altérer les capteurs de pression ou les régulateurs de débit. La vitesse de perfusion doit être de 2 ml/min.

Le microcapteur électronique élimine les erreurs dues à l'utilisation de liquide mais introduit des erreurs liés à l'orientation du transducteur monté sur le cathéter, à son poids et à sa rigidité pouvant interférer avec l'urètre. Il est réutilisable, ce qui pose le problème de sa stérilisation. Par ailleurs, il est fragile et d'un coût élevé.

Le cathéter à ballonnets, initialement rempli à l'eau, est actuellement rempli à l'air et commercialisé sous le nom de T-doc®. Il comporte deux petits ballonnets remplis à l'air, montés sur le cathéter. Si la précision semble bonne dans une enceinte manométrique de pression telle que la vessie, il semble surestimer la pression dans l'urètre vraisemblablement en raison de l'interaction du ballonnet avec la paroi urétrale [66].

Avant de débuter la mesure, la mise à zéro des capteurs est indispensable. Si l'on utilise un capteur électronique ou à air, le « zéro » est fait au niveau de la pression atmosphérique. Si l'on utilise des capteurs perfusés, le « zéro » est fait au niveau de la symphyse pubienne en tenant compte de la perte de charge du matériel utilisé.

Si la perte de charge du cathéter perfusé à 2 ml/min n'est pas nulle, le « zéro » doit être fait avec la sonde perfusée, les orifices de la voie urétrale étant positionnés à hauteur de la symphyse pubienne. On peut également effectuer ce « zéro » dans la vessie, la voie urétrale étant perfusée. Cette méthode ne permet pas d'apprécier la pression vésicale de base mais est suffisante pour mesurer la pression différentielle urètre-vessie.

Si le cathéter utilisé, perfusé à 2 ml/min, n'a pas de perte de charge, le « zéro » peut être effectué en plaçant l'extrémité des prolongateurs, voie urétrale perfusée, à hauteur de la symphyse pubienne.

L'ensemble des connexions doit être étanche, aucune bulle d'air ne devant se trouver dans les tubulures. Lorsque les orifices urétraux de la sonde sont dans la vessie, il faut vérifier que les voies vésicale et urétrale affichent la même valeur et que lors de l'effort de toux la variation de pression est identique sur les deux voies.

Plusieurs retraits sont habituellement réalisés afin d'étudier la reproductibilité des mesures. Les retraits sont effectués prolapsus réduit dans une position de repos.

L'absence de variation de la pression urétrale lorsque le capteur est immobilisé au point où la pression urétrale est maximale permet de s'assurer de l'absence d'instabilité urétrale.

Le profil de retenue se définit comme la variation de pression, mesurée au point où la pression urétrale est maximale, lors de l'effort de retenue.

L'étude de la transmission des pressions se définit comme l'analyse des variations de pression dans la vessie et dans l'urètre lors de la toux à différents points du profil.

Paramètres susceptibles de faire varier la mesure

La mesure de la pression urétrale peut être influencée par de nombreux paramètres.

Le calibre du cathéter utilisé n'a pas d'influence sur la mesure en dessous de 12 CH [67].

Les capteurs électroniques ou les capteurs perfusés monotrous mesurent la pression urétrale en un point. L'orientation du capteur modifie le résultat obtenu. La longueur fonctionnelle mesurée à 12 heures est plus courte que celle mesurée à 6 heures, la pression urétrale mesurée à 12 heures est plus élevée que celle mesurée à 6 heures [68]. Afin d'éviter l'effet d'orientation du cathéter, il est recommandé d'utiliser des cathéters perfusés multitrous effectuant une mesure circonférentielle et évitant cet effet d'orientation [64].

Les cathéters perfusés ne mesurent pas une pression mais mesurent une résistance à l'écoulement. Ainsi, un trouble de la compliance urétrale peut se traduire par un pic de pression simulant une activité sphinctérienne [64, 69].

La vitesse de perfusion des cathéters est habituellement de 2 ml/min [65, 67, 70]. Trop lente, la perfusion peut réduire l'amplitude du profil, trop rapide elle peut fausser le résultat.

La vitesse de retrait du cathéter a peu d'influence sur le profil urétral lorsqu'elle est lente. La vitesse de retrait habituellement utilisée est de 1 mm/s [64].

Le remplissage vésical entraîne une augmentation de la pression urétrale [71-74]. Chez la femme non ménopausée, non incontinente à l'effort, la pression urétrale augmente au fur et à mesure du remplissage vésical. Cette augmentation n'est pas retrouvée chez la femme incontinente à l'effort [75-78].

La position du patient n'est pas sans conséquence sur la mesure du profil urétral. Chez la femme continente à l'effort, la pression de clôture urétrale est plus élevée en position debout qu'en position couchée [79], cette augmentation n'étant pas retrouvée chez la femme incontinente à l'effort. Pour Bhatia et Ostergard [75], le passage de la position couchée à la position debout entraîne une diminution de la pression urétrale.

L'extériorisation d'un prolapsus génital chez la femme ne modifie pas, selon Schussler et al. [80], la pression urétrale au repos. Elle peut en revanche, par son effet « pelote », masquer une incontinence urinaire à l'effort. Il est recommandé de réaliser le profil urétral prolapsus réduit.

La mesure urétrale est enfin influencée par le statut hormonal de la femme [81], la grossesse [82], l'accouchement [67, 83], une activité intellectuelle pendant l'examen [84], l'anesthésie générale avec curarisation [85] et certains traitements agissant sur les récepteurs alpha cervico-urétraux.

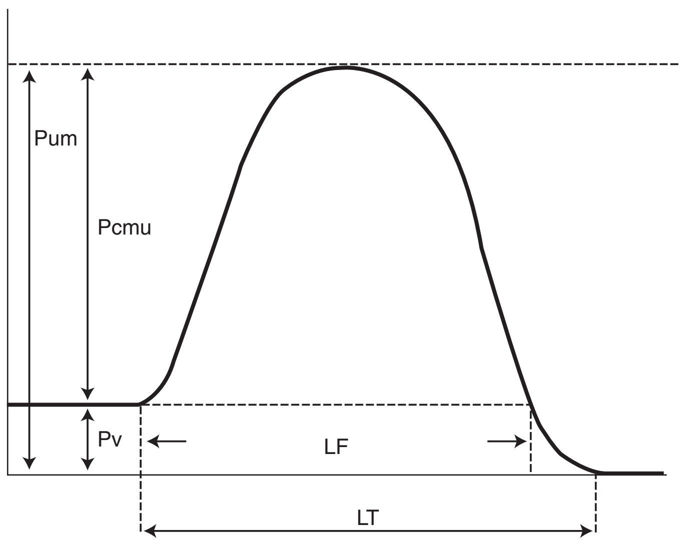


Figure 14. Courbe de profilométrie urétrale chez la femme. LF : longueur fonctionnelle de l'urètre ; LT : longueur totale de l'urètre ; Pcmu : pression de clôture maximale de l'urètre ; Pum : pression urétrale maximale ; Pv : pression intravésicale.

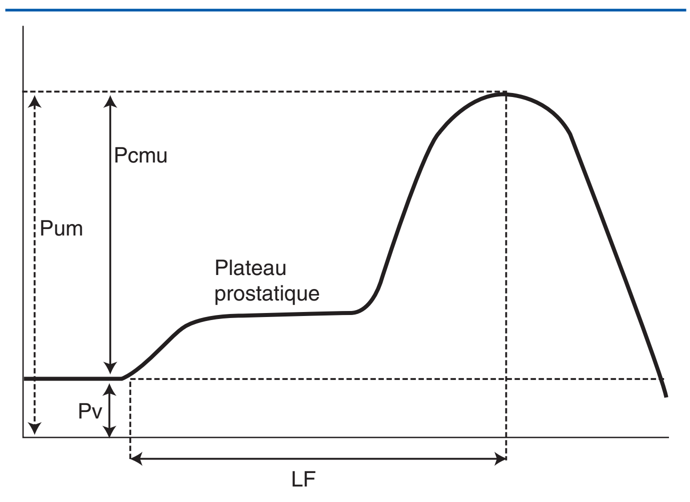


Figure 15. Courbe de profilométrie urétrale chez l'homme. LF : longueur fonctionnelle de l'urètre ; Pcmu : pression de clôture maximale de l'urètre ; Pum : pression urétrale maximale ; Pv : pression intravésicale.

Paramètres déterminés par l'examen (Fig. 14, 15) [7, 38]

- Pression urétrale : pression de perfusion nécessaire pour ouvrir un urètre fermé. Elle s'exprime en centimètres d'eau.
- Profil de pression urétrale : courbe indiquant la pression intraluminale tout au long de l'urètre.
- Pression urétrale maximale : pression maximale mesurée sur le profil urétral.
- Pression de clôture urétrale : différence entre pression urétrale et pression vésicale.
- Pression de clôture urétrale maximale : différence entre la pression urétrale maximale et pression vésicale.
- Longueur fonctionnelle urétrale : longueur de l'urètre pendant laquelle la pression intra-urétrale excède la pression vésicale. Elle s'exprime en centimètres.
- Ratio de transmission des pressions vésicales à l'urètre : rapport exprimé en pourcentage entre l'augmentation de la pression urétrale et l'augmentation de la pression intravésicale lors d'un effort. Cette mesure est effectuée tout au long de l'urètre.
- Pression de clôture urétrale en retenue : elle permet d'apprécier le gain de pression urétrale en retenue et de dépister une inversion de commande périnéale (augmentation de la pression vésicale liée à une poussée abdominale).

Recommandations pour l'interprétation de l'examen

Il est indispensable d'indiquer les conditions de réalisation de l'examen : position, volume de remplissage vésical, type de capteur utilisé, type du cathéter utilisé (taille, nombre de voies, nombre et orientation des trous), débit de perfusion des capteurs, type et vitesse de retrait du cathéter (manuelle, automatique), état des prolapsus.

Longueur fonctionnelle urétrale

Sa normale est chez la femme de 3 ± 0,5 cm. Ce paramètre, populaire dans le milieu gynécologique, est en réalité peu fiable. Il ne peut être utilisé comme critère diagnostique de l'incontinence urinaire féminine en raison de chevauchements de valeurs entre femmes continentes et incontinentes [67, 70]. La colposuspension augmente la longueur fonctionnelle [81, 86] de l'urètre mais sa mesure ne peut être considérée comme critère pronostique dans la mesure où il n'existe aucune corrélation entre la valeur de la longueur fonctionnelle et le résultat postopératoire [87]. Chez l'homme, la mesure de la longueur fonctionnelle urétrale pourrait avoir un intérêt prédictif du risque d'incontinence urinaire après prostatectomie.

Pression urétrale maximale

Chez la femme, elle est corrélée à l'âge. Certains auteurs proposent pour définir les valeurs normales des « formules » (pression urétrale maximale = 92 − l'âge) [88], d'autres des intervalles de valeur par tranche d'âge [89] (de 20 à 39 ans : 53,5 ± 10,6 ; de 40 à 49 ans : 49,1 ± 12,4 ; de 50 à 59 ans : 44,5 ± 9,3 ; de 60 à 69 ans : 43,5 ± 15,7). On admet cependant qu'une valeur inférieure à 30 cmH_2O témoigne d'une insuffisance sphinctérienne.

Chez l'homme, le pic urétral maximal est précédé d'un plateau appelé plateau prostatique. Ce plateau est d'environ 1,5 cm de longueur et correspond à une pression de 21 à 40 cmH_2O. En cas d'hypertrophie prostatique, ce plateau est augmenté en hauteur et en longueur [70]. Sa mesure n'est cependant d'aucune aide dans le bilan d'une hypertrophie bénigne de la prostate ou pour orienter une décision thérapeutique.

Les formules utilisées chez la femme pour définir la « norme » de la pression urétrale maximale ne sont pas applicables chez l'homme. Il faut par ailleurs se souvenir que pic de pression ne signifie pas obligatoirement sphincter contractile mais peut correspondre à un trouble de compliance urétrale lié par exemple à un rétrécissement cervico-urétral.

L'interprétation de la mesure de la pression urétrale nécessite de tenir compte d'une grande variabilité d'une mesure à l'autre, bien démontrée par de nombreux auteurs [68, 90-93].

La pression urétrale ne peut être considérée comme un test utile pour diagnostiquer une incontinence urinaire féminine. Il existe en effet de très importants chevauchements entre femmes incontinentes à l'effort et femmes continentes [47, 94]. Une pression urétrale élevée n'est par ailleurs pas obligatoirement le témoin d'une activité sphinctérienne efficace. Aucune étude prospective ne permet d'affirmer l'intérêt de la mesure de la pression urétrale pour déterminer le type de dysfonctionnement urétral à l'origine de l'incontinence [95].

Il n'y a pas de parallélisme entre la valeur de la pression de clôture urétrale et la sévérité de l'incontinence [95].

Il a été en revanche bien établi qu'une pression urétrale basse (inférieure à 20 cmH_2O) est un facteur d'échec postopératoire des techniques classiques de correction de la cervicocystoptose [96, 97]. Cette constatation n'a cependant à ce jour pas été démontrée avec des techniques plus récentes de cure d'incontinence urinaire d'effort telle que la technique *tension free vaginal*

tape (TVT). Homma [14] considère que la pression de clôture urétrale n'est plus un critère prédictif valable.

Ratio de transmission des pressions vésicales à l'urètre

L'aspect typique est un ratio proche de 100 % au col vésical, diminuant à 70 % à l'urètre proximal pour réaugmenter à plus de 85 % à l'urètre moyen et distal [1]. Une mauvaise transmission des pressions, se traduisant par un pic de pression moins élevé dans l'urètre que dans la vessie lors de l'effort de toux, définit un défaut de transmission et serait selon la théorie d'Enhorning [98] un critère diagnostique de l'incontinence urinaire d'effort par cervicocystoptose. Cependant, pour Richardson [96] ce test serait très spécifique et peu sensible, alors que pour Bump et al. [99] il serait très sensible et peu spécifique. En réalité, cette mesure est influencée par de nombreux paramètres la rendant peu fiable (variation selon le lieu de mesure [100], la toux utilisée [101, 102], l'orientation du capteur [88, 103], le remplissage vésical [39], l'extériorisation et la réduction du prolapsus), est source d'une grande variabilité individuelle [104], est peu reproductible [102, 105, 106], n'est pas corrélé au degré d'hypermobilité urétrale [107]. D'autres paramètres comme la position de la patiente [108] n'ont, en revanche, pas d'influence sur la mesure du taux de transmission des pressions. Pour toutes ces raisons, cette mesure ne peut être utilisée pour analyser une incontinence urinaire d'effort [109] ni comme un critère prédictif du résultat postopératoire [97, 110].

Stabilité urétrale

Son étude nécessite de bloquer le capteur de mesure au point du profil où la pression urétrale est maximale et d'étudier les variations de pression. Certains auteurs ont suggéré que des variations de la pression urétrale pouvaient correspondre à un phénomène pathologique et être à l'origine de symptômes urinaires [93, 111]. Cet engouement pour le concept d'« instabilité urétrale » a trouvé peu d'écho au-delà des années 1980. Sorensen [77] a montré qu'il existait des variations physiologiques de la pression urétrale atteignant parfois plusieurs dizaines de centimètres d'eau. Les artefacts techniques liés au déplacement de la sonde ou de la patiente peuvent aussi simuler une instabilité urétrale. En raison de l'imprécision de ce terme, l'ICS recommande de ne plus utiliser l'expression « instabilité urétrale » [1].

■ Études vidéo-urodynamiques

Ces études consistent à coupler à la cystomanométrie une exploration morphologique du bas appareil urinaire, radiographique ou échographique. Ces études ont pour objectif d'apporter un maximum de renseignements sur le fonctionnement vésicosphinctérien [52, 94]. Elles permettent de visualiser le niveau d'un obstacle à l'évacuation des urines, l'ouverture du col vésical, un reflux vésico-urétéral, un diverticule vésical, une hypermobilité urétrale, un prolapsus génital avec son retentissement sur la miction. Leur point fort est de permettre une analyse a posteriori ou une réanalyse de l'examen. Leurs points faibles sont un investissement important en raison du coût du matériel nécessaire, une irradiation non négligeable pour les études radiologiques, la possibilité d'artefacts (modifications de la miction liées à l'hyperviscosité du produit de contraste ou à la présence d'une sonde d'échographie endocavitaire) [14].

Ces études sont peu développées en France. L'intérêt d'une étude couplée vidéo-urodynamique par rapport à des examens séparés consécutifs ne paraît pas décisif [24].

■ Examen urodynamique ambulatoire

Un certain nombre de critiques peuvent être formulées à l'encontre de l'examen urodynamique standard. Il s'agit d'un examen enregistrant, sur une courte durée, le fonctionnement vésicosphinctérien dans des conditions non physiologiques (présence d'un opérateur, stress de l'examen, position imposée, remplissage rapide vésical par un liquide à température ambiante). Cet examen est d'ailleurs parfois mis en défaut pour explorer ou identifier l'origine d'un trouble fonctionnel urinaire.

L'examen urodynamique ambulatoire a pour but d'enregistrer sur une longue durée (jusqu'à 24 heures) la pression vésicale et la pression abdominale. Cet enregistrement est effectué au cours des activités normales de la vie alors que la vessie se remplit physiologiquement. Sur le plan pratique, une sonde urétrale permettant de mesurer la pression vésicale, une sonde rectale mesurant la pression abdominale, éventuellement un détecteur de fuites, sont mis en place et reliés à un boîtier miniaturisé que porte la patiente. Ce boîtier permet d'enregistrer les données avec une autonomie de plusieurs heures. Le patient peut, grâce à différents boutons placés sur le boîtier, signaler les événements éventuels se produisant lors de l'enregistrement.

La comparaison chez des volontaires sains du bilan urodynamique standard à l'examen urodynamique ambulatoire a montré les résultats suivants : lors d'un examen urodynamique ambulatoire, une hyperactivité vésicale est retrouvée deux fois plus fréquemment [14, 22, 112-114], la pression vésicale de remplissage est plus basse, la pression vésicale permictionnelle plus élevée, la capacité vésicale plus basse [14, 112-116].

Malgré l'enthousiasme de ses promoteurs, l'examen urodynamique ambulatoire demeure un examen peu utilisé. Même s'il permet un enregistrement prolongé des paramètres vésicaux, la présence de cathéters modifie les conditions physiologiques du fonctionnement vésicosphinctérien. La détection très fréquente de contractions vésicales non symptomatiques chez des volontaires sains amène d'ailleurs à se poser quelques interrogations. Ces contractions vésicales correspondent-elles à un phénomène physiologique ou à des artefacts induits par les conditions de l'examen ?

La place de l'examen urodynamique ambulatoire et son intérêt réel demandent à être précisés. L'examen urodynamique ambulatoire n'est pas recommandé en pratique clinique quotidienne.

■ Indications du bilan urodynamique

Le bilan urodynamique est le moyen d'évaluer l'équilibre vésicosphinctérien. Cet examen de deuxième ligne doit être demandé lorsque les explorations cliniques et complémentaires (imagerie, biologie, endoscopie) n'ont pas permis d'identifier la cause d'un trouble mictionnel. Cet examen est aussi utile pour évaluer le risque de retentissement sur le haut appareil urinaire d'un trouble du bas appareil. Cet examen est enfin parfois nécessaire pour apprécier les chances de succès d'un traitement du trouble mictionnel et d'en prédire les risques éventuels.

Chez la femme

L'incontinence urinaire est un des troubles mictionnels les plus fréquents chez la femme. Les indications du bilan urodynamique dans l'incontinence urinaire féminine non neurologique ont été précisées par les recommandations de l'Association française d'urologie [2] :

- l'examen urodynamique n'est pas utile pour le diagnostic d'une incontinence urinaire féminine qui demeure un diagnostic clinique ;
- avant toute chirurgie d'une incontinence urinaire d'effort pure, du fait du risque d'augmentation des résistances urétrales, l'évaluation de la vidange vésicale par la mesure du débit maximal et du résidu postmictionnel est recommandée ; un bilan urodynamique complet n'est pas obligatoire mais permet d'aider à établir un pronostic et à informer la patiente de son fonctionnement vésicosphinctérien ;

- un examen urodynamique complet est en revanche recommandé pour explorer une incontinence urinaire compliquée principalement en cas :
  - d'antécédents de chirurgie de l'incontinence urinaire ;
  - d'association à des urgenturies avec ou sans fuite ;
  - d'incontinence urinaire sévère ;
  - d'anomalies mictionnelles ;
  - de test à la toux négatif ;
  - de réduction de la capacité vésicale ;
  - de suspicion d'obstruction ou d'hypocontractilité vésicale ;
  - d'échec d'un traitement de première ligne.

Les autres indications sont la dysurie inexpliquée par une cause évidente et la pollakiurie sans cause identifiée.

Chez l'homme

La dysurie est l'un des troubles mictionnels les plus fréquents de l'homme. Il n'est pas question d'explorer toutes les dysuries de l'homme par une exploration urodynamique complète, la débitmétrie et la mesure du volume résiduel étant généralement suffisantes.

La dysurie est pourtant la conséquence de phénomènes physiopathologiques multiples :
- augmentation des résistances urétrales du fait d'un obstacle organique (hypertrophie bénigne de la prostate, sténose urétrale) ou fonctionnel (hypertonie urétrale ou dyssynergie vésicosphinctérienne) ;
- défaut de contractilité vésicale conséquence d'un trouble de l'innervation vésicale (dénervation liée à une atteinte neurologique périphérique, ou inhibition réflexe ou psychologique), ou atteinte musculaire primitive (mégavessie) ou secondaire à l'obstruction.

Ainsi, lorsqu'il apparaît que l'origine d'une dysurie est complexe (association d'une hypertrophie bénigne de la prostate et d'une maladie de Parkinson, hypertrophie bénigne de la prostate et amputation abdominopérinéale), la réalisation d'un bilan urodynamique est indispensable pour identifier sa (ses) cause(s), choisir le traitement adapté et en prévoir les conséquences.

Les autres indications sont :
- l'incontinence urinaire persistante, essentiellement après chirurgie prostatique (prostatectomie radicale) ; il est utile d'évaluer le comportement vésical, les pressions urétrales, la vidange vésicale avant de proposer une solution thérapeutique ;
- la pollakiurie isolée sans cause identifiée.

Chez le patient neurologique

De très nombreuses pathologies neurologiques (du cortex cérébral au nerf périphérique) peuvent retentir sur le fonctionnement vésicosphinctérien.

L'examen urodynamique a un double objectif :
- fonctionnel (comment assurer une vidange vésicale complète sans fuite ?) ;
- de sauvegarde (comment protéger le haut appareil en maintenant des pressions basses dans la vessie ?).

L'évaluation de la compliance et de la capacité vésicale, de l'activité détrusorienne, des résistances urétrales, de la vidange vésicale sont ici indispensables.

L'exploration urodynamique des vessies neurogènes doit être réalisée dans des centres spécialisés et habitués à cette affection.

■ Références

[1] Griffiths D, Kondo A, Bauer S, Diamant N, Liao L, Lose G, et al. Dynamic testing. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence*. Paris: Health Publication Ltd; 2005. p. 585-673.

[2] Hermieu JF. Recommandations pour la pratique de l'examen urodynamique dans l'exploration d'une incontinence urinaire féminine non neurologique. *Prog Urol* 2007;**17**:1264-85.

[3] Abrams P. Organisation of the urodynamic unit. In: Abrams P, editor. *Urodynamics*. London: Springer-Verlag; 2006. p. 185-96.

[4] Révisions de la conférence de mars 1992. Prophylaxie de l'endocardite infectieuse. Recommandations de 2002. *Med Mal Infect* 2002;**32**: 533-41.

[5] Rivas DA, Chancellor MB. Uroflowmetry. In: Blaivas J, Chancellor M, editors. *Atlas of urodynamics*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 48-59.

[6] Bergman A, Bhatia NN. Uroflowmetry: spontaneous versus instrumented. *Am J Obstet Gynecol* 1984;**150**:788-90.

[7] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Posier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;**21**:167-78.

[8] Grino PB, Bruskewitz R, Blaivas JG, Siroky MB, Andersen JT, Cook T, et al. Maximum urinary flow rate by uroflowmetry: automatic or visual interpretation. *J Urol* 1993;**149**:339-41.

[9] Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP, Walker-Corkery ES, Binkowitz BS, Cockett AT, et al. Using repeated measures of symtpm score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the management of prostate disease. *J Urol* 1995;**153**:99-103.

[10] Dutartre D, Susset JG. Reproductibilité des courbes de débitmétrie urinaire. *J Urol* 1974;**80**:484-94.

[11] Haylen BT, Ashby D, Suthrest JR, Frazer MI, West CR. Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations: the Liverpool Nomogram. *Br J Urol* 1989;**64**:30-8.

[12] Haylen BT, Parys BT, Anyaegbunam WI, West CR. Urine flow rates in male and female urodynamic patients compared to the Liverpool Nomograms. *Br J Urol* 1990;**65**:483-7.

[13] Susset JG, Picker P, Kretz M, Jorest R. Critical evaluation of uroflowmeters and analysis of normal curves. *J Urol* 1973;**109**:874-8.

[14] Homma Y. Urodynamics. In: Abrams P, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence*. Plymouth: Health Publication; 1999. p. 351-99.

[15] Jorgensen JB, Jensen KM. Uroflowmetry. *Urol Clin North Am* 1996; **23**:237-42.

[16] Poulsen AL, Schou J, Puggaard L, Torp-Pedersen S, Nordling J. Prostatic enlargement, symptomatology and pressure/flow evaluation: interrelations in patients with symptomatic BPH. *Scand J Urol Nephrol* 1994;**157**:67-73.

[17] Farrar DJ, Osborne JL, Stephenson TP, Whiteside CG, Weir J, Berry J, et al. A urodynamic view of bladder outflow obstruction in the female: factors influencing the results of treatment. *Br J Urol* 1976;**47**:815-22.

[18] Axelrod SL, Blaivas JG. Bladder neck obstruction in women. *J Urol* 1987;**137**:497-9.

[19] Massey JA, Abrams P. Obstructed voiding in the female. *Br J Urol* 1988;**61**:36-9.

[20] Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC. Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics. *Neurourol Urodyn* 2000;**19**: 213-20.

[21] Nitti VW, Tu LM, Gitlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol* 1999;**161**:1535-40.

[22] Blaivas J, Chancellor M. Cystometry. In: Blaivas J, Chancellor M, editors. *Atlas of urodynamics*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 31-47.

[23] Abrams P. Urodynamic techniques. In: Abrams P, editor. *Urodynamics*. London: Springer-Verlag; 2006. p. 17-16.

[24] Buzelin JM, Glémain P, Labat JJ, Le Normand L. Les examens urodynamiques. In: Buzelin JM, editor. *Physiologie et explorations fonctionnelles de la voie excrétrice urinaire*. Meudon la Forêt: Synthélabo France; 1993. p. 65-78.

[25] Asmussen M, Ulmsten U. Simultaneous urethrocystometry with a new technique. *Scand J Urol Nephrol* 1976;**10**:7-11.

[26] Groutz A, Blaivas JG, Sassone AM. Detrusor pressure uroflowmetry studies in women: effect of a 7 FR transurethral catheter. *J Urol* 2000; **164**:109-14.

[27] Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spanberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002;**21**:261-74.

[28] Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Salvatore S. Overactive bladder symptoms: do we need urodynamics. *Neurourol Urodyn* 2003;**22**: 105-8.

[29] Brostrom S, Jennum S, Lose G. Short-term reproducibility of cystometry and pressure-flow micturition studies in healthy women. *Neurourol Urodyn* 2002;**21**:457-60.

[30] Mortensen S, Lose G, Thyssen H. Repeatibility of cystometry and pressure-flow parameters in female patients. *Int Urogynecol J* 2002;**13**:72-5.
[31] Sorensen S, Gregersen H, Sorensen SM. Long term reproducibility of urodynamic investigations in healthy fertile females. *Scand J Urol Nephrol* 1988;**114**:35-41.
[32] Venhola M, Reunanen M, Taskinen S, Lahdes-Vasoma T, Uhari M. Interobserver and intra-observer agreement in interpreting urodynamic measurements in children. *J Urol* 2003;**169**:2344-6.
[33] Nielsen KK, Nordling J, Hald T. Critical review of the diagnosis of prostatic obstruction. *Neurourol Urodyn* 1994;**13**:201-17.
[34] Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1994;**44**:153-5.
[35] Abrams P. Objective evaluation of bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1995;**76**(suppl1):11-5.
[36] Lim CS, Abrams P. The Abrams-Griffiths nomogram. *World J Urol* 1995;**13**:34-9.
[37] Griffiths D, Höfner K, Van Mastrigt R, Rollema HJ, Spångberg A, Gleason D. Standardization of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance and urethral obstruction. *Neurourol Urodyn* 1997;**16**:1-8.
[38] Haab F, Amarenco G, Coloby P, Grise P, Jacquetin B, Labat JJ, et al. Terminologie des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire, adaptation française de la terminologie de l'International Continence Society. *Prog Urol* 2004;**14**:1103-11.
[39] Decter RM, Harpster L. Pitfalls in determination of leak point pressure. *J Urol* 1992;**148**:588-91.
[40] Bump RC, Elser DM, McClish DK. Valsalva leak point pressure in adult women with genuine stress incontinence: reproducibility, effect of catheter caliber, and correlation with passive urethral pressure profilometry. *Neurourol Urodyn* 1993;**12**:307-8.
[41] Bump RC, Elser DM, Theofrastous JP, McClish DK. Valsalva leak point pressures in women with genuine stress incontinence: reproducibility, effect of catheter caliber, and correlations with other measures of urethral resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;**173**:551-7.
[42] Payne CK, Raz S, Babiarz JW. The Valsalva leak point pressure in the evaluation of stress urinary incontinence: technical aspects of measurement. [abstract]. *Am Urol Assoc San Francisco* 1994;**151**:478A.
[43] Haab F, Amarenco G. *Méthodologie de réalisation du VLPP*. Lisbonne: Société Internationale Francophone d'Urodynamique (SIFUD); 1998 (14-16 mai).
[44] Haab F, Dmochowski R, Zimmern PE, Leach GE. Variabilité du Valsalva leak point pressure en fonction du volume de remplissage de la vessie. *Prog Urol* 1997;**7**:422-5.
[45] Miklos JR, Sze EH, Karram MM. A critical appraisal of the methods of measuring leak point pressures in women with stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1995;**86**:349-52.
[46] Theofrastous JP, Cundiff GW, Harris RL, Bump RC. The effects of increasing vesical volume on Valsalva leak point pressure in women with pure genuine stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1996;**87**:711-4.
[47] Mac Guire EJ. Urodynamic evaluation of stress incontinence. *Urol Clin North Am* 1995;**22**:551-5.
[48] Walsh IK, Stone AR. Cough versus Valsalva abdominal leak point pressure: which is the best? [abstract]. *Am Urol Assoc Atlanta* 2000;**163**:1175A.
[49] Song JT, Campo R, Chai TC, Rozanski TA, Belville WD. Observer variability in stress leak point pressure measurement using fluorourodynamics. [abstract]. *Am Urol Assoc Las Vegas* 1995;**153**:492A.
[50] Haab F, Ciofu C, Pedron P, Hugues-Loriot L, Lukacs B, Doublet JD, et al. *Valsalva leak point pressure : un test pas toujours facile à mesurer*. Annecy: Société Internationale Francophone d'Urodynamique; 1997 (341p).
[51] Heritz DM, Blaivas JG. Reliability and specificity of the leak point pressure. [abstract]. *Am Urol Assoc Las Vegas* 1995;**153**:492A.
[52] McGuire EJ, Cespedes D, O'Connell HE. Leak point pressure. *Urol Clin North Am* 1996;**23**:253-62.
[53] Usui A, McGuire EJ, O'Connell HE, Aboseif S. Abdominal leak point pressure in stress incontinence. [abstract]. *Am Urol Assoc Las Vegas* 1995;**153**:493A.
[54] McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic children. *J Urol* 1981;**126**:205-9.
[55] McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, Bloom D, Sanvordenker J, Ritchey M. Clinical assessment of urethral sphincter function. *J Urol* 1993;**150**:1452-4.
[56] Nitti VW, Combs AJ. Correlation of Valsalva leak point pressure with subjective degree of stress urinary incontinence in women. *J Urol* 1996;**155**:281-5.
[57] Sultana CJ. Urethral closure pressure and leak-point pressure in incontinent women. *Obstet Gynecol* 1995;**86**:839-42.
[58] Swift SE, Ostergard DR. A comparison of stress leak-point pressure and maximal urethral closure pressure in patients with genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1995;**85**:704-8.
[59] Theofrastous JP, Cundiff GW, Harrus RL, Bump RC. The effects of increasing vesical volume on Valsalva leak point pressure (VLPP) in women with pure genuine stress urinary incontinence (GSI). *Neurourol Urodyn* 1995;**14**:409-10.
[60] Bump RC, Coates KW, Cundiff GW, Harris RL, Weidner AC. Diagnosing intrinsic sphincteric deficiency: comparing urethral closure pressure, urethral axis and Valsalva leak point pressures. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**:303-10.
[61] Haab F, Ciofu C. Place du Valsalva leak point pressure (VLPP) dans l'exploration de l'incontinence urinaire de la femme. In: Amarenco G, Serment G, editors. *L'insuffisance sphinctérienne de la femme*. Paris: Elsevier; 2000. p. 143-52.
[62] Hermieu JF, Boccon-Gibod L. Le Valsalva Leak Point Pressure (VLPP). *RGO* 1999;**6**:123-6.
[63] Awad SA, Downie JW. Relative contribution of smooth muscles to the canine urethral pressure profile. *Br J Urol* 1976;**48**:347-54.
[64] Hermieu JF. Sphinctérométrie : techniques, paramètres, interprétation. In: Amarenco G, Serment G, editors. *L'insuffisance sphinctérienne de la femme*. Paris: Elsevier; 2000. p. 121-36.
[65] Brown M, Wickham J. The urethral pressure profile. *Br J Urol* 1969;**41**:211-7.
[66] Le Normand L, Rigaud J, Battisti S, Glemain P, Buzelin JM, Bouchot O. Exactitude des mesures de pressions effectuées par un système de capteurs et sonde à ballonnets chargés à air TDoc® pour la pratique des examens urodynamiques. *Pelv Perineol* 2006;**1**:232-6.
[67] Edwards L, Malvern J. The urethral pressure profile: theoretical considerations and clinical applications. *Br J Urol* 1974;**46**:325-36.
[68] Van Geelen JM, Doesburg WH, Martin CB. Female urethral pressure profile; reproducibility, axial variation and effects of low dose oral contraceptives. *J Urol* 1984;**131**:394-8.
[69] Susset J, Plante P, Servot-Viguier D. Rôle du profil de pression uréthrale chez la femme dans l'évaluation de l'élasticité de l'urètre et de différents traitements visant au contrôle de l'incontinence ou de la dysurie. *J Urol Nephrol (Paris)* 1977;**83**(suppl2):563-71.
[70] Abrams P. Perfusion urethral profilometry. *Urol Clin North Am* 1979;**6**:103-10.
[71] Griffiths DJ. The mechanics of the urethra and of micturition. *Br J Urol* 1973;**45**:497-507.
[72] Karlson S. Experimental studies on the function of female urinary bladder and urethra. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1953;**32**:285-307.
[73] Obrink A, Bunne G, Ulmsten U. Intra-urethral and intra-vesical pressure in continent women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;**56**:525-9.
[74] Tanagho EA, Miller ER, Meyers FH, Corbett RK. Observations on the dynamics of the bladder neck. *Br J Urol* 1966;**38**:72-84.
[75] Bhatia NN, Ostergard DR. Urodynamics in women with stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1982;**60**:552-9.
[76] Mayer R, Wells TJ, Brink CA, Clark P. Correlations between dynamic urethral profilometry and perivaginal muscle activity. *Neurourol Urodyn* 1994;**13**:227-35.
[77] Sorensen S. Urethral pressure variations in healthy and incontinent women. *Neurourol Urodyn* 1992;**11**:549-91.
[78] Toews HA. Intraurethral and intravesical pressures in normal and stress incontinent women. *Obstet Gynecol* 1967;**29**:613-24.
[79] Cadogan M, Awad S, Field C, Acker K, Middleton S. A comparison of the cough and standing urethral pressure profile in the diagnosis of stress incontinence. *Neurourol Urodyn* 1988;**7**:327-41.
[80] Schussler B, Hesse U, Lentsch P, Anthuber C. Artefacts in urethrometry caused by marked genital prolapse. *Neurourol Urodyn* 1987;**6**:154-5.
[81] Shaw J. Urethral pressure profile. In: Krane RJ, Siroky MB, editors. *Clinical neuro-urology*. Boston: Little, Brown and Company; 1991. p. 185-99.
[82] Iosif S, Ingemarsson I, Ulmsten U. Urodynamic studies in normal pregnancy and in puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1980;**137**:696-700.

[83] Cotelle O. Accouchement et incontinence urinaire. Rééducation urogynécologique post-natale. [thèse], Paris, 1983.
[84] Aranda B, Letzt-Ribinik P. Effect of voluntary attention on urethral pressure. *Neurourol Urodyn* 1991;**10**:571-8.
[85] Bump RC, Huang KC, McClish DK, Fantl JA. Effect of narcotic anesthesia and skeletal muscle paralysis on passive and dynamic urethral function of stress continent and incontinent women. *Neurourol Urodyn* 1991;**10**:523-32.
[86] Faysal MH, Constantinou CE, Rother LE, Govan DE. The impact of bladder neck suspension on the resting and stress urethral pressure profile: a prospective study comparing controls with incontinent patients pre operatively and post operatively. *J Urol* 1981;**125**:55-60.
[87] Reid RE, Laor E, Tiola BM, Bonner K, Freed SZ. Intraoperative profilometry. *J Urol* 1985;**133**:203-4.
[88] Constantinou CE. Urethrometry: considerations of static, dynamic, and stability characteristics of the female urethra. *Neurourol Urodyn* 1988;**7**:521-39.
[89] Henriksson L, Ulmsten U, Andersson KE. The effect of changes of posture on the urethral closure pressure in healthy women. *Scand J Urol Nephrol* 1977;**11**:201-6.
[90] Bruskewitz R, Raz S. Urethral pressure profile using microtip captheter in females. *Urology* 1979;**14**:303-7.
[91] Plante P, Susset J. Studies of female urethral pressure profile. Part I. The normal urethral pressure profile. *J Urol* 1980;**123**:64-9.
[92] Plante P. L'uréthromanométrie. In: Buzelin JM, Richard F, Susset J, editors. *Physiologie et pathologie de la dynamique des voies urinaires*. Paris: FIIS; 1987. p. 184-90.
[93] Plevnik S, Janez J. Urethral pressure variations. *Urology* 1983;**21**:207-9.
[94] Blaivas J, Chancellor M. Synchronous pressure/uroflow and video-urodynamics. In: Blaivas J, Chancellor M, editors. *Atlas of urodynamics*. Baltimore: Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 88-104.
[95] Weber AM. Is urethral pressure profilometry a useful diagnostic test for stress urinary incontinence? *Obstet Gynecol Surv* 2001;**56**:720-35.
[96] Richardson DA. Value of the cough pressure profile in the evaluation of patients with stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1986;**155**:808-11.
[97] Weil A, Reyes H, Bischoff P. Modifications of the urethral rest and stress profiles after different types of surgery for urinary stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;**91**:46-55.
[98] Enhorning G. Simultaneous recording of intravesical and urethral pressure. A study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir Scand [suppl]* 1961;**276**:1-68.
[99] Bump RC, Copeland WE, Hurt WG, Fantl JA. Dynamic urethral pressure profilometry pressure transmission ratio determinations after continence surgery: understanding the mechanism of success, failure, and complications. *Am J Obstet Gynecol* 1988;**159**:749-55.
[100] Heidler H, Wolk H, Jonas U. Urethral closure mechanism under stress conditions. *Eur Urol* 1979;**5**:110-2.
[101] Beco J, Serilas M, Schaaps JP. *« Toux maximale » et pression de clôture résiduelle : leur importance dans le bilan urodynamique*. Montréal: SIFUD; 1988 (26-29 mai).
[102] Richardson DA, Ramahi A. Reproducibility of pressure transmission ratios in stress incontinent women. *Neurourol Urodyn* 1993;**12**:123-30.
[103] Constantinou CE. Resting and stress urethral pressures as a clinical guide to the mechanism of continence in the female patient. *Urol Clin North Am* 1985;**12**:247-58.
[104] Cundiff GW, Harris RL, Theofrastous JP, Bump RC. Pressure transmission ratio reproducibility in stress continent and stress incontinent women. *Neurourol Urodyn* 1997;**16**:161-6.
[105] Amarenco G, Le Cocquen A, Bosc S, Kerdraon J, Lacroix P, Adba MA, et al. Reproductibilité DT intra- et interexaminateur du calcul de ratio de transmission chez les femmes incontinentes à l'effort. Société Internationale Francophone d'Urodynamique, Marrakech, 11-13 avril 1996.
[106] Schick E. Regarding "reproducibility of pressure transmission ratios in stress incontinent women". *Neurourol Urodyn* 1994;**13**:81-3.
[107] Meyer S, de Grandi P, Caccia G, Gerber S. Pressure transmission ratio: is it a reliable parameter in increased urethro-vesical junction mobility. *Neurourol Urodyn* 1997;**16**:277-84.
[108] Constantinou CE, Govan DE. Spatial distribution and timing of transmitted and reflexly generated urethral pressure in healthy women. *J Urol* 1982;**127**:964-9.
[109] Rosenzweig BA, Bhatia NN, Nelson AL. Dynamic urethral pressure profilometry pressure transmission ratio: what do the numbers really mean? *Obstet Gynecol* 1991;**77**:586-90.
[110] Bergman A, Ballard CA, Koonings PP. Comparison of three different surgical procedures for genuine stress incontinence: prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;**160**:1102-6.
[111] Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. Standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 1988;**7**:403-27.
[112] Heslington K, Hilton P. A comparison of ambulatory monitoring and conventional cystometry in asymptomatic female volunteers. *Neurourol Urodyn* 1995;**14**:533-4.
[113] Van Waalwijk van Doorn ES, Remmers A, Janknegt RA. Conventional and extramural ambulatory urodynamic testing of the lower urinary tract in female volunteers. *J Urol* 1992;**147**:1319-25.
[114] Van Waalwijk van Door ES, Janknegt RA. Ambulatory urodynamics. In: Blaivas J, Chancellor M, editors. *Atlas of urodynamics*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 105-16.
[115] Robertson AS, Griffiths CJ, Ramsden PD, Neal DE. Bladder function in healthy volunteers: ambulatory monitoring and conventional urodynamic studies. *Br J Urol* 1994;**73**:242-9.
[116] Webb RJ, Griffiths CJ, Ramsden PD, Neal DE. Measurement of voiding pressures on ambulatory monitoring: comparison with conventional cystometry. *Br J Urol* 1990;**65**:152-4.

J.-F. Hermieu (jean-francois.hermieu@bch.aphp.fr).
Clinique urologique, Centre hospitalier universitaire Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Hermieu J.-F. Exploration urodynamique du bas appareil urinaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-202-A-10, 2009.



Exploration endoscopique et radiologique du bas appareil urinaire

F. Martin, J. Bacle, P. Bigot, E. Moubarak, C. Riderau-Zins, G. Latteux, D. Chautard, A.-R. Azzouzi

Les examens paracliniques sont indispensables dans la mise en place des stratégies de prise en charge des affections du bas appareil urinaire. L'exploration endoscopique est réalisée par fibroscopie urétrovésicale souple ou urétrocystoscopie rigide. Ses récentes évolutions ont été marquées par l'apport du numérique dans le traitement de l'image et par la cystoscopie de fluorescence. L'imagerie du bas appareil urinaire repose essentiellement sur l'échographie et la radiologie standard associée ou non à des opacifications par voie antégrade et/ou rétrograde qui permettent d'étudier la filière urétroprostatique et de dépister les reflux vésico-urétéraux. Néanmoins, les techniques plus récentes (tomodensitométrie/imagerie par résonance magnétique [TDM/IRM]) trouvent un intérêt dans la prise en charge des maladies néoplasiques. Les auteurs exposent ici les différentes techniques d'exploration ainsi que les aspects endoscopiques et radiologiques notés dans les affections du bas appareil urinaire.

Mots clés : Appareil urinaire ; Endoscopie ; Radiologie ; Échographie ; Tomodensitométrie ; IRM

Plan

Introduction

Le bas appareil urinaire est défini par l'association de l'urètre et de la vessie. Son examen clinique est relativement pauvre et c'est le plus souvent un interrogatoire détaillé qui permet une première orientation étiologique. L'utilisation d'examens complémentaires (endoscopique et radiologique) permet de confirmer les diagnostics suspectés.

Exploration endoscopique

L'endoscopie est une méthode d'exploration qui permet de visualiser l'intérieur (*endon* en grec) de conduits ou cavités non accessibles à l'œil.

Rappel historique

Les premiers endoscopes ont été réalisés en 1805 par Bozzini de Francfort (1775-1809) sous forme de spéculum combiné à un système de lentilles et de miroirs. L'amélioration des cystoscopes se fera ensuite par Désormeaux (1815-1882) et Charrière (1803-1876) en 1853 qui mettent au point le premier uréthroscope. C'est Nitze, en 1859, qui est probablement à l'origine de l'endoscopie moderne en permettant l'introduction de la lumière dans la vessie par l'utilisation des principes importés de l'optique. Depuis, les améliorations techniques se sont multipliées (caméra, fibre optique, génération d'endoscope souple), mais le principe reste identique : « réfléchir la lumière d'une lampe, à travers un tube creux, dans l'intérieur de l'urètre et de la vessie et regarder par l'orifice du tube le point de la paroi muqueuse éclairée ».

Différentes techniques d'exploration

Endoscopie rigide

Introduction

L'urétrocystoscopie rigide permet un examen diagnostique adapté à la morphologie de l'urètre féminin. Néanmoins, dans les deux sexes, sous anesthésie adaptée, la cystoscopie rigide a également un intérêt thérapeutique.

Matériel

L'urétrocystoscope rigide est composé de différents éléments : la chemise externe, le complexe optique-éclairage, le canal opérateur, l'irrigation, la source lumineuse, la caméra et le moniteur.

Chemise externe. C'est un cathéter creux et rectiligne dont l'extrémité extérieure comporte deux robinets permettant l'entrée et la sortie du liquide d'irrigation. Son extrémité distale est soit béquillée, soit droite. L'introduction de la chemise dans l'urètre est facilitée par un obturateur ou mandrin interne à bout mousse. Un dispositif de verrouillage permet de le solidariser au complexe optique-éclairage. Chez l'adulte, son diamètre externe varie entre 15 et 25 ch. En pédiatrie, une gaine de 7 à 9 ch est disponible (Fig. 1A).

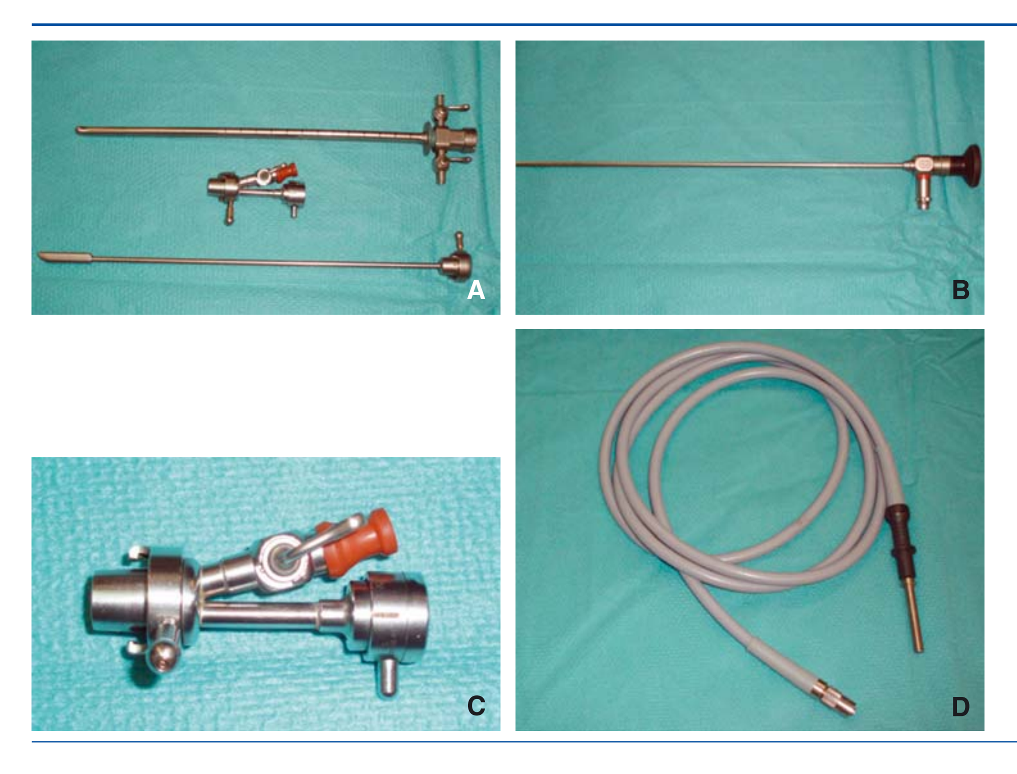


Figure 1. Urétrocystoscope rigide.
A. Chemise externe, pièce intermédiaire et mandrin.
B. Complexe optique.
C. Pièce intermédiaire.
D. Câble de lumière froide.

Complexe optique. Éclairage. C'est un tube optique entouré du faisceau de fibres transmettant la lumière. Son diamètre est de 4 mm. Le complexe optique comprend une succession de lentilles (une lentille objective à l'extrémité du tube, une série de lentilles simples de relais au milieu du tube ou baguette optique plus épaisse « *solid rod lenses* » et une lentille oculaire à l'extrémité proximale). Ce système permet la vision d'une image nette à l'extrémité proximale du complexe. L'axe de vision varie en fonction du prisme de réflexion situé à l'extrémité de l'endoscope. Sa direction représente l'angle entre l'axe de l'appareil et la bissectrice du champ (Fig. 1B). Il existe différents types d'optique :

- l'optique 0° : c'est l'optique la plus adaptée à l'urétroscopie ;
- l'optique 30° : c'est l'optique qui est la plus polyvalente et la plus adaptée à la cystoscopie. Elle est actuellement la plus utilisée ;
- les optiques 70° ou 90° : elles permettent une vision latérale et sont réservées à des usages spécifiques ;
- l'optique 130° : elle permet une rétrovision vésicale et l'exploration de la face antérieure de la vessie et du col vésical.

L'angle d'ouverture du champ de vision de la majorité des optiques d'endoscopie est de 60° à 70°. Des angles plus larges existent (plus de 100°) au prix d'une légère distorsion en périphérie de l'image. Le système conducteur de lumière correspond à un faisceau de fibres de verre (diamètre 30 à 70 µm) dont les indices de réfraction diffèrent.

Pièce intermédiaire et système opérateur. La pièce intermédiaire (ou pont) permet une adaptation correcte entre le complexe optique et la gaine externe. Ce pont peut avoir zéro, un ou deux canaux opérateurs de 5 à 12 ch, munis d'un robinet en fonction de l'indication de la cystoscopie (Fig. 1C). Le système opérateur ou insert de travail permet des manœuvres instrumentales endoscopiques. Il peut être muni d'un levier d'Albarran pour faciliter certaines manœuvres endoscopiques.

Irrigation et bouchon d'étanchéité. En endoscopie diagnostique, le sérum physiologique est utilisé comme liquide d'irrigation. Il permet de modifier le remplissage de la vessie et de déplisser la muqueuse vésicale. Son utilisation permet également d'évacuer le sang qui pourrait empêcher l'observation. Le liquide arrive par un des robinets de l'endoscope et s'écoule entre gaine externe et complexe optique. La sortie s'effectue par le deuxième robinet ou par la lumière de la gaine quand le complexe optique est retiré. L'utilisation de bouchon d'étanchéité s'avère indispensable pour éviter les fuites.

Source lumineuse. La source de lumière est liée au système optique-éclairage par un cordon souple constitué de fibres de verre (Fig. 1D).

Caméra et moniteur. La caméra et le moniteur ne sont pas indispensables, en effet, une vision directe à travers le système optique est possible. Cependant, l'utilisation d'une caméra adaptée au pavillon du système optique et reliée au moniteur permet d'avoir une image magnifiée, un meilleur confort de travail, une capacité d'enregistrement, un intérêt pédagogique et une meilleure perception de l'espace. Ces caméras permettent également d'améliorer les conditions d'hygiène et de sécurité de l'examen et sont aujourd'hui utilisées de façon systématique. Les caméras utilisées en endoscopie doivent être de préférence pendulaires et débrayables.

Déroulement de l'examen

Installation du patient. Chez la femme, l'examen, à visée diagnostique, peut être réalisé en consultation sous anesthésie locale au gel de Xylocaïne®. Dans les autres situations, (chez l'homme et chez la femme à visée thérapeutique), une anesthésie locorégionale (ALR) ou générale (AG) est nécessaire. Comme tout geste endo-urologique, sa réalisation nécessite impérativement un contrôle de la stérilité des urines par un examen cytobactériologique des urines (ECBU) préopératoire. Le patient est installé en position gynécologique ou de la taille sur une table adaptée avec un bac de récupération des eaux et les fesses en bord de table. Une table avec commande électrique permet une meilleure exploration vésicale (proclive/déclive). Le geste doit être réalisé en respectant des règles strictes d'asepsie (désinfection, champ stérile, gants stériles).

Introduction du cystoscope. C'est un temps essentiel de l'intervention qui risque, en cas de mauvaise manipulation, d'être responsable de sténoses urétrales postopératoires. Chez la femme, une fois le méat repéré, l'introduction du cystoscope est aisée, mais doit être réalisée avec douceur de façon à ne pas léser le méat. Chez l'homme, l'introduction doit être réalisée sous contrôle de la vue. Classiquement, pour un droitier, le cystoscope est tenu dans la main droite pendant que la main



Figure 2. Aspect endoscopique d'un méat urétéral au cours d'une urétrocystoscopie rigide.

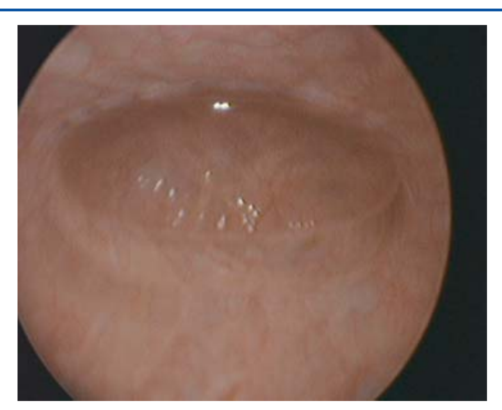
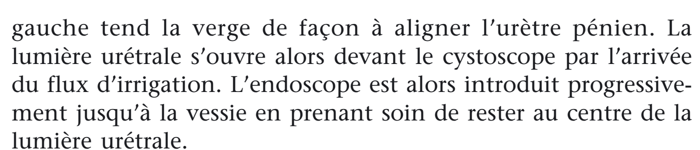


Figure 3. Aspect endoscopique du dôme vésical au cours d'une urétrocystoscopie rigide.



gauche tend la verge de façon à aligner l'urètre pénien. La lumière urétrale s'ouvre alors devant le cystoscope par l'arrivée du flux d'irrigation. L'endoscope est alors introduit progressivement jusqu'à la vessie en prenant soin de rester au centre de la lumière urétrale.

Différents temps de la cystoscopie rigide. L'examen nécessite un remplissage vésical sans distension (douloureux sous AL) qui permet de déplisser les parois de la vessie. L'exploration est ensuite conduite de façon systématique dans un ordre qui varie selon les habitudes de l'opérateur. L'exploration comprend le trigone vésical, les méats urétéraux (Fig. 2), la barre interurétérale, les faces latérales de la vessie, le fond vésical et le dôme vésical (Fig. 3). Le dôme et la face antérieure sont repérés par la présence d'une bulle d'air. Une rotation à 180° du cystoscope qui oriente le champ de vision vers le haut et une pression abdominale exercée par la main libre sont nécessaires pour bien les visualiser. L'exploration urétrale se fait en retirant l'endoscope. Elle permet la visualisation successive du col vésical et, chez l'homme, de l'urètre prostatique, des lobes latéraux, du veru montanum (Fig. 4) et du sphincter (Fig. 5).

Incidents possibles. Le plus souvent, les problèmes surviennent au moment de l'introduction de la gaine externe. Ils sont souvent urétraux. Les incidents les plus fréquents sont :

- la douleur qui peut être un facteur limitant l'examen et qui nécessite une ALR ou une AG ;
- un obstacle par sténose urétrale qui peut empêcher l'introduction du cystoscope. Si la sténose est rétroméatique, elle peut être dilatée à la bougie ou sectionnée à la lame froide ;
- un saignement qui peut survenir en cas de manœuvres brutales ou d'oubli d'effacement de l'onglet d'Albarran ;
- une fausse route par lésion muqueuse de l'urètre dont la localisation la plus fréquente est l'urètre bulbaire.



Figure 4. Aspect endoscopique du veru montanum au cours d'une urétrocystoscopie rigide.



Figure 5. Aspect endoscopique du sphincter urétral au cours d'une urétrocystoscopie rigide.



Figure 6. Matériel nécessaire pour réaliser une fibroscopie souple. Matériel préparé stérilement comprenant : fibroscope, champ stérile, câble de lumière et tubulure d'irrigation.

Fibroscopie ou urétrocystoscopie souple et vidéocystoscopie

Introduction

La fibroscopie souple est adaptée à l'exploration vésicale et urétrale sous AL chez l'homme. Elle a l'avantage d'être adaptable avec des générateurs de lumière portatifs qui en font un matériel facilement transportable.

Matériel

Contrairement au cystoscope rigide, le fibroscope (Fig. 6) est un appareil monobloc qui est constitué de deux parties : une *gaine principale* et une *poignée de commande*. Comme pour la cystoscopie rigide, il nécessite l'utilisation d'une source lumineuse. Chez l'adulte, les cystoscopes souples ont un calibre de

15 à 17 ch. Les nouvelles générations de fibroscope (vidéocystoscope souple) permettent une vision sur moniteur.

Gaine principale. Fabriquée en résine synthétique, elle entoure les faisceaux conducteurs de l'image et de la lumière. Le faisceau optique, constitué de fibres de verre, est central et est entouré des fibres conductrices de lumière. Sur les nouvelles générations de fibroscopes, son extrémité distale est munie d'un embout conique conçu pour permettre son introduction en douceur. Sa longueur, son diamètre externe et son angle de déflexion sont variables. La gaine principale donne un axe de vision directe. Sur les nouvelles générations, un angle de vision de 120° permet de voir simultanément les deux méats urétéraux. Son canal central permet l'irrigation et peut servir de canal opérateur (5 à 7,2 ch). Les dernières générations de fibroscopes sont également dotées d'une fonction d'aspiration, permettant de préserver la netteté de l'image endoscopique. En urologie pédiatrique, les fibroscopes ont un diamètre externe de 7 à 8,5 ch avec un canal opérateur de 2,5 à 3,6 ch.

Poignée de commande. La poignée de commande est composée d'un oculaire, d'un orifice d'arrivée du liquide de lavage, d'un orifice canal opérateur, d'un raccord pour l'arrivée de lumière et d'un levier de béquillage.

Source lumineuse. Comme en cystoscopie rigide, le générateur de lumière froide est raccordé à un cordon souple constitué de fibres de verre. En revanche, il existe des générateurs de lumière miniatures qui permettent de transporter le fibroscope.

Vidéocystoscope souple

Dernière génération de fibroscope souple, le vidéocystoscope présente une interface numérique avec un retour direct de l'image sur le moniteur. Ses poignées de commande sont ergonomiques avec des boutons de télécommande intégrés. Il possède un large canal opérateur avec une fonction aspiration. Ses caractéristiques intrinsèques sont identiques au fibroscope classique.

Déroulement de l'examen

Installation du patient. Contrairement à la cystoscopie rigide, la fibroscopie souple ne nécessite pas une installation du patient en position de la taille. Le patient peut également être installé en décubitus dorsal, jambes serrées et allongées. L'opérateur se positionne indifféremment en fonction de cette installation (décubitus dorsal ou position de la taille) à un côté du patient ou entre ses jambes. L'intervention se déroule sous anesthésie urétrale au gel de Xylocaïne®. Comme pour la cystoscopie rigide, des mesures d'asepsie stricte sont à respecter et la stérilité des urines doit être contrôlée par un ECBU.

Introduction du fibroscope. L'intervention nécessite de lubrifier la gaine avec un gel et de la raccorder à la tubulure d'arrivée d'eau ainsi qu'à la source de lumière. Après avoir vérifié la netteté de l'image, le fibroscope est empoigné de la main droite avec le pouce sur la commande de béquillage. La main gauche tient la verge en traction entre l'index et le majeur. La fibre est ensuite guidée dans le méat par le bord interne du pouce. Si l'introduction de la gaine est difficile, celle-ci peut être guidée entre le pouce et l'index alors que la verge est maintenue entre le majeur et l'annulaire. La progression du fibroscope est aisée sans béquillage et sous courant d'irrigation jusqu'au sphincter externe. À ce niveau, il est nécessaire, pour faciliter son passage, que le patient soit détendu, les fesses posées sur la table d'examen. La gaine doit alors être becquée vers le haut pour franchir le sphincter en son centre. Une fois le fibroscope dans la vessie, il n'est plus utile de tenir la verge en traction.

La technique est classiquement décrite chez l'homme. En cas d'utilisation chez la femme, l'opérateur demande à un aide, au moment de l'introduction, de tenir la partie proximale du fibroscope pendant qu'il écarte les grandes lèvres de la main gauche et guide la fibre de la main droite.

Différents temps de la fibroscopie. Le pouce de la main droite permet de faire varier le béquillage alors que la main gauche réalise des mouvements de rotation et de translation de la fibre. Comme pour l'endoscopie rigide, l'exploration doit être conduite de façon systématique en visualisant l'ensemble des éléments du bas appareil (différentes portions de l'urètre, trigone, méats urétéraux, parois latérales, face antérieure et dôme vésical). L'exploration vésicale doit débuter par la vision du trigone « en rétrovision » qui nécessite un mouvement combiné de rotation de 90° associé à un béquillage dont l'angle varie en fonction de la taille de la prostate. En effet, un des avantages de la fibroscopie souple est la possibilité de réaliser une « rétrovision » en utilisant l'angle de béquillage maximum de l'appareil. Cette rétrovision permet ainsi l'analyse du col vésical et la découverte d'un éventuel lobe médian.

Difficultés. Limites

L'apprentissage de la fibroscopie souple est long en raison des difficultés du transfert de compétences liées à la vision directe dans l'oculaire. Cependant, excepté les complications infectieuses, il n'a pas été rapporté d'incident grave et, finalement, c'est l'absence de visualisation d'une lésion tumorale qui pourrait être l'événement le plus indésirable. En effet, lors de l'examen, la douleur est rare et survient essentiellement au moment du passage du sphincter ou en cas de distension vésicale. En cas de difficulté de progression de la gaine, les manœuvres de retrait et de rotation peuvent permettre de franchir l'obstacle. En cas d'obstacle infranchissable, comme dans l'endoscopie rigide, une sténose rétroméatique peut être traitée en consultation alors qu'une sténose urétrale autre nécessite un geste sous ALR ou AG. Enfin, il est impératif de réaliser le geste dans un contexte d'urines suffisamment claires pour permettre une visualisation de qualité.

Cystoscopie de fluorescence

Introduction. Historique

Pendant le XXe siècle, le dépistage des lésions de carcinome in situ (CIS) était réalisé par endoscopie classique en lumière blanche et par la cytologie urinaire. En cas de tumeur de faible grade, la sensibilité de la cytologie était proche de 50 % et les lésions de CIS étaient difficiles à percevoir. Le développement de la cystoscopie de fluorescence a permis d'augmenter la détection des tumeurs superficielles de vessie avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 79 % contre respectivement 73 % et 93 % en lumière blanche [1]. Cependant, ses indications restent ciblées et elle n'a pas d'indication dans le dépistage de masse. Les premières publications sur l'utilisation de la fluorescence datent de 1996. Initialement, un précurseur de l'hème, le 5-acide aminolévulinique (5ALA), était utilisé en raison de la présence dans sa cascade de dégradation des protoporphyrines de type IX, spontanément fluorescente en lumière bleue (spectre 375 à 400 nm). Néanmoins, son temps d'instillation long (2-3 heures) et la fenêtre courte (30 minutes) d'examen qu'il autorisait a conduit à sa substitution par l'hexylester aminolevulinate (HAL).

Matériel. Protocole d'utilisation

Le produit reconnu par l'Union européenne (UE) et la Haute Autorité de santé (HAS) est l'HAL, commercialisé sous le nom de Hexvix®. Il est utilisé en instillation de 50 ml à une concentration de 8 mmol pendant 1 heure. Il est non toxique et sa préparation ne nécessite pas de mesure de protection spécifique. Son utilisation nécessite une source lumineuse au xénon avec un filtre en lumière bleue (380-440 nm), un câble de lumière adapté, un résecteur équipé de filtre, une caméra MLD spécifique et une pédale de changement de lumière permettant d'alterner facilement lumière blanche/lumière bleue. Son protocole d'utilisation standard impose la mise en place d'une sonde à demeure et l'instillation d'HAL 1 heure avant l'heure prévue de l'intervention. Puis, la sonde est déclampée et la vessie rincée afin d'éliminer l'excédent de produit qui aurait pu se déposer au niveau du trigone. L'endoscopie vésicale est ensuite réalisée dans les 2-3 heures qui suivent le déclampage.

Indications. Recommandations

Son indication définie par l'HAS est « en complément de la lumière blanche et apporte une amélioration du service médical rendu classe 2 dans la prise en charge des tumeurs superficielles de la vessie ». Les indications élaborées par l'Association française d'urologie (AFU) dans les tumeurs de la vessie sont : les lésions multifocales, diamètre supérieur à 3 cm, récidive précoce, carcinome urothélial de grade 3, surveillance de CIS et de pT1G3 [2]. Les recommandations de l'European Association of Urology sont identiques [3].

Difficultés. Limites. Effets secondaires

Le principal inconvénient de l'Hexvix® est un taux élevé de faux positifs (10 % à 40 %) dont les causes principales sont :
- l'inexpérience de l'opérateur (col, diverticule, trigone) ;
- les zones inflammatoires ;
- les zones cicatricielles datant de moins de 6 semaines ;
- les instillations intravésicales de bacille de Calmette et Guérin (BCG) ou d'Amétycine® datant de moins de 3 mois.

Parmi les effets secondaires [4] sont fréquemment retrouvés des spasmes vésicaux, une douleur vésicale, une dysurie, et des céphalées.

Coût

Le coût de l'Hexvix® peut également être considéré comme un facteur limitant puisque le prix d'acquisition de l'équipement nécessaire à la réalisation d'une cystoscopie de fluorescence est d'environ 50 000 à 60 000 euros. Cependant, ce coût peut être diminué par l'utilisation possible de colonne de cœlioscopie classique.

Entretien. Stérilisation. Réglementation légale

L'endoscopie des voies urinaires est considérée comme étant à haut risque infectieux par rapport aux agents conventionnels. L'entretien et la stérilisation du matériel sont donc très réglementés par des circulaires ministérielles et par des protocoles rédigés par le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) des établissements. La responsabilité de l'autoclavage incombe aux pharmaciens alors que la désinfection par trempage se fait sous la responsabilité de l'urologue. Une traçabilité rigoureuse est obligatoire pour le suivi du matériel, sa décontamination et son utilisation. La circulaire relative à la réglementation de stérilisation date du 17 décembre 2003 (circulaire DHOS/E2/DGS/SD5C/2003/n° 591). Elle concerne le traitement manuel pour la désinfection des endoscopes non autoclavables dans les lieux de soins.

Autoclavage des cystoscopes rigides, des câbles d'alimentation lumineuse et des instruments chirurgicaux

Après leur utilisation, les instruments sont démontés puis rincés sur les lieux du geste endoscopique. Ils sont ensuite trempés dans une solution désinfectante. Un rinçage abondant termine cette phase réalisée avant l'envoi en stérilisation (phase de prédésinfection). Les différents éléments sont ensuite conditionnés puis transportés en stérilisation avec la feuille de suivi. Avant le début de la stérilisation, un contrôle visuel de l'état des instruments est réalisé pour repérer et exclure le matériel défectueux (étape d'inspection). Puis les éléments sont placés dans un laveur-désinfecteur utilisant un mécanisme d'instillation par irrigation pendant une durée de 55 minutes. À la fin de cette phase, les instruments sont propres, secs, non stériles. Les cystoscopes sont ensuite réassemblés et reconditionnés. Enfin, l'étape de stérilisation à la vapeur en autoclave, qui dure 1 heure et 50 minutes avec une période minimum de 18 minutes à 134 °C et 2 bars, termine le processus de désinfection.

Désinfection des endoscopes non autoclavables (fibroscopes souples)

La circulaire du 17 décembre 2003 abroge le texte du 2 avril 1996. Elle a pour objectif d'aider à la création de protocoles de désinfection par le CLIN des établissements. Une formation du personnel et une évaluation périodique y sont recommandées. Le traitement des endoscopes doit être effectué après chaque acte d'endoscopie. Il comporte sept étapes : prétraitement, premier nettoyage, premier rinçage, deuxième nettoyage, rinçage intermédiaire, désinfection et rinçage terminal. Des mesures de protection sont nécessaires à la réalisation du protocole (gants à usage unique à longue manchette, lunettes de protection, masque, tablier à usage unique).

Prétraitement

Le prétraitement a pour objectif d'éliminer les souillures visibles. Il se compose d'un essuyage externe de l'endoscope et d'une aspiration-insufflation de tous les canaux de l'endoscope à l'eau de distribution. Un test d'étanchéité doit être pratiqué avant toute immersion. À la fin du prétraitement, le matériel est transporté vers le local destiné au nettoyage. Le nettoyage doit ensuite être réalisé le plus rapidement possible, voire immédiatement après l'acte afin d'éviter le séchage de l'endoscope.

Premier nettoyage

Il doit durer au moins 10 minutes et s'effectuer en immersion complète dans un bac contenant une solution détergente. Il associe une action physicochimique à une action mécanique de poussée afin d'abaisser le niveau de contamination de l'endoscope et d'éliminer les souillures.

Premier rinçage

Le premier rinçage s'effectue à l'eau de réseau et a pour objectif d'éliminer les salissures et les résidus de détergent.

Second nettoyage

Le second nettoyage doit durer au moins 5 minutes et s'effectuer en immersion complète dans un bac contenant une nouvelle solution détergente. Il associe une action physicochimique et une action mécanique réduite afin d'abaisser le niveau de contamination de l'endoscope et d'éliminer les souillures résiduelles.

Rinçage intermédiaire

Le rinçage intermédiare s'effectue à l'eau de réseau et doit être abondant. Il a une action mécanique afin d'éliminer les matières organiques résiduelles et toute trace de détergent. Réalisé dès la fin du nettoyage, il nécessite une irrigation de tous les canaux ainsi qu'une purge des canaux à l'air en fin de procédure.

Désinfection

Selon la norme AFNOR NFT72101, la désinfection est une opération à l'efficacité momentanée. Son action est limitée aux micro-organismes présents au moment de l'opération. Son objectif est de tuer les micro-organismes afin d'éviter leur transmission. La désinfection nécessite l'utilisation d'une solution désinfectante dont le renouvellement est à réaliser au moins toutes les semaines. Le temps de trempage de l'endoscope dépend du produit utilisé. Il est nécessaire d'immerger le matériel, d'irriguer les canaux et, en fin de traitement, de purger à l'air les différents canaux.

Rinçage terminal

Son objectif est d'éliminer les résidus de désinfectant. Le rinçage doit être abondant et s'effectuer dans un bac stérile avec de l'eau stérile. Tous les canaux doivent être rincés et purgés. Si l'endoscope n'est pas utilisé immédiatement, il est recommandé de le sécher à l'air.

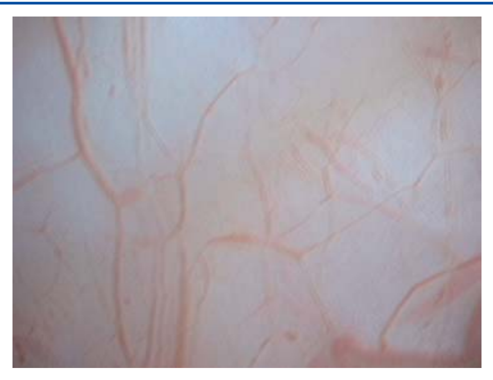


Figure 7. Aspect endoscopique d'une muqueuse vésicale normale au cours d'une fibroscopie souple. La muqueuse vésicale est homogène et a un aspect fin, souple et rosé pâle.

Stockage

Le stockage se fait dans un endroit propre et sec à l'abri de toute source de contamination. Après un stockage de plus de 12 heures, il est nécessaire de reprendre la procédure à l'étape de la désinfection.

Transport

Le transport se fait dans un moule adapté où les mousses sont proscrites. Il est nécessaire de veiller à ce que la qualité de la désinfection ne soit pas compromise et deux mallettes sont donc nécessaires (une propre et une sale).

Traçabilité

La traçabilité doit être, dans l'idéal, informatisée et doit concerner les actes, le matériel et les procédés de traitement.

Exploration physiologique et pathologique

Exploration physiologique

Vessie

La muqueuse vésicale est homogène (Fig. 7). Elle a un aspect fin, souple et rosé pâle. Avec le remplissage, la paroi vésicale se déplisse et les capillaires apparaissent au fur et à mesure du remplissage. La barre interurétérale est repérée à 6 heures sous la forme d'une surélévation transversale. Aux extrémités de la barre interurétérale se trouvent les méats urétéraux. Si leur visualisation est difficile, une injection intraveineuse de bleu de méthylène peut faciliter leur localisation.

Urètre

Chez la femme, la vision de l'urètre est difficile en raison de sa courte longueur et d'une angulation de l'endoscope nécessaire à sa visualisation.

Chez l'homme, l'exploration de l'urètre comprend l'urètre spongieux, l'urètre membraneux, le sphincter externe, l'urètre prostatique, le colliculus séminal ou veru montanum et le col vésical. L'urètre spongieux et l'urètre membraneux sont des conduits réguliers et lisses dont la muqueuse est pâle. Les orifices des glandes de Littre peuvent parfois y être visibles. Le sphincter externe est de couleur plus rouge. Il forme un repli dans la lumière urétrale. Situé au niveau de l'urètre prostatique, le veru montanum comporte une partie renflée, avec, en son centre, l'orifice de l'utricule prostatique et, latéralement, les canaux éjaculateurs. En aval, la crête urétrale rejoint l'urètre membraneux et, en amont et latéralement, les freins du veru montanum limitent la fossette prostatique. Chez le sujet sain, les lobes prostatiques ne sont pas développés. Le col vésical est circulaire, d'aspect blanchâtre.

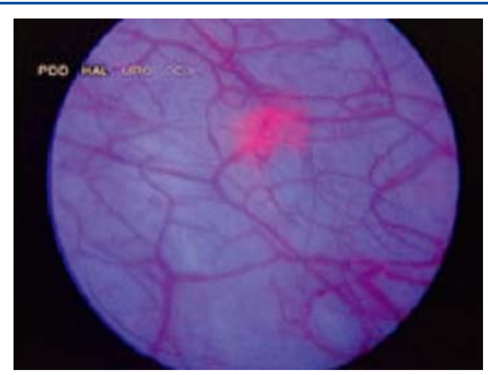


Figure 8. Aspect endoscopique de carcinome in situ en cystoscopie de fluorescence.



Figure 9. Aspect endoscopique d'une tumeur de vessie d'aspect pédiculé.

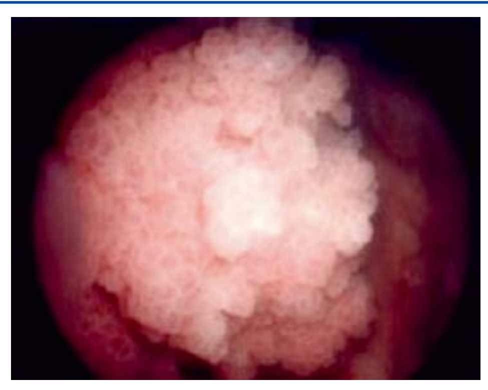


Figure 10. Aspect endoscopique d'une tumeur de vessie d'aspect bourgeonnant.

Exploration pathologique

Vessie

Tumeurs de la vessie. L'endoscopie est essentielle à la prise en charge des tumeurs de la vessie puisqu'elle permet leur diagnostic, leur traitement et leur surveillance. L'exploration diagnostique doit être méthodique et permettre de cartographier les lésions vésicales qui sont décrites en fonction de leur localisation, de leur nombre, de leur taille, et de leur aspect. En lumière blanche, une des difficultés est de méconnaître une lésion de CIS (érythème muqueux plan, muqueuse saine ou peu abrasée). L'apport de la fluorescence a permis d'augmenter la sensibilité de détection de ces lésions de CIS (Fig. 8). L'aspect macroscopique des tumeurs de la vessie est variable en fonction de leur degré d'évolution et de leur agressivité. Elles peuvent avoir un aspect pédiculé ou sessile (Fig. 9), être bourgeonnantes (Fig. 10), ulcérées, nécrotiques et/ou hémorragiques. Toutes les lésions suspectes en endoscopie diagnostique doivent être



Figure 11. Aspect endoscopique de lésions de sonde à demeure.

réséquées en cystoscopie thérapeutique pour permettre leur analyse anatomopathologique.

Tumeurs de l'ouraque. La cystoscopie combinée au palper hypogastrique permet d'explorer le dôme vésical et met en évidence un aspect papillaire, polypoïde ou hémorragique et ulcéré. Elle permet de faire une biopsie et de poser le diagnostic de certitude. Une biopsie de la muqueuse vésicale périlésionnelle doit être systématique pour éliminer une cystite glandulaire qui plaiderait en faveur d'un adénocarcinome de la vessie. Cependant, à un stade précoce, la cystoscopie peut être normale lorsque la tumeur est intramurale.

Lésion de sonde à demeure. En cas d'irritation par une sonde vésicale, le fond vésical peut présenter des lésions pouvant faire évoquer une tumeur de la vessie (Fig. 11). Il faut cependant se méfier d'un carcinome épidermoïde de la vessie. Ce diagnostic doit être un diagnostic d'élimination, ne pouvant se concevoir que dans un contexte clinique adapté.

Anomalies congénitales. *Diverticules de la vessie.* C'est une hernie de la muqueuse vésicale à travers une zone de faiblesse de la paroi musculaire. Elle est reliée à la lumière vésicale par un orifice appelé collet. Dans la majorité des cas, les diverticules sont acquis et secondaires à une uropathie obstructive. Ils présentent les caractéristiques suivantes : siège proche de l'orifice urétéral, forme arrondie, taille variable, et sont le plus souvent uniques. Les diverticules de la vessie peuvent être responsables de miction en deux temps, d'infection et de la formation de calculs. Ils sont aussi fréquemment le siège de tumeurs urothéliales d'emblée infiltrantes.

Kyste de l'ouraque. L'ouraque est le vestige du canal allantoïdien qui relie chez l'embryon le cloaque au cordon ombilical, et qui régresse à partir de la huitième semaine. Sa fermeture est normalement complète à la naissance. Chez l'adulte, il subsiste un cordon fibreux reliant la vessie à l'ombilic. Il peut être rétro-ombilical ou vésical et réalise alors un prolongement ouraquien médian et supérieur sur le dôme vésical. Sa vision est facilitée par la dépression de la paroi antérieure de la vessie par une main abdominale.

Anomalies d'implantation des uretères. Plusieurs malformations congénitales de l'implantation urétérale peuvent être perçues en endoscopie : méats excentrés, méats surnuméraires en cas de duplicité urétérale ou encore urétérocèle intravésicale. En cas d'urétérocèle intravésicale, l'orifice de l'uretère est intravésical et la portion sous-muqueuse de l'uretère dilaté forme une hernie « pseudokystique » plus ou moins volumineuse dans la vessie.

Endométriose vésicale. L'endoscopie retrouve des lésions bleutées caractéristiques (Fig. 12).

Cystite. *Cystite aiguë.* Leur aspect endoscopique est différent en fonction de l'élément pathogène. Sont distinguées :

- les *cystites bactériennes* : elles ont un aspect suppuratif, ulcéreux ou gangréneux ;
- les *cystites virales ou toxiques* : elles ont un aspect hémorragique (Fig. 13) ;
- les *cystites à Aerobacter aerogenes* : elles sont responsables d'un emphysème muqueux.



Figure 12. Aspect endoscopique d'endométriose vésicale. Aspect bleuté caractéristique.

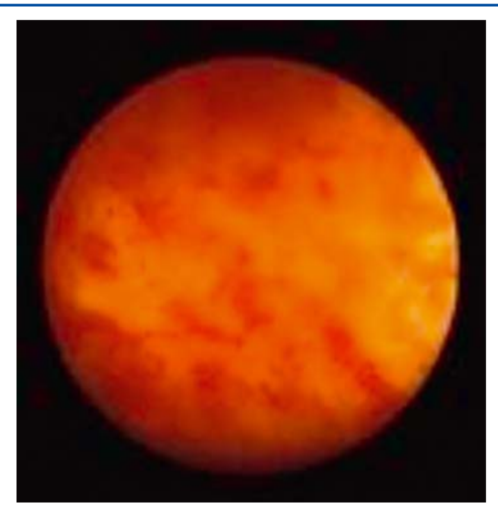


Figure 13. Aspect endoscopique de lésions de cystite aiguë. La muqueuse vésicale apparaît hyperhémiée.



Figure 14. Aspect endoscopique de cystite interstitielle. Pétéchies et saignement en fin de remplissage vésical.

Cystites chroniques. Les cystites chroniques ont un aspect spécifique en fonction de leur cause. Sont distinguées :

- les *cystites à éosinophiles :* elles peuvent être localisées ou diffuses et leur aspect est caractérisé par la présence de plaques érythémateuses ou jaunâtres, d'un œdème et de trabéculations de la muqueuse avec des ulcérations possibles ;
- les *cystites interstitielles* (Fig. 14) : en début d'examen, l'endoscopie retrouve le plus souvent une muqueuse saine parfois



Figure 15. Aspect endoscopique de sténose urétrale.

légèrement hyperhémiée. Leur exploration doit se faire sous anesthésie générale selon une technique bien définie : le remplissage vésical se fait sous une pression de 80 cmH_2O et deux remplissages successifs de 5 minutes sont nécessaires pour examiner la muqueuse vésicale. Il apparaît des pétéchies et un saignement en fin de vidange vésicale, « la vessie pleure du sang ». On peut également constater un saignement en nappe et la présence d'un ulcère de Hunner (zone blanchâtre qui va se craqueler puis saigner au fur et à mesure que la vessie se remplit). Cet aspect d'ulcération est visible d'emblée lors de la cystoscopie, il n'est pas créé par l'examen. La capacité vésicale à ce stade est souvent déjà réduite (inférieure à 350 ml sous anesthésie générale) ;

- les *cystites granulomateuses* : elles sont retrouvées en cas de tuberculose vésicale, après BCG-thérapie ou après résection endoscopique. Les lésions siègent principalement dans la région du trigone, sous la forme de granulations au pourtour des orifices. Parfois l'aspect est trompeur, évoquant plus une cystite banale, ou bien un aspect pseudotumoral. Dans tous les cas, une biopsie est nécessaire ;
- les *cystites iatrogènes* : elles sont consécutives à une radiothérapie ou à une chimiothérapie. Dans les vessies radiques, la cystoscopie révèle typiquement une muqueuse dépolie, jaunâtre, parsemée de télangiectasies hémorragiques avec parfois des ulcérations torpides à bords boursoufflés. Qu'elles soient par voie systémique (cyclophosphamide) ou par voie intravésicale, les chimiothérapies sont principalement responsables d'une muqueuse hémorragique aux capillaires dilatés ;
- les *cystites bilharziennes* : elles sont dues à *Schistosoma haematobium* et sont endémiques en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Les œufs déposés dans la paroi vésicale provoquent une réaction inflammatoire aiguë puis chronique. Avec le temps, les œufs se calcifient et la paroi vésicale se fibrose. Les aspects endoscopiques sont variables en fonction de la gravité des lésions allant de la simple pétéchie avec de fines granulations blanchâtres en « grain de riz » jusqu'à la formation de véritables grains jaunâtres précédant l'apparition de plaques grises de sclérose. Parfois, elles prennent un aspect pseudotumoral légèrement framboisé. Les biopsies vésicales sont nécessaires et déterminantes.

Malacoplasie. La malacoplasie se caractérise par la présence de plaques blanchâtres ou jaunâtres, surélevées, sur la muqueuse vésicale, de 1 à 3 cm de diamètre. Ces plaques peuvent s'ulcérer et saigner. Elles sont le plus souvent localisées au niveau du trigone.

Urètre

Sténose de l'urètre (Fig. 15). L'endoscopie visualise un aspect rétréci de la lumière urétrale.

Sténose du col vésical. L'endoscopie visualise un tissu cicatriciel, dur au contact, blanchâtre au niveau du col vésical.

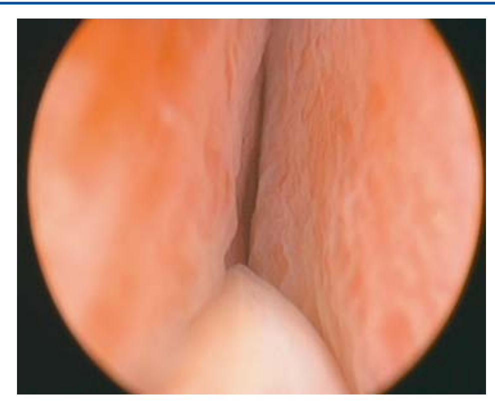


Figure 16. Aspect endoscopique d'adénome de prostate. Joues prostatiques protrusives dans la lumière urétrale.

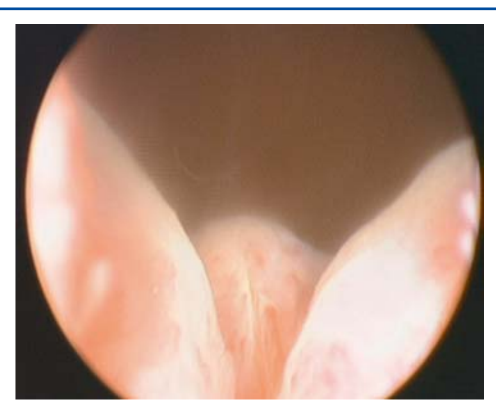


Figure 17. Aspect endoscopique d'un lobe médian.

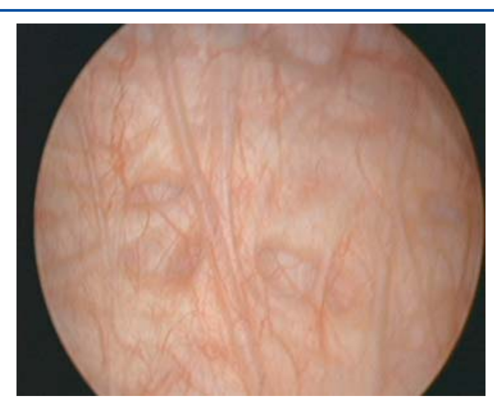


Figure 18. Aspect endoscopique d'une vessie de lutte : trabéculations et diverticules de la paroi vésicale.

Adénome de prostate. L'endoscopie peut visualiser une augmentation de la taille des lobes latéraux (Fig. 16) et/ou l'existence d'un lobe médian (Fig. 17) et/ou un retentissement vésical (vessie dite de lutte [Figure 18] caractérisée par la présence de trabéculations, de diverticules et de lithiases).

Diverticule de l'urètre. Chez l'homme comme chez la femme, les diverticules de l'urètre sont diagnostiqués par l'urétroscopie. Ils sont découverts le plus souvent chez la femme où l'urètroscopie retrouve parfois le collet. Un doigt appuyant sur la face antérieure du vagin peut faire sortir du matériel purulent, permettant d'aider à la localisation du diverticule.

Tumeur de l'urètre. Les tumeurs de l'urètre sont exceptionnelles et sont le plus souvent secondaires à des carcinomes urothéliaux plus haut situés.

■ Explorations radiologiques

Déroulement des examens. Aspect physiologique

Radiologie conventionnelle

L'émergence des nouvelles techniques d'imagerie (échographie, TDM, IRM) a amélioré l'étude morphologique des différents organes de l'appareil urinaire, néanmoins, elle n'a pas rendu l'existence de la radiologie conventionnelle obsolète puisque celle-ci continue de donner des renseignements fonctionnels indispensables et permet, par l'adjonction de produit de contraste, de dépister les anomalies sus- et sous-vésicales.

Cystographie descendante au cours de l'urographie intraveineuse

Principe. Son principe consiste en l'enregistrement du cheminement de molécules tri-iodées radio-opaques depuis les néphrons jusqu'au bas appareil urinaire après injection intraveineuse de produit de contraste iodé. Elle fournit une information à la fois morphologique et fonctionnelle de l'ensemble de l'appareil urinaire. Le produit de contraste iodé est néphrotoxique et l'urographie intraveineuse (UIV) ne peut se réaliser qu'après s'être assuré de la bonne fonction rénale du patient.

Technique de l'examen. L'UIV débute par un cliché d'abdomen sans préparation en décubitus dorsal couvrant tout l'appareil urinaire, de la dixième côte à la symphyse pubienne. Il est effectué sur un film de 36 × 43 cm et doit être réalisé après miction complète. L'opacification est ensuite réalisée par l'injection intraveineuse de 60 à 120 ml de produit de contraste chez un sujet à jeun depuis 6 heures. S'ensuit une série de clichés réalisés en décubitus dorsal :

- un cliché à 1 minute : la néphrographie tubulaire visualise le parenchyme rénal, en apprécie la tonalité, l'homogénéité ainsi que le contour rénal ;
- un cliché à 3-5 minutes (phase de sécrétion) permet l'analyse des calices et des bassinets ;
- les clichés pris entre la 10e et la 30e minute étudient la morphologie du haut appareil urinaire et le remplissage de la vessie ;
- les clichés tardifs visualisent la vessie en réplétion complète. Ils comprennent un cliché de face et des deux obliques ;
- les clichés permictionnels sont réalisés en salve au cours d'une miction continue. Ils permettent l'étude de l'urètre et la bonne ouverture du col vésical ;
- un cliché postmictionnel est réalisé immédiatement en fin de miction. Il évalue le résidu postmictionnel.

Risques et complications. L'UIV n'a pas de contre-indication absolue. Le diabète, le myélome, l'amylose exposent les patients à une néphropathie aux produits de contraste qui peut être prévenue par l'utilisation de produit de basse osmolalité. En cas de diabète, il faut arrêter les antidiabétiques oraux (risque d'acidose lactique) et procéder à une large hydratation préalable.

Le problème de l'allergie aux produits de contraste peut être résolu par certains protocoles de prémédication en fonction du type d'allergie signalé (corticoïdes, antihistaminiques).

Aspect physiologique. L'analyse d'une UIV débute par la lecture du cliché sans préparation. Ses critères de qualité sont : une bonne visibilité des bords externes du psoas, l'absence de flou cinétique jugé sur les clartés gazeuses et la visualisation de la totalité de l'arbre urinaire jusqu'au bord inférieur de la symphyse pubienne [5]. Il est ensuite recherché l'absence d'ombre vésicale (sa présence traduit une vacuité incomplète de la vessie). La cavité pelvienne est alors occupée par les anses grêles. Le cliché sans préparation peut retrouver une opacité ovalaire de tonalité hydrique en position sus-pubienne, correspondant à une vessie non vide. Il permet également de visualiser des calcifications pelviennes (artérielles, phlébolithes) et comporte une étude du cadre osseux.

Après injection, la première partie de l'UIV consiste en l'analyse du haut appareil urinaire. La deuxième partie correspond à la cystographie descendante. Les clichés prémictionnels explorent les différentes étapes du remplissage. Les clichés initiaux (5 minutes) permettent une étude de la muqueuse vésicale, la faible quantité de produit de contraste permettant d'analyser de petites lésions masquées sur les clichés ultérieurs. Le remplissage se poursuit par l'opacification de la paroi postérieure du dôme vésical chez un patient en décubitus dorsal (le produit de contraste plus dense que l'urine sédimente dans les zones les plus déclives de la vessie). On voit ainsi apparaître la fossette rétro-urétérale et la barre interurétérale qui représente la limite supérieure du trigone. Juste en dessous de ses extrémités se trouve la portion intramurale des uretères. L'opacification se poursuit et permet la visualisation du col vésical sous la forme d'un triangle à base supérieure ou d'un V situé sous la fossette rétro-urétérale. La poursuite du remplissage laisse apparaître une vessie arrondie ou ovoïde à grand axe transversal et à contours nets. Dans les conditions physiologiques, ces contours peuvent être déprimés par les organes de voisinage : utérus, prostate, anses grêles, sigmoïde.

La vessie doit être parfaitement remplie avant de passer à l'étude mictionnelle, le patient ressentant alors l'envie d'uriner. À ce stade de réplétion complète, les empreintes des organes de voisinage doivent disparaître. Sur le cliché de profil, la vessie apparaît sous la forme d'une opacité ovalaire de grand axe oblique en haut et en avant.

Au cours de la miction, du fait de la contraction du détrusor, la vessie prend une forme parfaitement sphérique. De façon concomitante, la base s'abaisse et se raccourcit. Le col vésical se verticalise et forme, avec la partie initiale de l'urètre postérieur, le canal trigonal ou entonnoir trigonal. La miction débute réellement avec l'ouverture du sphincter strié. La vessie se vide par contraction harmonieuse de sa paroi, la paroi postérieure se rapprochant de la paroi antérieure. La vessie se verticalise. C'est à ce stade de l'UIV qu'est réalisée l'urétrographie permictionnelle. Dans les deux sexes, la miction doit être franche pour ne pas gêner l'interprétation des clichés. Chez l'homme, l'urétrographie permet de mettre en évidence les différents segments de l'urètre :

- l'urètre prostatique : il fait suite à l'entonnoir trigonal. Il a un aspect fusiforme légèrement renflé à sa partie moyenne. Il est occupé à sa partie postérieure par une lacune allongée, verticale, correspondant à la saillie du veru montanum. Elle se prolonge vers le bas par une ou deux opacités linéaires : les crêtes du veru ;
- l'urètre membraneux : il apparaît comme un segment de calibre rétréci, mais régulier, entre l'urètre prostatique et l'urètre bulbaire ;
- l'urètre antérieur : il présente deux renflements : un à son extrémité postérieure, le cul-de-sac bulbaire, un à son extrémité antérieure, la fossette naviculaire située juste en amont du méat urinaire [6].

Chez la femme, l'urètre est court, il mesure environ 40 mm. L'urètre postérieur est plus large que la portion rétroméatique, mais la transition est douce, sans rupture de calibre. Les glandes périurétrales ne sont pas opacifiées [7] (Fig. 19).

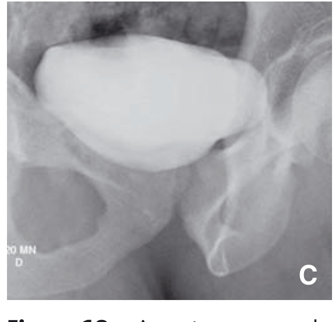
Avantages/inconvénients. C'est la méthode radiologique la plus physiologique d'exploration de l'appareil urinaire. Elle n'a pas les inconvénients des techniques d'opacification directe (risque infectieux et traumatique). En revanche, la qualité de l'opacification est moins bonne (moindre quantité de produits de contraste). Cette technique nécessite l'injection intraveineuse de produit de contraste iodé avec ses complications et elle ne permet pas le diagnostic de reflux vésico-urétéral. Ses indications diminuent depuis le développement de l'uroscanner. Elle reste néanmoins utile dans de rares indications, par exemple dans les syndromes de jonction positionnels [8].

Opacifications directes

Cystographie rétrograde. *Principe*. L'opacification des voies urinaires se fait de manière directe après mise en place d'une







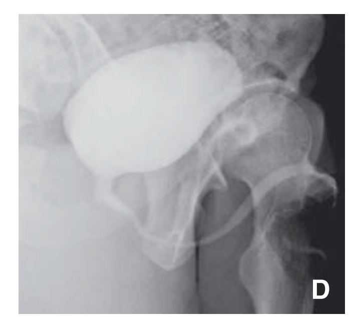


Figure 19. Aspects normaux de la vessie et de l'urètre au cours d'une urographie intraveineuse (UIV).
A. En début de remplissage (15 minutes après l'injection de produit de contraste iodé) : le cliché d'ensemble de face permet l'étude de la partie postérieure de la vessie (région trigonale, cornes vésicales, partie postérieure de la face inférieure).
B, C. 20 minutes après injection : la vessie est en bonne réplétion, elle prend un aspect ovalaire ; ses contours sont réguliers, analysables sur un cliché d'ensemble de face (B) et sur un cliché en oblique postérieur gauche centré sur la vessie (C).
D. Cliché permictionnel, en incidence oblique, centré sur la vessie et l'urètre : il permet l'étude de l'ouverture du col vésical et des différents segments urétraux (urètre prostatique, urètre membraneux).

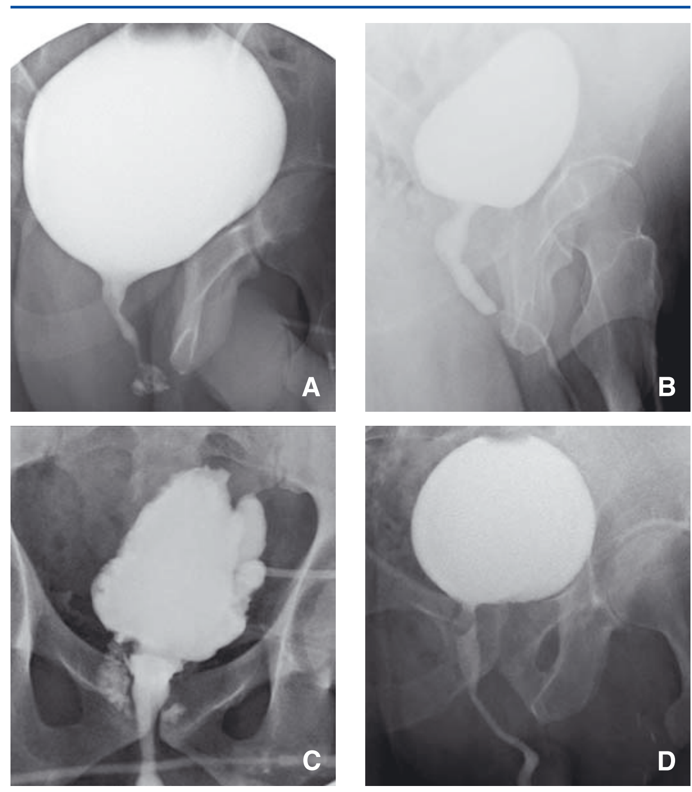


Figure 20. Clichés d'uréthrographie permictionnelle.
A. Opacification antégrade par un cathéter suspubien : diffusion du produit de contraste et absence d'opacification de l'urètre distal, traduisant une rupture complète de l'urètre spongieux bulbaire.
B. Sténose de l'urètre spongieux bulbaire.
C. Vessie de lutte déformée, multidiverticulaire.
D. Lacune de l'urètre prostatique (empreinte extrinsèque d'un adénome prostatique).

sonde vésicale et est suivie d'une étude mictionnelle. De par ce cathétérisme, il existe un risque infectieux et traumatique c'est pourquoi il est nécessaire d'effectuer un ECBU quelques jours avant l'examen.

Technique. L'examen débute par un sondage vésical évacuateur dans les conditions d'asepsie habituelles. La vessie est ensuite remplie d'un produit de contraste iodé tiède, pur ou dilué selon la concentration du produit. Le remplissage se fait par différence de pression hydrostatique de manière à éviter tout traumatisme. Deux ou trois clichés sont réalisés pendant la phase de remplissage à la recherche d'un reflux vésico-urétéral. La réplétion vésicale est obtenue lorsque la perfusion arrête son écoulement (il ne faut pas se fier à la sensation du patient). La sonde urinaire est alors retirée et la phase mictionnelle peut débuter. Son déroulement est identique aux cystographies descendantes.

Urétrocystographie rétrograde. L'urétrocystographie rétrograde consiste à opacifier l'urètre et la vessie par voie rétrograde après avoir obturé le méat urinaire.

L'obturation du méat urinaire est obtenue par une sonde à ballonnet placée dans la fossette naviculaire. L'injection d'un produit de contraste pur (60 à 120 ml) est réalisée à la seringue par une pression douce et permanente et sous contrôle scopique. Un cliché de face et une incidence oblique au minimum sont réalisés.

La quantité de produit de contraste injectée est insuffisante pour assurer une réplétion vésicale totale. Celle-ci est complétée par la diurèse spontanée. On peut également utiliser initialement du produit de contraste dilué et l'injecter jusqu'à la réplétion vésicale. La sonde urétrale est alors retirée et une étude mictionnelle peut débuter (Fig. 20).

Cystographie sus-pubienne. Le produit de contraste est injecté directement dans la vessie après ponction transpariétale.



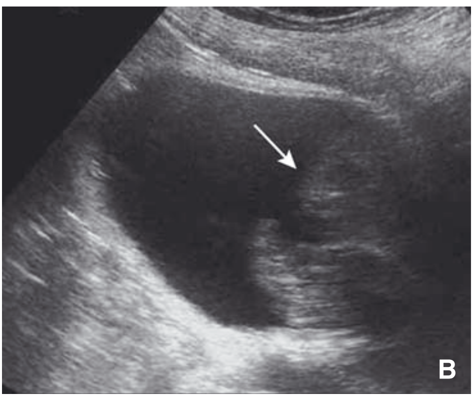


Figure 21. Aspect échographique de la vessie.
A. Coupe transverse : aspect normal. La paroi vésicale est fine et régulière, le contenu vésical est transsonore (flèche).
B. Coupe longitudinale : présence d'un caillot intravésical sous la forme d'une masse hétérogène (flèche) ne se raccordant pas à la paroi vésicale qui est normale.

Celle-ci est réalisée sur une vessie pleine, dans des conditions d'asepsie strictes. La vessie est cathéterisée selon la technique de Seldinger après anesthésie locale. Le point de ponction est situé sur la ligne blanche médiane, à deux travers de doigt au-dessus de la symphyse pubienne. La vessie est alors vidée. Le remplissage vésical débute, par pression hydrostatique comme pour une cystographie rétrograde, toujours sous scopie, jusqu'à ce qu'apparaisse la distension vésicale, ressentie ou non par le patient. Les clichés réalisés sont les mêmes que pour une cystographie rétrograde. Les complications prévisibles de cet examen sont l'extravasation du produit de contraste, sans gravité, et l'hématome prévésical. Les avantages sont nombreux par rapport à la cystographie rétrograde puisque cet examen permet de limiter le risque infectieux et de traumatisme urétral et permet l'étude de la miction dans des conditions proches de la normale. Les contre-indications sont celles du cathétérisme sus-pubien : trouble de l'hémostase, tumeur de vessie, cicatrice sous-ombilicale, pontage artériel rétropubien.

Échographie vésicale

Principe

Le principe de l'échographie repose sur l'utilisation d'ondes ultrasonores. Les grandes fréquences permettent une meilleure définition de l'image, mais, à l'inverse, ont une profondeur de pénétration plus faible.

Conditions de réalisation

L'échographie du bas appareil urinaire doit être réalisée en coupes transversales et sagittales systématiquement par voie transpariétale sus-pubienne sur une vessie pleine. Si un drainage urinaire est en place, il doit être clampé pendant un délai prolongé pour obtenir une bonne réplétion de la vessie. L'échographie sus-pubienne est effectuée à l'aide d'une sonde de 4 à 6 MHz. En cas d'échographie difficile par voie transabdominale (obésité, cicatrices abdominales, pansements, cathéter sus-pubien), une sonde endorectale ou endovaginale peut être utilisée. Ces sondes endocavitaires permettent souvent une meilleure résolution du fait de leur fréquence ultrasonore plus élevée.

Indications/contre-indications. Avantages/inconvénients

Non invasive et de coût modeste, l'échographie doit être considérée comme un outil indispensable à l'exploration du bas appareil urinaire au même titre que le stéthoscope pour l'examen pulmonaire. Elle permet, entre autres, de déterminer le volume résiduel postmictionnel, de dépister les tumeurs de vessie, les corps étrangers et de vérifier le bon positionnement d'une sonde urétrale ou d'un cathéter sus-pubien. L'échographie sus-pubienne a néanmoins ses limites. En effet, c'est un examen opérateur-dépendant. Par exemple, la marge d'erreur engendrée dans le calcul du volume vésical est approximativement de 15 % à 25 % pour des volumes supérieurs à 150 ml et est supérieure à 25 % pour des volumes moins importants [9].

Échographie normale

La coupe transverse montre la vessie normale sous la forme d'un rectangle aux angles arrondis et la coupe longitudinale sous la forme d'un triangle. Le volume d'urine dans la vessie peut être mesuré par échographie. La formule simplifiée la plus souvent utilisée assimile la vessie à une ellipse et correspond à la moitié du produit des trois plus grandes dimensions de la vessie : (hauteur (cm) × largeur (cm) × profondeur (cm) × facteur 0,5 = volume (ml) (Fig. 21) [10].

Pour différencier les artefacts de réverbération des sédiments urinaires ou d'éventuels caillots, une main abdominale peut tenter de mobiliser les éventuelles substances intravésicales. L'épaisseur de la paroi de la vessie en réplétion ne doit pas dépasser 4 mm. Après vidange de la vessie, la paroi de celle-ci est irrégulièrement épaissie et peut mesurer jusqu'à 8 mm. Un jet d'urine peut être observé de l'ostium urétéral vers la lumière vésicale au doppler couleur.

Tomodensitométrie

Principe

Aujourd'hui, les scanners sont multibarrettes et permettent de réaliser des acquisitions volumiques et des reconstructions dans les trois plans. Dans le cadre de l'appareil urinaire, le scanner est utile à l'étage abdominal pour étudier les reins et le rétropéritoine et, à l'étage pelvien, pour l'étude de la vessie. Son intérêt dans l'étude de l'urètre est médiocre.

Les précautions à prendre sont les mêmes que pour tout examen avec injection de produit de contraste iodé : prémédication en cas d'antécédent allergique, large hydratation chez le diabétique et l'insuffisant rénal, arrêt des antidiabétiques oraux 48 heures avant et après l'examen.

Technique

La vessie s'explore pleine, mais non distendue, chez un patient à jeun depuis 6 heures, en décubitus dorsal. Chez les patients porteurs de sonde urinaire, la sonde est clampée à l'avance. Des coupes sans injection sont programmées sur la cavité pelvienne, permettant de rechercher des calcifications de la paroi vésicale et des calculs du bas appareil. Après injection de 2 ml/kg de produit de contraste, deux séries d'acquisition en mode hélicoïdal sont réalisées : une en phase précoce pour l'étude de la paroi et une en phase tardive, 10 à 15 minutes après l'injection pour obtenir un remplissage des cavités urinaires. Dans certains cas particuliers, l'examen peut être complété par des clichés en procubitus ou en décubitus latéral.

Résultats

Avant injection, l'urine apparaît hypodense à la paroi et les méats urétéraux peuvent être visualisés sous forme de petits épaississements pariétaux postérieurs, bilatéraux et symétriques. Au temps veineux, la paroi se rehausse de façon homogène. Le jet urétéral peut être visible. Le produit de contraste sédimente et il est possible d'observer un niveau entre l'urine opacifiée en

arrière et l'urine non opacifiée en avant. Les uretères sont visibles, latéralement en arrière de la vessie.

Imagerie par résonance magnétique

Principes

L'IRM est une technique de diagnostic médical performante qui fournit des images tridimensionnelles et en coupe d'une grande précision anatomique. C'est une technique radiologique récente, non invasive et sans effets secondaires connus, fondée sur le phénomène physique de résonance magnétique nucléaire. Il s'agit simplement d'observer la résonance magnétique nucléaire (RMN) des protons de l'eau contenus dans l'organisme, c'est-à-dire la réponse des noyaux soumis à un champ magnétique extérieur et à une excitation électromagnétique.

L'IRM est surtout utilisée dans les affections tumorales. Elle a pour avantage par rapport au scanner de ne pas être irradiante. De plus, les prothèses de hanche ne sont pas source d'artefact au niveau de la cavité pelvienne. Une séquence d'urographie par résonance magnétique (uro-RM) est réalisée pour l'étude des cavités urinaires. Une injection intraveineuse de chélate de gadolinium est souvent nécessaire, notamment pour l'exploration tumorale. Celle-ci doit être prudente chez le patient insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine et inférieure à 30 ml/min en raison du risque de fibrose systémique néphrogénique [11] et éventuellement associée à une hémodialyse immédiatement après l'examen [12]. La vessie doit être en semi-réplétion, c'est-à-dire vidée depuis 2 heures : une vessie trop pleine amincit la paroi, gênant la visualisation d'un processus tumoral. Une vessie vide masque les petites tumeurs par épaississement pariétal. Tout mouvement, source d'artefact, doit être proscrit. Ainsi, la respiration abdominale peut être atténuée par une sangle abdominale. De même, le péristaltisme intestinal peut être réduit par l'administration intraveineuse de glucagon avant et pendant l'examen.

Résultats normaux

La vessie, sans injection de produit de contraste, est en signal liquidien, donc en hyposignal en T1, en hypersignal en T2, centrale et antérieure dans le pelvis. L'IRM permet une étude précise des différentes couches de la paroi vésicale. Celle-ci est constituée de quatre couches : la muqueuse, la lamina propria, la musculeuse (détrusor) et la séreuse. La couche musculaire est composée de fibres musculaires en hyposignal sur la séquence pondérée en T2 où elle se distingue bien de l'urine. La paroi musculaire est constituée de deux couches différentes ne se différenciant pas à l'IRM. La séreuse, qui correspond au feuillet péritonéal recouvrant la vessie au niveau du dôme, n'est pas individualisée en IRM. Les séquences en T2 sont surtout utiles pour l'étude des ganglions, de l'extension des processus tumoraux dans la graisse périvésicale, l'étude de la paroi vésico-urétrale et la caractérisation tissulaire alors que les séquences en pondération T1 visualisent le rehaussement tumoral. Un examen bénéficie toujours de leur association.

Explorations pathologiques

Maladie lithiasique. *Calculs vésicaux*. Les calculs de vessie sont fréquents. Ils représentent 5 % de l'ensemble de la maladie lithiasique urinaire et atteignent particulièrement les hommes. Ils proviennent du haut appareil urinaire ou se forment dans la vessie secondairement à une affection préexistante telle que les infections urinaires (*Proteus*), la stase urinaire (obstruction sous-vésicale, vessie neurologique), les corps étrangers et/ou l'association de ces différentes causes. Les diverticules vésicaux, la bilharziose et l'hypercalciurie sont également d'autres causes de calculs vésicaux. L'intérêt de l'imagerie est triple. Elle permet d'établir le diagnostic, l'étiologie et le pronostic en évaluant le retentissement sur le haut appareil d'un calcul responsable d'une obstruction urétrale ou urétérale à l'écoulement des urines [13].

Sur le cliché sans préparation, la visibilité d'un calcul dépend de sa composition (qui détermine sa radio-opacité), de sa taille, de sa localisation et de sa configuration.

Leur nombre est variable, ils peuvent être uniques, alors volontiers ovalaires, ou présents en grand nombre, de forme polyédrique.

Leur contour est en général régulier, réalisant une opacité homogène ou non pour les calculs stratifiés qui présentent plusieurs couches concentriques de tonalité différente.

Leur siège est en général médian et inférieur sauf lorsqu'ils sont refoulés par une lésion intravésicale ou sont piégés dans un diverticule. Ils sont mobiles selon la position du patient et sont situés dans les zones les plus déclives.

La cystographie ou l'urographie intraveineuse permettent de diagnostiquer les calculs radiotransparents. Ils se présentent sous forme de lacunes à contours nets mieux visibles en début de remplissage et après miction. Elles confirment le siège intravésical d'un calcul radio-opaque également sous forme de lacune (opacité moindre que celle du produit de contraste). Leur intérêt diagnostique réel est faible. L'urographie intraveineuse est, en revanche, utile pour évaluer le haut appareil urinaire.

L'échographie est ici fondamentale. Elle permet l'analyse de la paroi vésicale, recherche une cause sous-jacente et permet l'analyse du haut appareil urinaire. Les calculs apparaissent sous forme d'images hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur (indépendamment de leur nature chimique), déclives et mobiles lors du passage en décubitus latéral. Les calculs diverticulaires sont bien explorés par l'échographie. Les situations les plus difficiles sont les petits calculs situés à la face postérieure de la vessie en cas de présence d'un lobe médian. Le réglage du gain avec atténuation du renforcement postérieur rétrovésical permet de dégager une image typique de calcul.

La tomodensitométrie n'a pas d'intérêt pratique en matière de lithiase vésicale. Elle peut cependant détecter des calculs de petite taille. Il est en théorie possible de prédire la nature d'un calcul en fonction de sa densité, mais cela reste aléatoire du fait de la composition souvent mixte des calculs.

Calculs urétraux. Les calculs urétraux révèlent toujours une sténose de l'urètre, empêchant leur extériorisation au cours de la miction. Ils peuvent également être piégés au sein d'un diverticule urétral.

À l'urographie intraveineuse, un calcul radiotransparent est visible sous forme de lacune mobile à bord régulier, de forme géométrique ou ovalaire. Cette lacune est située en amont d'une sténose urétrale ou dans un diverticule. Les calculs radio-opaques peuvent être visibles sur le cliché sans préparation.

L'échographie peut être utile devant une lacune douteuse à l'UIV et en cas de calcul radiotransparent.

Maladie infectieuse. *Cystite*. La *cystite bactérienne à germes banals* est exceptionnelle chez l'homme sans antécédent d'affection ou d'intervention urologique. Elle est donc diagnostiquée principalement chez la femme et il s'agit, dans 85 % des cas, d'une infection à *Escherichia coli*. Les autres germes en cause sont : *Staphylococcus, Streptococcus faecalis, Enterobacter, Proteus mirabilis, Klebsiella et Pseudomonas* [14]. L'imagerie n'a pas d'intérêt pour le diagnostic positif. En revanche, elle est utile à l'enquête étiologique qui doit impérativement être réalisée chez l'homme à la recherche d'un calcul, d'une tumeur vésicale ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate.

L'urographie intraveineuse peut objectiver un épaississement pariétal important non spécifique, lié à l'œdème muqueux.

L'échographie montre également l'épaississement pariétal global ou focal. Elle peut mettre en évidence des polypes inflammatoires ou une interface liquide-liquide avec matériel échogène déclive évocateur de pyurie.

La TDM n'a pas d'intérêt diagnostique dans ce contexte, elle est, en revanche, utile à la recherche d'une étiologie tumorale ou lithiasique en cas de cystite récidivante ou de cystite chez l'homme.

L'imagerie trouve ainsi principalement son indication en première intention chez l'homme ou en seconde intention chez

la femme en présence d'une évolution défavorable sous traitement médical bien conduit, ou lors de cystites récidivantes [15].

La *cystite emphysémateuse* est une forme particulière d'infection urinaire liée à *Escherichia coli* ou à des anaérobies dans laquelle du CO_2 est présent dans la vessie ou dans sa paroi. Elle touche surtout les patients diabétiques mal équilibrés au stade de neuropathie vésicale ou les vessies neurologiques [16]. Elle peut également survenir chez les patients présentant une infection urinaire chronique sur obstacle. Chez le patient diabétique, la présence de gaz est expliquée par la dégradation du glucose urinaire qui génère du CO_2. Ailleurs, elle provient de la dégradation de l'albumine. La symptomatologie est identique à une cystite à germe banal. Une pneumaturie est rare, mais fait évoquer le diagnostic qui sera confirmé par l'imagerie.

Le cliché sans préparation met en évidence une bande claire irrégulière dessinant les contours de la vessie (gaz piégé dans la paroi) ainsi qu'un niveau hydroaérique intravésical.

L'échographie montre le gaz intraluminal et des images hyperéchogènes avec ou sans cône d'ombre postérieur irisé et flou.

Le scanner montre les mêmes anomalies de manière plus précise, affirmant l'origine pariétale du gaz, signe pathognomonique de la cystite emphysémateuse (le gaz intravésical peut avoir d'autres origines : fistule vésicodigestive ou vésicovaginale par exemple).

Sténose de l'urètre. Les infections urétrales sont sources de complications à long terme sous forme de sténose [17].

Les sténoses postgonococciques sont plus rares de nos jours. Elles sont multiples, courtes, de calibres variés et intéressent surtout l'urètre antérieur, réalisant un aspect moniliforme de l'urètre pénien. L'urètre est dilaté en amont de la sténose. Les glandes annexées à l'urètre peuvent également être opacifiées.

Les sténoses d'origine tuberculeuse et bilharzienne touchent l'urètre bulbaire. Elles n'ont pas de caractère spécifique et le diagnostic étiologique repose sur les lésions associées : prostatite cavitaire en cas de tuberculose, calcifications vésicales en cas de bilharziose.

Bilharziose urogénitale. L'imagerie n'est pas nécessaire au diagnostic de cette affection qui repose sur la mise en évidence des œufs de bilharzies dans les urines.

Le cliché d'abdomen sans préparation en réplétion vésicale facilite la détection des calcifications pariétales siégeant à la base de la vessie. Avec l'évolution de la maladie, elles s'étendent à toute la paroi, cernant l'ombre vésicale d'un mince liseré opaque mieux visible sur les faces latérales. Un cliché vessie vide retrouve l'aspect typique en « coquille d'œuf », les calcifications s'empilant au-dessus de la symphyse pubienne en suivant les plis muqueux de la vessie. Des calcifications des uretères terminaux sont fréquemment associées (double liseré parallèle).

L'urographie intraveineuse est, là aussi, supplantée par l'uroscanner. Elle met en évidence deux types de lacunes :

- soit des lacunes par œdème muqueux, diffuses ;
- soit des lacunes végétantes pouvant correspondre à de véritables tumeurs papillaires ou à de simples bilharziomes [18].

Ces lacunes sont bien visibles en phase de remplissage. Après une longue évolution, la sclérose aboutit à une petite vessie. L'UIV montre également l'atteinte urétérale sous forme de lacunes et de sténoses. Elle peut également retrouver des sténoses urétrales sur les clichés permictionnels. La cystographie rétrograde peut également mettre en évidence un reflux vésico-urétéral.

L'échographie montre un épaississement pariétal irrégulier. Les bilharziomes sont visibles sous forme de structures tissulaires. Les calcifications sont en général mal distinguées. L'échographie permet également d'apprécier le retentissement sur le haut appareil urinaire.

La tomodensitométrie sans injection visualise bien les calcifications vésicales et urétérales. L'uro-IRM peut remplacer l'UIV chez les patients allergiques ou insuffisants rénaux pour faire un bilan lésionnel en vue d'un geste thérapeutique.

Tuberculose urinaire. La tuberculose urinaire fait suite à la diffusion par voie hématogène d'une atteinte pulmonaire. La cystite tuberculeuse est présente dans un tiers des cas de tuberculose du haut appareil urinaire, à laquelle elle succède. Le diagnostic repose sur la culture des urines, la recherche directe étant souvent négative. L'imagerie contribue au diagnostic par l'aspect caractéristique des lésions du haut appareil urinaire.

Le cliché sans préparation montre, à la phase tardive, des calcifications suggestives dans l'aire rénale ou vésicale.

L'UIV montre des sténoses étagées des uretères. À la phase précoce, les signes vésicaux sont ceux d'une cystite aiguë avec un œdème muqueux, se traduisant par un épaississement pariétal, une dilatation de l'uretère terminal et une asymétrie du remplissage vésical. À la phase chronique, la vessie est de petite taille, ronde, pouvant être déformée par des rétractions irrégulières de la paroi donnant un aspect de vessie lobulée en trèfle. Le cliché en fin de remplissage permet d'apprécier la capacité vésicale parfois extrêmement réduite. Les clichés permictionnels retrouvent des lésions de sténoses urétrales associées à des lésions de prostatite cavitaire. L'indication de l'UIV est cependant désuète dans le bilan de cette affection où l'examen morphologique de référence doit être l'uroscanner.

La cystographie rétrograde retrouve fréquemment un reflux vésico-urétéral.

L'échographie montre un épaississement pariétal variable selon le stade évolutif. Elle peut révéler des images nodulaires (tuberculomes). Elle évalue enfin le haut appareil urinaire et les organes génitaux.

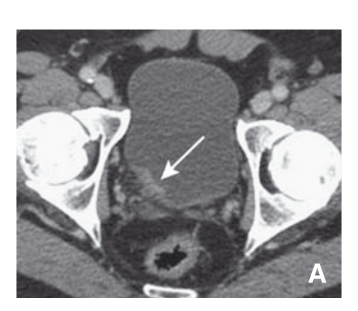
L'uro-IRM peut remplacer l'UIV, notamment lorsque celle-ci est contre-indiquée, objectivant les mêmes signes radiologiques [19].

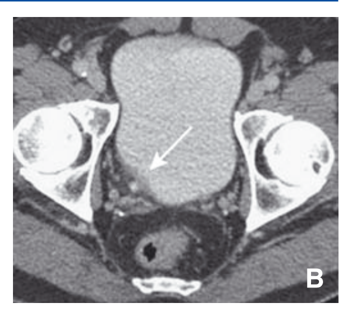
Affections tumorales. *Vessie.* Le diagnostic de tumeur vésicale repose sur la fibroscopie vésico-urétrale permettant la visualisation de la tumeur et la réalisation de prélèvements pour l'examen anatomopathologique. En pratique, elle fait souvent suite à une échographie par voie sus-pubienne.

En échographie par voie sus-pubienne, la tumeur de vessie se présente comme une masse d'échogénicité intermédiaire ou hyperéchogène à base pariétale, faisant saillie dans la lumière vésicale. Sa taille est variable. Les petites tumeurs sont souvent homogènes tandis que les tumeurs plus importantes sont volontiers hétérogènes. La sensibilité de la détection des tumeurs de vessie est de 5 mm environ. Un halo hyperéchogène, témoin de l'hématurie ou d'une calcification, peut être retrouvé. Cependant, l'échographie peut ne pas percevoir les tumeurs infiltrantes, sans composante intraluminale. L'exploration du dôme, de la paroi vésicale antérieure et du trigone est également malaisée. L'échographie, outre le diagnostic de tumeur vésicale, permet de rechercher une seconde localisation tumorale, de débuter le bilan d'extension (vers les plans profonds, envahissement urétéral, des vésicules séminales, de la paroi abdominale antérieure) et d'évaluer le retentissement sur le haut appareil urinaire. L'examen peut être complété par une échographie endorectale ou endovaginale, plus fiable pour l'examen du trigone et du plancher vésical (Fig. 21).

L'UIV permet, outre la visualisation de la tumeur, d'étudier le retentissement d'amont et de rechercher une seconde localisation. La tumeur apparaît sous la forme de lacunes, à bords réguliers ou non, présentant toujours une base d'implantation pariétale. Le cliché sans préparation peut mettre en évidence des calcifications. Les tumeurs infiltrantes entraînent une rigidité pouvant réduire la capacité vésicale.

L'étude du haut appareil urinaire peut révéler une dilatation urétéropyélocalicielle, synonyme de tumeur infiltrante. Elle fournit des renseignements sur la fonctionnalité des reins. La TDM permet d'analyser le processus tumoral, d'apprécier l'extension aux organes de voisinage et de rechercher des métastases ganglionnaires. Le scanner abdominopelvien est réalisé sans et avec injection de produit de contraste. Les lésions tumorales se présentent comme des masses homogènes (petites lésions) ou hétérogènes (lésions plus volumineuses) se rehaussant modérément après injection. Des calcifications peuvent être





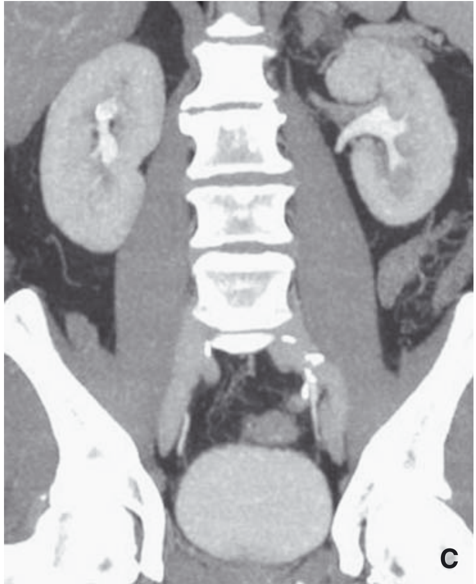


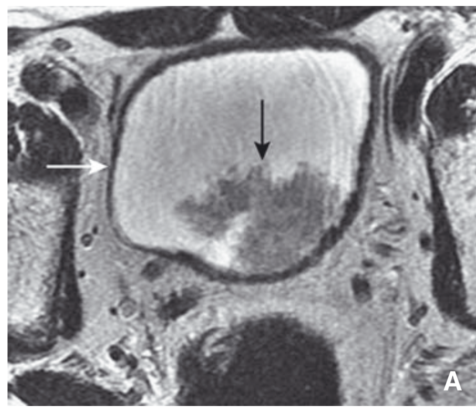
Figure 22. Bilan en tomodensitométrie d'une tumeur vésicale : uroscanner à la recherche d'une autre lésion urothéliale.
A. Coupe axiale au temps veineux : épaississement tumoral de la paroi vésicale périméatale droite (flèche).
B. Coupe axiale au temps tardif : la tumeur est visualisée sous forme d'une image lacunaire (flèche).
C. Reconstruction frontale au temps tardif : visualisation des cavités pyélocalicielles et de l'arbre urinaire. Noter le bon remplissage de l'arbre urinaire et la densité peu élevée de l'urine opacifiée permettant une analyse optimale, obtenus grâce à la technique spécifique de l'uroscanner comportant une injection conjointe de Lasilix®.

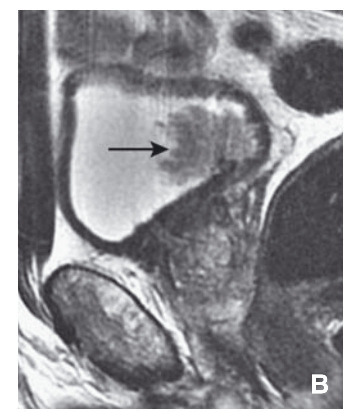
visualisées. L'infiltration pariétale est appréciable sous la forme d'une rétraction avec ombilication. L'extension urétérale se traduit par une image de densité tissulaire à l'intérieur d'un uretère dilaté avec une urétérohydronéphrose en amont. L'envahissement des glandes séminales est suspecté devant l'émoussement de l'angle graisseux inter-vésico-séminal. L'atteinte prostatique est facilement identifiable lors d'un envahissement massif sous forme d'une prise de contraste hétérogène. L'envahissement urétral n'est pas visualisable. Toute adénopathie pelvienne de plus de 10 mm doit être considérée comme suspecte (Fig. 22).

L'IRM n'est réalisée qu'en cas de tumeur infiltrante [20]. Elle permet une bonne analyse des tumeurs de la face postérieure et du trigone ainsi qu'une analyse plus fine de la prostate et des vésicules séminales.

En séquence pondérée en T1, les tumeurs de vessie ont un signal identique à celui du muscle vésical. L'urine apparaît en hyposignal, la graisse en hypersignal. La disparition de l'hypersignal de la graisse correspond à son infiltration par le processus tumoral.

En séquence pondérée en T2, la paroi vésicale apparaît en hyposignal par rapport à la tumeur tandis que l'urine, elle, est en hypersignal. Cette séquence est utilisée pour visualiser le degré d'infiltration dans la paroi vésicale et vers les organes génitaux. L'IRM permet également l'étude des chaînes ganglionnaires pelviennes. Dans la mesure du possible, il est





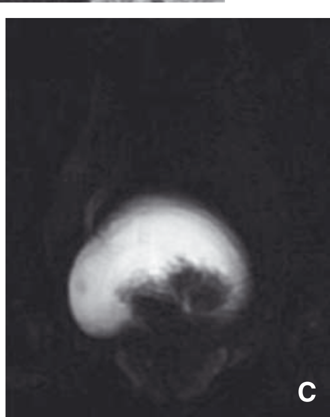


Figure 23. Tumeur de vessie explorée en imagerie par résonance magnétique.
A, B. Coupes axiale (A) et sagittale (B) en pondération T2. Tumeur bourgeonnante (flèches noires) faisant saillie dans la lumière vésicale sans extension extravésicale (aspect normal de la graisse adjacente en hypersignal). Noter l'aspect normal de la paroi vésicale (flèche blanche) : fine, régulière et en hyposignal.
C. Séquence d'urographie par résonance magnétique (uro-RM) centrée sur la vessie : la tumeur se traduit par une image lacunaire aux contours irréguliers.

préférable d'apprécier l'extension locorégionale des tumeurs de vessie par l'IRM plutôt que par le scanner (Fig. 23) [21].

Urètre. Les tumeurs de l'urètre sont rares et leurs étiologies variées. Leur aspect radiologique se traduit à l'urétrographie par un aspect de sténose, un aspect lacunaire végétant ou l'association des deux. Les sténoses sont généralement uniques, de siège variable selon la nature de la tumeur et ont tendance à se resserrer. Elles témoignent du caractère infiltrant de la tumeur (perte d'élasticité de l'urètre). Les lacunes sont fixes au cours de la miction avec une base d'implantation pariétale. Le diagnostic d'extension locale des carcinomes de l'urètre est réalisé par l'IRM.

Traumatologie. *Vessie*. L'atteinte traumatique vésicale s'intègre la plupart du temps dans un tableau de polytraumatisme. La vessie est vulnérable lors des traumatismes abdominaux par choc direct lorsqu'elle est pleine ou lors des fractures graves du bassin par esquille osseuse ou arrachement de ses structures d'amarrage (70 % des patients avec fracture du bassin ont une rupture de vessie). La rupture de vessie peut être de deux types : soit intrapéritonéale (un tiers des cas), soit sous-péritonéale (deux tiers des cas). Les deux types de rupture peuvent être associés. Les ruptures intrapéritonéales surviennent lors d'un traumatisme abdominal direct ou par décélération brutale sur une vessie distendue. Elles touchent plus souvent le dôme et la paroi postérieure. Les ruptures sous-péritonéales sont associées à une fracture du bassin dans 85 % des cas. Leur siège de prédilection est le col vésical. L'imagerie permet de préciser le type d'atteinte vésicale dont découle l'attitude thérapeutique [22].





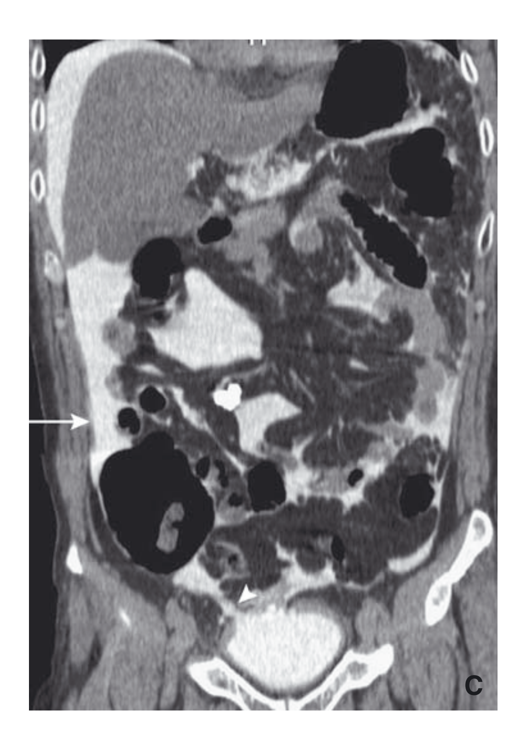


Figure 24. Plaie traumatique de la vessie avec rupture intrapéritonéale explorée en tomodensitométrie (TDM).
A. Coupe axiale de TDM avec injection intraveineuse de produit de contraste au temps veineux : visualisation d'un hématome de la paroi vésicale (tête de flèche) et de la présence de liquide dans le cul-de-sac de Douglas (flèche).
B. Coupe axiale de TDM à 20 minutes après l'injection de produit de contraste (temps tardif) : localisation de la brèche vésicale (tête de flèche) et opacification de l'épanchement liquidien du cul-de-sac de Douglas (flèche) confirmant la présence d'urines dans la cavité péritonéale.
C. Reconstruction TDM frontale au temps tardif : visualisation et localisation de la brèche vésicale (tête de flèche) et confirmation de l'uropéritoine (flèche).

Le cliché sans préparation recherche des lésions osseuses.

L'UIV n'est pas performante pour le diagnostic de rupture de vessie en raison de la dilution du produit de contraste et de la trop faible pression intravésicale, ne permettant pas d'objectiver une brèche. En revanche, elle permet d'explorer le reste du tractus urinaire.

La cystographie rétrograde, examen rapide et fiable, est accompagnée d'une opacification rétrograde de l'urètre sans hyperpression (risque de traumatisme de l'urètre associé). En cas de rupture intrapéritonéale, elle objective l'extravasation du produit de contraste et son accumulation dans les zones déclives (cul-de-sac de Douglas et gouttières pariétocoliques). L'aspect typique de la rupture sous-péritonéale est celui d'une faible opacité périvésicale sous forme de stries, mieux visualisée sur des clichés postmictionnels.

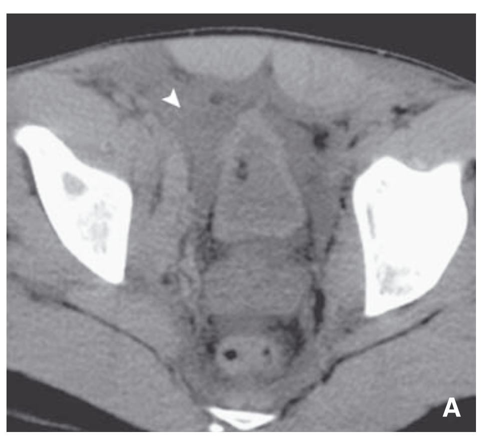
En cas de contusion vésicale sans rupture, la cystographie peut retrouver une lacune pariétale correspondant à un œdème ou à un caillot.

L'échographie sus-pubienne a un intérêt limité. Elle retrouve un épanchement péritonéal sans pouvoir en préciser la nature. En cas de rupture sous-péritonéale, elle retrouve un hématome paravésical.

La TDM est l'examen de choix dans le contexte de polytraumatisme. Le produit de contraste injecté en intraveineux diffuse dans les zones déclives en cas de rupture intrapéritonéale (Fig. 24). Dans les ruptures sous-péritonéales, l'extravasation se fait sous forme de stries dans l'espace de Retzius. L'examen peut être sensibilisé par opacification vésicale directe (Fig. 25).

Urètre. Les lésions de l'urètre se rencontrent le plus fréquemment chez l'homme et c'est l'urètre postérieur qui est en général concerné. Elles sont la conséquence d'une fracture du bassin ou d'une plaie pénétrante. Trois types de lésions peuvent être observés : la contusion, la rupture partielle et la rupture complète.

L'urétrographie rétrograde est l'examen déterminant. Quelques millilitres de produit de contraste sont injectés par l'intermédiaire d'un cathéter occlusif dans l'urètre juxtaméatique au niveau de la fossette naviculaire. Cette exploration doit être réalisée prudemment pour ne pas aggraver ou provoquer un



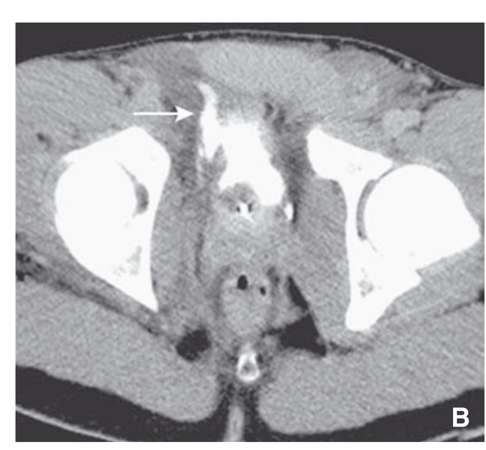




Figure 25. Plaie traumatique sous-péritonéale explorée en tomodensitométrie (TDM).
A. Coupe axiale de TDM avant injection intraveineuse de produit de contraste. Présence d'un épanchement liquidien dans l'espace prévésical de Retzius (tête de flèche).
B. Coupe axiale de TDM à 20 minutes après injection de produit de contraste (temps tardif). Localisation de la brèche vésicale (flèche) et confirmation de la présence d'urines dans l'espace prévésical de Retzius.
C. Reconstruction TDM sagittale. Visualisation et localisation de la brèche vésicale (flèche) et confirmation de la rupture sous-péritonéale.

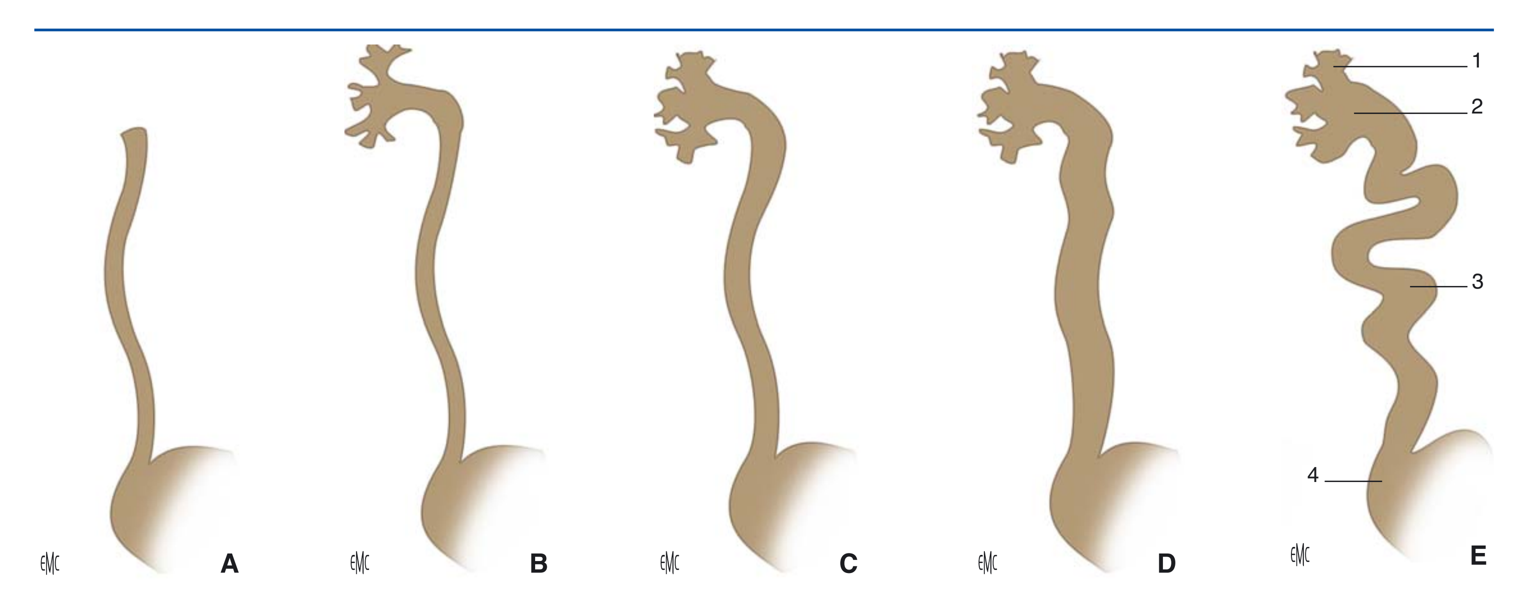


Figure 26. Classification de l'Institut de recherche en santé du Canada (International Reflux System Committee [IRSC]) des reflux vésico-urétéraux. 1. Calice ; 2. bassinet ; 3. uretère ; 4. vessie.
A. Stade 1 : opacification urétérale seule, sans dilatation.
B. Stade 2 : opacification urétérale et pyélocalicielle, sans dilatation.
C. Stade 3 : opacification urétérale et pyélocalicielle avec dilatation modérée et élargissement des fornix.
D. Stade 4 : opacification urétérale et pyélocalicielle avec dilatation importante mais conservation de l'empreinte des pyramides. Les uretères sont tortueux.
E. Stade 5 : opacification urétérale et pyélocalicielle avec dilatation très importante de l'ensemble de l'appareil urinaire. Les fonds caliciels sont convexes.

traumatisme de l'urètre. En cas de contusion simple, l'exploration est normale, ne révélant pas d'extravasation du produit de contraste. En cas de rupture partielle de l'urètre antérieur, une fuite de produit de contraste est visualisée sous forme d'une opacité floue diffusant dans le corps spongieux. En cas de rupture complète, l'urètre proximal n'est pas opacifié. En cas d'atteinte de l'urètre bulbaire, l'extravasation du produit de contraste se fait dans le périnée. Les ruptures de l'urètre postérieur montrent également une fuite du produit de contraste dont la diffusion dépend du niveau d'atteinte de l'urètre : les ruptures de la jonction membranoprostatique sans rupture de l'aponévrose moyenne s'accompagnent d'une extravasation pelvienne sous-péritonéale. En cas de rupture associée de l'aponévrose, la fuite diffuse également vers le périnée [23] (Fig. 20).

Malformations congénitales du bas appareil urinaire. *Vessie.* Le *reflux vésico-urétéral* est l'uropathie malformative la plus fréquente chez l'enfant, correspondant au passage à contre-

Figure 27. Classification de Young des valves de l'urètre postérieur.
A. Valves de type I selon Young : valves sous-montanales. 1. Vessie ; 2. prostate ; 3. urètre prostatique ; 4. veru montanum ; 5. valves sous-montanales (défaut de résorption des replis urétraux génitaux).
B. Valves de type 2 selon Young. Valves sus-montanales. 1. Vessie ; 2. prostate ; 3. urètre prostatique ; 4. valves sus-montanales (hypertrophie du muscle trigonal superficiel) ; 5. veru montanum.
C. Valves de type 3 selon Young. Valves sous-montanales. 1. Vessie ; 2. prostate ; 3. urètre prostatique ; 4. veru montanum ; 5. diaphragme.

courant de l'urine vésicale vers les voies urinaires supérieures. Les deux examens à réaliser en première intention en cas de suspicion de reflux vésico-urétéral (RVU) sont l'échographie et la cystographie.

L'échographie est le premier examen à réaliser. Elle n'établit pas le diagnostic de RVU, mais permet l'étude du parenchyme rénal et des cavités pyélocalicielles. Elle peut retrouver des anomalies majeures (dilatation urétéropyélocalicielle sans rétrécissement de la jonction pyélo-urétérale ou urétérovésicale, petits reins dysplasiques) ou des anomalies évocatrices de RVU (hyperéchogénicité médullaire, épaississement de la paroi pyélique ou urétérale, signes de pyélonéphrite) [24]. La cystographie rétrograde reste le seul moyen d'affirmer un reflux vésico-urétéral et d'en déterminer le grade. Elle permet d'étudier les caractéristiques du reflux : son type (passif ou actif), sa régularité (intermittent ou constant), son stade (classification de l'International Reflux System Committee [IRSC]) (Fig. 26). La cystographie fournit aussi des renseignements anatomiques et fonctionnels sur la vessie et l'urètre à la recherche de l'étiologie du reflux.

Anomalies de l'ouraque. Des anomalies peuvent survenir dans la phase d'oblitération du canal allantoïdien :

- *fistule vésico-ombilicale :* l'absence complète d'oblitération est à l'origine d'écoulement d'urine à travers l'ombilic. Les clichés de cystographie en profil strict confirment la perméabilité de l'ouraque. En échographie, on note une zone linéaire hypoéchogène d'épaisseur variable, tendue du dôme vésical jusqu'à l'ombilic ;
- *kyste de l'ouraque :* l'oblitération de l'allantoïde est incomplète, laissant des résidus kystiques pouvant s'infecter, voire se cancériser. L'IRM fait le diagnostic sur les coupes sagittales ;
- *diverticule de l'ouraque :* défaut d'oblitération juxtavésicale laissant un pseudodiverticule vésical antérosupérieur, médian. La cystographie, avec incidence de profil, met en évidence cette anomalie. L'IRM en coupe sagittale le visualise parfaitement ;
- *sinus ouraquien :* oblitération de la portion juxtavésicale seule, responsable d'un sinus ombilical, suspecté par un suintement. Le diagnostic est confirmé par cathétérisme et opacification du pertuis ombilical ;
- *diverticules vésicaux :* s'ils peuvent être suspectés en échographie, c'est la cystographie qui les visualise le mieux en objectivant leur remplissage au cours de la miction, témoin de l'absence de paroi musculaire. Ils sont également bien visualisés à l'IRM.

Urètre. *Valves de l'urètre postérieur.* Les valves de l'urètre postérieur sont fréquentes et siègent presque toujours dans le segment sous-montanal. Il en existe trois types (classification de Young) (Fig. 27) qui entraînent tous une dilatation de l'urètre postérieur et une lutte vésicale. L'altération de l'appareil urinaire est variable, pouvant conduire à l'insuffisance rénale. Les examens d'imagerie sont plus performants que l'urétrocystoscopie pour le diagnostic des valves de l'urètre postérieur.

À l'échographie, dans les formes à révélation néonatale, la vessie est distendue, à parois épaissies plus ou moins diverticulaires. La béance de l'urètre postérieur peut être visible. Il existe une dilatation pyélocalicielle bilatérale avec un parenchyme rénal dysplasique. Dans les formes à découverte plus tardive, la vessie peut avoir une taille variable, petite et rétractée ou très volumineuse. Dans tous les cas, le col est ouvert en permanence.

La cystographie sus-pubienne trouve ici sa meilleure indication. Elle retrouve des irrégularités pariétales lors du remplissage et en réplétion. Il existe souvent un reflux vésico-urétéral uni- ou bilatéral. Les clichés mictionnels montrent un urètre prostatique dilaté en amont d'un arrêt cupuliforme, l'urètre d'aval étant beaucoup plus fin. Le col vésical est effacé par la dilatation de l'urètre prostatique.

L'UIV permet d'étudier la morphologie du haut appareil urinaire.

Hypospadias. Il s'agit d'une des uropathies les plus fréquentes (1 pour 300 garçons) définie par un méat urétral situé à la face inférieure de la verge. Le diagnostic est clinique, mais l'UIV permet de rechercher des anomalies des voies urinaires supérieures associées.

Vessie de lutte. La vessie de lutte est consécutive à un défaut de vidange vésicale, quelle qu'en soit sa cause (obstacle, vessie neurologique). Le rôle de l'imagerie est triple : déterminer la cause de l'obstacle, apprécier l'état fonctionnel et organique de la vessie et évaluer le retentissement sur les voies urinaires hautes.

L'échographique montre une paroi vésicale épaissie, puis cette dernière prend un aspect crénelé, avec apparition de colonnes et de cellules. À un stade évolué, les cellules s'agrandissent pour former des diverticules (formation liquidienne raccordée à la paroi vésicale par un collet). L'échographie peut révéler la cause de l'obstruction en montrant une prostate augmentée de volume ou une tumeur envahissant le col. Elle permet en outre la mesure du résidu postmictionnel.

La cystographie retrouve ces anomalies. L'épaississement de la paroi apparaît sous forme de double contour, les cellules sous forme de dépressions au sein de la paroi. Les diverticules constituent de véritables hernies reliées à la cavité vésicale par un collet. Leur taille augmente sur les clichés mictionnels (ils se laissent distendre par l'urine sous pression). Le cliché postmictionnel donne une évaluation grossière du résidu.

Au scanner, on retrouve l'épaississement pariétal. Les diverticules sont identifiables sous forme d'images d'addition extravésicales.

Cystite radique. L'UIV retrouve une vessie de petite dimension, arrondie, éventuellement associée à une urétéro-hydronéphrose bilatérale. L'échographie met en évidence une petite vessie arrondie à parois épaissies. Le diagnostic de certitude relève de la cystoscopie avec biopsies et examen anatomopathologique.

Conclusion

Les différentes techniques d'imagerie utilisées pour l'exploration du bas appareil urinaire viennent compléter un examen physique pauvre. Leur utilisation couvre l'ensemble des affections du bas appareil urinaire. L'endoscopie revêt un intérêt à la fois diagnostique et thérapeutique. La place de l'échographie est fondamentale du fait de sa facilité d'accès et de sa portée (diagnostique, étiologique, pronostique). Examen de première intention en pratique courante urologique, elle doit presque faire partie intégrante de l'examen clinique de l'urologue. Actuellement, les techniques de radiologie conventionnelle sont moins utilisées pour l'analyse morphologique de la vessie, mais gardent tout leur intérêt pour l'analyse fonctionnelle du bas appareil urinaire, la cystographie rétrograde restant le seul examen pouvant affirmer un reflux vésico-urétéral. La TDM et surtout l'IRM permettent une analyse morphologique fine de la vessie et de la région prostatique.



Références

[1] Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmström PU, Jocham D, Brennhovd B, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer--a multicenter study. *J Urol* 2003;**170**:226-9.

[2] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2007;**17**:1065-98.

[3] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;**54**:303-14.

[4] Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 2007;**178**:62-7.

[5] Hélénon O, Eiss D, Khairoune A, Ramella G, Correas JM. Cliché sans préparation de l'appareil urinaire. *Radiologie* 2005;**2**:216-36.

[6] Hélénon O, Denys A, Chrétien Y, Souissi M, Melki P, Cornud F, et al. Place de l'IRM dans le diagnostic du cancer du rein. *J Urol* 1992;**98**:3-13.

[7] Mauroy B. Urètre normal et pathologique de la femme. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-400-A-10, 1996.

[8] Lemaitre L, Hélénon O. Y a-t-il des limites de l'uroscanner par rapport à l'UIV? *J Radiol* 2008;**89**:1396-465.

[9] Hartnell GG, Kiely EA, Williams G, Gibson RN. Real-time ultrasound measurement of bladder volume: a comparative study of three methods. *Br J Radiol* 1987;**60**:1063-5.

[10] Hakenberg OW, Ryall RL, Langlois SL, Marshall VR. The estimation of bladder volume by sonocystography. *J Urol* 1983;**130**:249-51.

[11] Schlaudecker JD, Bernheisel CR. Gadolinium-associated nephrogenic systemic fibrosis. *Am Fam Physician* 2009;**80**:711-4.

[12] Kurtkoti J, Snow T, Hiremagalur B. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: association or causation. *Nephrol* 2008;**13**:235-41.

[13] Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. La lithogenèse. *Prog Urol* 2008;**18**:815-27.

[14] Bonadio M, Meini M, Spitaleri P, Gigli C. Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. *Eur Urol* 2001;**40**:439-44.

[15] Silverman SG, Leyendecker JR, Amis Jr. ES. What is the current role of CT urography and MR urography in the evaluation of the urinary tract? *Radiology* 2009;**250**:309-23.

[16] Dinkel HP, Lourens S, Brehmer U, Pfammatter R, Triller J, Vock P. Emphysematous cystitis in a patient presenting with paradoxical arterial embolism and intestinal mycobacteriosis without evidence of diabetes. *Eur Radiol* 2001;**11**:246-9.

[17] Romero Pérez P, Mira Llinares A. Infeccion urinaria y estenosis uretral masculina. *Actas Urol Esp* 1990;**14**:401-6.

[18] Rasendramino MH, Rajaona HR, Ramarokoto CE, Ravaoalimalala VE, Leutscher P, Cordonnier D. Prévalence des retentissements uro-néphrologiques de la bilharziose urinaire dans un foyer hyperendémique de Madagascar. *Nephrologie* 1998;**19**:341-5.

[19] Valentini AL, Summaria V, Marano P. Diagnostic imaging of genitourinary tuberculosis. *Rays* 1998;**23**:126-43.

[20] Barentsz JO, Witjes JA. Magnetic resonance imaging of urinary bladder cancer. *Curr Opin Urol* 1998;**8**:95-103.

[21] Wood Jr. DP, Lorig R, Pontes JE, Montie JE. The role of magnetic resonance imaging in the staging of bladder carcinoma. *J Urol* 1988;**140**:741-4.

[22] Spirnak JP. Pelvic fracture and injury to the lower urinary tract. *Surg Clin North Am* 1988;**68**:1057-69.

[23] Black PC, Miller EA, Porter JR, Wessells H. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. *J Urol* 2006;**175**:2140-4.

[24] Coplen DE, Austin PF, Yan Y, Dicke JM. Correlation of prenatal and postnatal ultrasound findings with the incidence of vesicoureteral reflux in children with fetal renal pelvic dilatation. *J Urol* 2008;**180**(suppl4):1631-4.

F. Martin.
J. Bacle.
P. Bigot.
Service d'urologie, Université d'Angers, Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.

E. Moubarak.
C. Riderau-Zins.
Service de radiologie, Université d'Angers, Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.

G. Latteux.
D. Chautard.
A.-R. Azzouzi, Professeur des Universités, praticien hospitalier (arazzouzi@chu-angers.fr).
Service d'urologie, Université d'Angers, Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Martin F., Bacle J., Bigot P., Moubarak E., Riderau-Zins C., Latteux G., Chautard D., Azzouzi A.-R. Exploration endoscopique et radiologique du bas appareil urinaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-204-A-10, 2011.



Rétentions aiguës d'urine complètes

G. Latteux, R. Faguer, P. Bigot, D. Chautard, A.R. Azzouzi

La rétention aiguë d'urine (RAU) est une urgence urologique qui se caractérise par une impossibilité douloureuse d'uriner et dont l'incidence augmente avec l'âge. Elle peut être provoquée par divers mécanismes provoquant un dysfonctionnement du système vésicosphinctérien. La RAU est une pathologie essentiellement masculine qui survient dans deux tiers des cas sur un terrain d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Son diagnostic clinique est caractérisé par la présence d'une envie douloureuse d'uriner associée à la présence d'un globe vésical. Son traitement repose sur l'évacuation vésicale qui sera instaurée rapidement, dans l'idéal par cathétérisme sus-pubien. Le traitement α-bloquant associé au drainage augmente les chances de succès de sevrage et diminue les risques de récidive. En cas d'indication chirurgicale au décours de l'épisode de RAU, l'intervention doit être réalisée à distance de l'épisode afin de limiter la morbimortalité périopératoire.

Mots clés : Rétention aiguë d'urine ; Hypertrophie prostatique ; Sondage urinaire ; Cathéter sus-pubien

Plan

Épidémiologie

Plusieurs équipes se sont intéressées à l'étude de l'incidence de la rétention aiguë d'urine (RAU). Pour certains, le taux d'incidence de survenue de la RAU, cumulé sur 10 ans, varie de 4 % à 73 % [1]. Cette large fourchette montre qu'il est difficile de définir cette incidence dans la population générale, car la plupart des études, biaisées, ont été réalisées sur de petits échantillons non représentatifs de la population générale.

La RAU avant 60 ans est rare, mais elle devient fréquente dans la septième décennie où il existe huit fois plus de risques de RAU que chez les patients quadragénaires [2]. Sur 5 ans, l'incidence cumulative augmente avec l'âge. Elle est de 1,6 % pour les 40-49 ans et augmente jusqu'à 10 % chez les 70-79 ans. Un homme de 60 ans a 23 % de risque de faire une RAU s'il vit jusqu'à 80 ans [3].

Plus récemment, Verhamme et al. ont réalisé une enquête rétrospective sur un large échantillon de patients allemands pouvant s'apparenter à la population générale. Cette étude nous révèle que l'incidence est basse chez les plus de 45 ans (2,2 pour 1 000 patients-années) et augmente avec l'âge. Elle passe de 0,2 à 11 pour 1 000 entre les 45-49 ans et les plus de 80 ans [4].

Chez les patients présentant des troubles urinaires du bas appareil en rapport avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) récemment diagnostiquée, l'incidence globale est de 18,3 pour 1 000 et augmente toujours avec l'âge. Ces patients présentent un risque beaucoup plus important de RAU par rapport à la population générale (risque relatif de 11) [4].

Chez les femmes, la RAU est beaucoup moins fréquente. Le sex-ratio est de 1/13 [2].

Physiopathologie

Généralités

Les reins produisent chaque jour 750 à 2 000 ml d'urines qui sont acheminées vers la vessie par l'intermédiaire des contractions péristaltiques urétérales. Dans les conditions physiologiques, la production d'urine est continue.

En revanche, la diurèse et la vitesse de l'onde péristaltique sont variables et rendent le stockage des urines indispensable. Les urines stockées dans la vessie sont ensuite éliminées via l'urètre lors de la miction.

Le bas appareil urinaire est soumis aux variations de la diurèse rénale et ce, sans rétrocontrôle. Il doit donc adapter la fréquence des mictions aux variations des volumes d'urines sécrétées. Toute anomalie vésicosphinctérienne sensitive ou motrice entraîne ainsi une anomalie de la miction pouvant conduire à une rétention aiguë d'urine (RAU). Cette dernière peut avoir un retentissement sur le haut appareil urinaire qui est variable selon sa durée et le terrain.

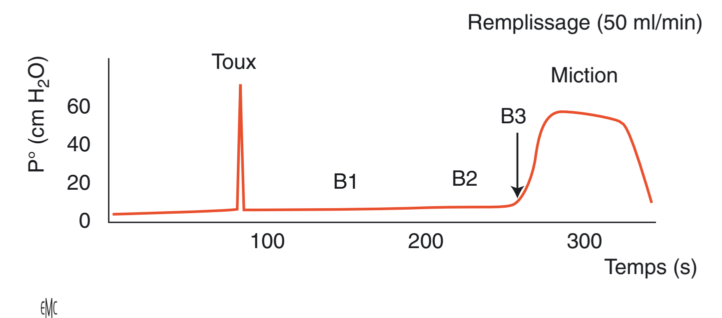


Figure 1. Cystomanométrie. P° : pression ; B1 : premier besoin d'uriner ; B2 : besoin normal ; B3 : besoin impérieux.

Capacité vésicale et perception du besoin d'uriner

La vessie est un muscle creux, acontractile au repos et qui agit comme un réservoir d'une capacité de 350 à 500 ml chez l'adulte. Le remplissage vésical s'effectue à une pression constante basse de 5 à 10 cm d'eau. La compliance vésicale est assurée par les propriétés viscoélastiques du dôme et des faces latérales. Lorsque la miction n'est plus possible et que la compliance vésicale est dépassée, la pression vésicale augmente. Au-delà de 40 cmH_2O, le flux d'urine rénal est alors stoppé [5]. Il est admis, qu'au cours du remplissage vésical, la sensation de besoin s'élabore avec la stimulation de volorécepteurs et de tensorécepteurs situés respectivement dans le collagène et la musculeuse vésicale. La participation des cellules urothéliales dans la sensibilité vésicale est également reconnue, car elles possèdent des récepteurs sensibles à la douleur et à l'étirement [6]. Elles pourraient, telles des cellules neuronales, libérer des substances neurotransmettrices lors de leur stimulation par certaines substances chimiques [7-10]. D'abord ressentie comme une simple sensation de plénitude pour un remplissage de 40 %, la sensation de réplétion vésicale devient ensuite une perception nette avec un besoin d'uriner lorsque la vessie est remplie à 60 %. En situation physiologique, au-delà de 90 %, le besoin devient impérieux et finit par être associé à des douleurs pelviennes [11, 12]. La sensation de besoin redevient nulle après la miction. Ainsi, au cours d'un bilan urodynamique, plusieurs degrés du besoin d'uriner sont définis : le premier besoin (B1), le besoin normal (B2), le besoin impérieux (B3) et le besoin douloureux (B4) (Fig. 1).

Contrôle vésicosphinctérien (Fig. 2)

Le contrôle vésicosphinctérien est médié par une innervation végétative et somatique et repose sur un système d'activation et de désactivation des fibres musculaires lisses et striées.

L'innervation sympathique est assurée par les nerfs hypogastriques issus des noyaux spinaux sympathiques situés dans les cornes latérales de la moelle épinière (T10-L2). Les plexus hypogastriques véhiculent les informations concernant les variations de la pression vésicale à la moelle sacrée par des fibres sensitives peu myélinisées de type A Delta (Aδ) et des fibres non myélinisées de type C. L'information se projette sur le cortex pariétal via la moelle épinière et le tronc cérébral. La stimulation sympathique entraîne la relaxation du détrusor (effet β-) et l'activation du sphincter lisse de l'urètre (effet α+), permettant ainsi le remplissage vésical et la continence.

Les fibres parasympathiques constituent les nerfs pelviens et se dirigent vers les noyaux spinaux parasympathiques situés dans la moelle sacrée (S2, S3, S4). Elles déclenchent la contraction du détrusor et la relaxation du sphincter lisse urétral, permettant ainsi la miction. Ce sphincter constitue une véritable entité anatomique et histologique.

L'innervation somatique est assurée par le nerf pudendal qui contrôle le sphincter strié urétral et dont les fibres sont issues du noyau d'Onuf situé dans les cornes ventrales de la moelle sacrée (S2, S3, S4). Son relâchement permet la miction.

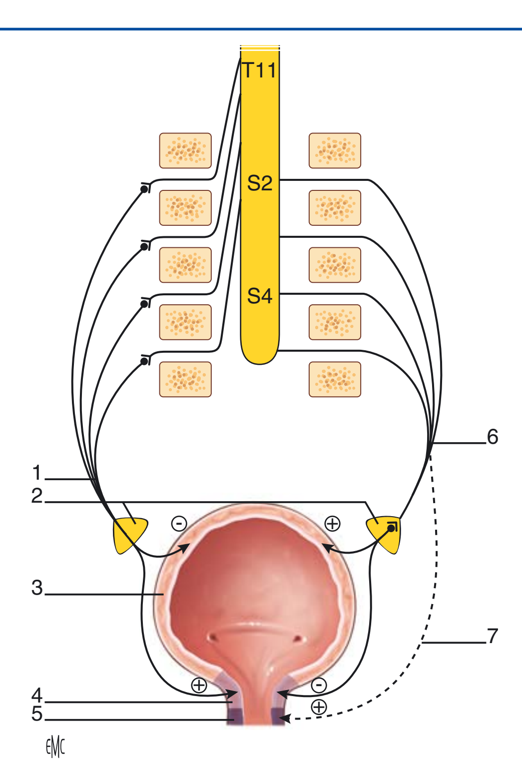


Figure 2. Innervation motrice de l'appareil vésicosphinctérien. 1. Innervation sympathique ; 2. plexus hypogastrique inférieur ; 3. détrusor ; 4. sphincter interne ; 5. sphincter externe ; 6. innervation parasympathique ; 7. nerf pudendal.

Ces voies périphériques sont sous le contrôle du système nerveux central. Les afférences végétatives et somatiques sont acheminées indirectement, via la substance grise périaqueducale mésencéphalique au centre M, centre de miction médian, situé dans tegmentum pontis. Sa stimulation entraîne une activation des fibres parasympathiques responsables de la miction. Le centre latéral L contrôle la continence par ses projections sur le noyau d'Onuf. Il active le sphincter strié et permet la continence. Le contrôle volontaire de la miction permettant la vie sociale serait assuré par le mésencéphale (substance grise périaqueducale) et par les gyri cingulaires des lobes frontaux. Les neurotransmetteurs impliqués sont des neuropeptides tels que l'acétylcholine ou la noradrénaline, mais aussi le monoxyde d'azote (NO), l'adénosine triphosphate (ATP), le *calcitonine gene-related peptide* CGRP et des prostaglandines [6]. Le *vaso-intestinal peptide* (VIP), les enképhalines et le NO participent également à la modulation des afférences sensorielles [12].

Le cycle continence-miction repose ainsi sur la synergie des systèmes nerveux impliqués, et donc sur l'intégrité de la boucle réflexe assurée par la moelle sacrée, contrôlée par l'encéphale qui permet donc d'ordonner la miction ou de la retarder.

Mécanismes de survenue de la rétention aiguë d'urine

La continence est assurée par les mécanismes actifs de retenue cités ci-dessus, mais également par des mécanismes passifs. Ces mécanismes sont principalement représentés par le tonus cervical (qui ferme l'angle cervico-urétral), les forces de frottements et de turbulences. Il semble désormais que le sphincter strié joue un rôle dans la continence passive par son tonus basal et que sa contraction n'est pas uniquement volontaire [13]. Alors qu'un déséquilibre de ces forces de retenue peut entraîner, lors de leur augmentation, une miction incomplète avec l'apparition d'un résidu postmictionnel, une augmentation brutale des forces de retenue peut aboutir à la rétention aiguë d'urine complète. Dans ce cas, la pression intravésicale augmente et provoque, selon la loi de Laplace, une augmentation de la tension pariétale (Δp = T/r et donc T = ΔP × r, avec ΔP : la différence de pression entre les deux milieux, T : la tension de

surface et r : le rayon de courbure). Ainsi, lorsque la vessie est remplie au-delà d'un certain volume, la tension de surface est telle que la contraction détrusorienne n'est plus possible.

La survenue d'une RAU constitue une urgence urologique définie par l'impossibilité soudaine et douloureuse d'uriner [14] dont les étiologies sont variées.

■ Étiologies

Les étiologies de la RAU sont nombreuses et varient en fonction du sexe. Elles peuvent être classées en trois catégories :

- l'augmentation des résistances à l'écoulement urinaire (obstacle mécanique ou augmentation du tonus des sphincters urétraux) ;
- l'absence de contraction détrusorienne (réflexe ou liée à l'administration de drogues) ;
- les causes neurologiques.

Dans certains cas, la RAU est la conséquence d'une association multifactorielle. Il n'est alors pas possible d'incriminer une cause plus qu'une autre.

Augmentation des résistances à l'écoulement des urines

Chez l'homme

Les affections prostatiques sont les principales causes de RAU.

Hypertrophie bénigne de la prostate

Les troubles urinaires du bas appareil (TUBA), dont ceux liés à l'HBP, touchent plus de 25 % des hommes de plus de 40 ans et leur fréquence augmente avec l'âge. L'élargissement du sommet de la pyramide des âges prédit une augmentation de l'incidence des TUBA liés à l'HBP au cours des prochaines décennies [15, 16]. La progression de l'HBP peut entraîner, après quelques années, des troubles graves comme la RAU [17]. Si la RAU n'est pas la complication la plus fréquente de l'HBP, elle représente cependant un facteur de risque de mortalité dans l'année suivante [18]. L'âge représente le premier facteur de risque avec une probabilité huit fois plus élevée de présenter une RAU chez les 70-79 ans que chez les 40-49 ans [3]. Un débit urinaire maximal inférieur à 12 ml/s multiplie par quatre le risque de RAU. Un score International Prostatic Score Symptoms (IPSS) supérieur à 7, un volume prostatique supérieur à « 30 ml », ou un taux de *prostate specific antigen* (PSA) supérieur à 1,4 ng/ml multiplient par trois le risque de survenue d'une RAU [3]. L'apparition d'un résidu postmictionnel est également un facteur marquant de l'évolution de l'HBP.

Dans la grande majorité des cas, la RAU est liée à l'évolution naturelle de l'HBP [19, 20].

Les mécanismes de la rétention sont liés à des facteurs mécaniques, mais aussi fonctionnels ou intraprostatiques. Lors des RAU, il existe fréquemment des remaniements inflammatoires liés à un infarctus prostatique.

Le développement des lobes latéraux prostatiques entraîne leur saillie dans l'urètre prostatique et peut induire une obstruction complète de l'uretère par leur accolement.

L'obstruction mécanique de l'HBP est étroitement liée au volume de la zone de transition. Les patients dont le volume de la zone de transition (TZ) dépasse 65 % du volume prostatique total ont un risque plus important de RAU [21]. Le développement d'une HBP aux dépens du lobe médian est également possible, cette dernière peut alors limiter l'ouverture de l'angle cervico-urétral lors de la miction. Les prostatites aiguës sont également un facteur de risque important de RAU [22].

Emberton et al., ont déterminé l'étiologie des RAU chez 3 875 hommes atteints d'HBP. Leurs résultats sont retranscrits dans le Tableau 1 [14].

Tableau 1.
Étiologies des rétentions aiguës d'urine (RAU) selon Emberton et al. [14].

Étiologie	Incidence (en %)
HBP	70,30 %
Postopératoire	11,20 %
Alcoolisation massive	3,50 %
Fécalome	3,30 %
Médicaments (parasympaticolytiques, sympathicomimétiques)	2,80 %
Efforts de retenue de la miction (voyage en voiture, immobilisation)	2,40 %
Douleurs anorectales	2,20 %
Infection urinaire (RAU fébrile exclu en France)	2,00 %
État de santé précaire	0,40 %
Lithiases urinaires	0,30 %
Autres	1,60 %

HBP : hypertrophie bénigne de la prostate.

Adénocarcinome prostatique

Un cancer de la prostate est retrouvé dans 19,2 % des cas de RAU [23]. Toutefois, les cancers se développent aux dépens de la zone périphérique et les tumeurs doivent donc être volumineuses pour provoquer une RAU. Ainsi, la survenue d'une RAU n'est en général pas consécutive au cancer, mais secondaire à une autre étiologie qui permet de le dépister.

Obstacles cervico-urétraux

Les affections du col vésical telles que la sténose congénitale, la sclérose du col ou la maladie de Marion peuvent entraîner une RAU. Dans cette dernière, une hypertrophie du col avec une sclérose associée entraîne une diminution de la lumière du canal urétral. Les obstacles urétraux chez l'homme sont principalement des sténoses dont l'étiologie peut être infectieuse (gonococcie, voire tuberculose urinaire ou bilharziose), mais aussi iatrogène. Même à distance de tout geste endoluminal, les sténoses urétrales, pourvoyeuses de dysuries importantes, représentent un problème thérapeutique, compte tenu du haut degré de récidive. Cependant, il peut également survenir au décours de tout geste endo-urétral, tel que l'ablation d'un cathéter urétral, une endoscopie ou une chirurgie cervico-prostatique, une RAU réflexe, sans obstacle retrouvé. Enfin, des calculs ayant migré dans la vessie peuvent également s'enclaver et obstruer l'urètre, conduisant ainsi à la survenue d'une RAU.

Causes péniennes

Un phimosis très serré, un paraphimosis non réduit dont l'œdème du gland comprime l'urètre, un priapisme, ou la strangulation par un anneau pénien sont des causes de RAU. Certaines tumeurs locales peuvent aboutir à une compression urétrale comme les métastases caverneuses de cancer prostatique ou autre. La sténose du méat est une cause rare de rétention aiguë d'urine. Elle peut être associée à un hypospadias congénital ou être iatrogène après tout geste invasif pour l'urètre.

Causes traumatiques

Lors des traumatismes du bassin, une dilacération, une rupture partielle ou complète de l'urètre membraneux ou bulbaire peuvent également être responsables d'une RAU. Ce diagnostic est fortement suspecté en cas d'urétrorragie post-traumatique. Dans ce contexte, le drainage urinaire initial doit impérativement être réalisé par voie sus-pubienne.

Chez la femme

Les rétentions aiguës d'urines sur obstacle sont rares. L'origine psychogène est possible, mais ne doit être envisagée qu'en diagnostic d'élimination. Les mécanismes mis en cause peuvent être une compression extrinsèque de l'urètre, du col vésical ou un envahissement urétral tumoral. Les causes compressives en dehors de la grossesse sont nombreuses : kystes para-urétraux, fibromes utérins, kystes mullériens, tératomes ovariens [24]. Durant la grossesse, la rétroversion de l'utérus gravide peut empêcher l'ouverture du col cervical et aboutir à une RAU [25]. Une grossesse extra-utérine, un hydrosalpinx peuvent également

aboutir à une rétention aiguë [26, 27]. L'envahissement de l'urètre peut être lié à un carcinome urétral. Enfin, une imperforation de l'hymen, un traumatisme vulvaire, une sténose par coalescence des petites lèvres, un myxome vaginal ou un hématocolpos sont d'autres causes gynécologiques de RAU [28].

Troubles vésicosphinctériens

Causes anorectales

Une constipation importante et un fécalome sont des causes fréquentes de RAU. La cure chirurgicale hémorroïdaire [29], la cure de fistule anale sont d'autres étiologies de RAU avec une prévalence variant de 0,9 % à 21,9 % [30, 31]. L'étiologie exacte de ce type de rétention n'est pas clairement élucidée et semble être multifactorielle. Pour certains, la douleur pourrait induire de manière réflexe une hypotonie du détrusor et une contraction du sphincter urétral [32]. Pour d'autres, c'est la dilatation anale peropératoire et la surdistension vésicale qui empêcheraient la contraction du détrusor, entraînant un spasme réflexe du sphincter urétral [33]. Les tumeurs rectales, les fissures rectales, les abcès périrectaux ainsi que les rapports anaux peuvent parfois engendrer une rétention aiguë.

Rétention du post-partum

La rétention urinaire du post-partum (RUP) est une complication peu fréquente et mal connue de l'accouchement par voie basse. Elle survient après 0,7 à 0,9 % des accouchements. Elle varie, selon les auteurs, de l'absence de miction à 12 heures de l'accouchement à la détection systématique d'un résidu post-mictionnel supérieur à 150 ml. Dans notre pratique obstétricale actuelle, la définition la plus adaptée semble être celle de Glavind et al. qui la diagnostiquent devant l'absence de miction spontanée 6 heures après un accouchement associé à un globe vésical de volume supérieur à 400 ml. Il s'agit rarement d'un facteur isolé, mais le plus souvent de facteurs préexistants associés. Les neuropathies d'étirement du nerf pudendal interrompant l'arc réflexe qui nuisent à la relaxation du plancher pelvien et des sphincters urétraux peuvent entraîner une RAU. La douleur périnéale lors de l'accouchement peut également provoquer un spasme du sphincter urétral lisse par stimulation sympathique des récepteurs α-1 du col vésical, voire une contracture réflexe du sphincter urétral strié. Enfin, une compression prolongée par la présentation fœtale et un hématome formé lors d'un accouchement traumatique peuvent engendrer un œdème du col vésical qui peut constituer un obstacle mécanique à la miction.

Rétentions postopératoires

Il existe de nombreux facteurs pouvant conduire à une rétention aiguë d'urine dans les suites d'une chirurgie quelle qu'en soit la nature. Le type d'anesthésie influence le risque de RAU postopératoire. L'anesthésie épidurale est plus à risque d'entraîner une rétention aiguë par rapport à une anesthésie générale [34, 35]. Le sexe masculin et l'âge avancé restent, pour certains, des facteurs de risque non négligeables. Les interventions les plus risquées sont celles touchant la sphère urogénitale, la chirurgie colorectale, la cure de hernie inguinale et les arthroplasties de hanche et de genou. Un autre facteur important de RAU postopératoire est l'hyperdistension vésicale consécutive à l'hyperdiurèse induite par le remplissage vasculaire. Au cours d'une intervention longue et en l'absence de sondage, la vessie peut se distendre et aboutir à « un claquage du détrusor » (ou hypotonie acquise). L'apport de solutés intraveineux est donc un facteur de risque indépendant de RAU [31]. Le mauvais contrôle de la douleur postopératoire apparaît également comme un facteur de risque de RAU dans la chirurgie de la hernie inguinale. Enfin, les hommes qui subissent une résection digestive, et plus particulièrement lors des résections antérieures du rectum, ont également une forte probabilité de développer une RAU postopératoire en raison du risque de lésions de l'innervation végétative de la vessie.

Rétentions psychogènes

Les étiologies psychiatriques ne se conçoivent qu'une fois toutes les étiologies organiques, notamment neurologiques et médicamenteuses, éliminées. Les véritables troubles urinaires psychogènes sont rares et ne représentent que 0,7 % des troubles urinaires de l'adulte. Les syndromes dépressifs majeurs [36] et les victimes d'abus sexuels [37] sont des causes de rétention aiguë d'urine. Des troubles phobiques de l'ordre de la phobie sociale ou certaines formes de schizophrénie peuvent également conduire à la rétention des urines [38, 39].

Rétentions médicamenteuses

Les molécules pouvant entraîner une rétention aiguë d'urines sont nombreuses et agissent de manière générale en inhibant la contraction du détrusor. La prise du médicament peut être un événement déclencheur, mais correspond le plus souvent au facteur précipitant la RAU sur un terrain prémorbide comme l'HBP. Certains médicaments inhibent le contrôle volontaire de la miction alors que d'autres ont une action directe sur l'appareil vésicosphinctérien via une action sympathicomimétique ou parasympathicolytique.

Parmi les médicaments les plus incriminés, on retrouve : les agonistes α-adrénergiques, les β-bloquants, les anticholinergiques, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les antiparkinsoniens, les myorelaxants, les morphiniques et agonistes, les antihistaminiques, les anticonvulsivants et plus rarement les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [40]. Les collyres, les voies sublinguales ou nasales ont un passage dans la circulation systémique et peuvent également entraîner une RAU (collyres β-bloquant, spray sublingual de buprénorphine) (Tableau 2).

Rétentions neurologiques

Les origines neurologiques sont nombreuses et touchent les deux sexes avec la même fréquence, mais avec une prévalence différente selon les étiologies. Il existe deux grands niveaux d'atteinte des voies neurologiques urinaires. On distingue les atteintes situées au-dessus (lésions suprasacrées) et au-dessous (lésions sacrées, radiculaires et neurogènes) du centre réflexe mictionnel situé dans la moelle sacrée (Tableau 3).

Lésions suprasacrées

L'appareil vésicosphinctérien fonctionne sous le contrôle du tronc cérébral et des hémisphères cérébraux. Les lésions neurologiques interrompant les fibres qui se dirigent vers le centre sacré de la miction peuvent entraîner des troubles vésicosphinctériens importants comme la RAU. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les lésions du cortex frontal, la sclérose en plaques, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Parkinson sont des causes cérébrales de RAU [41, 42]. Certaines affections infectieuses comme la méningite, la méningoencéphalite herpétique, la poliomyélite ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peuvent entraîner des RAU. Les lésions traumatiques médullaires telles que les hématomes épiduraux ou les compressions médullaires peuvent également être responsables de rétention aiguë [43]. Les lésions neurologiques suprasacrées entraînent le plus souvent des troubles vésicosphinctériens à type de fuites urinaires par défaut du système central d'inhibition. Toutefois, lors de la phase aiguë d'un traumatisme médullaire ou choc spinal (équivalent à un syndrome neurogène périphérique), la vessie devient atone. De plus, la pression cervicale reste élevée et le sphincter strié reste fermé, empêchant l'évacuation des urines, ce qui peut conduire « au claquage du détrusor ».

Les compressions médullaires peuvent être d'origine extradurale ou intradurale. Les hernies discales, les atteintes rachidiennes secondaires à des métastases vertébrales de cancers ostéophiles, aux myélomes ou aux lymphomes, sont des causes de RAU d'origine extradurale [44]. Il en est de même pour la

Tableau 2.
Traitements médicamenteux pouvant provoquer une rétention aiguë d'urine (RAU) iatrogène.

Classe	Noms (exemples)	Action	Effet
Alphastimulants	Néosynéphrine Éphédrine Noradrénaline	Sympathomimétique	Augmentation du tonus urétral
Anticholinergiques Antihistaminique Antidépresseurs IRS Antidépresseurs IMAO Antidépresseurs Tricycliques Antiparkinsoniens anticholinergiques Neuroleptiques	Atropine Cétirizine Citalopram Fluoxétine Paroxétine Moclobémide Clomipramine Amitriptyline Tropatépine Trihexyphénidyle Clozapine Amitriptyline Halopéridol	Parasympatholytique	Diminution des contractions du détrusor
Morphiniques Benzodiazépines Anticonvulsivants	Morphine Diazépam Carbamazépine	Diminution du tonus des fibres lisses	
Androgènes	Testostérone	Augmentation du volume prostatique	Diminution de la lumière urétrale
Analogues LH-RH	Goséréline	Augmentation transitoire de la testostéronémie	
AINS	Célécoxib	Inhibition de la COX-2	Diminuerait les contractions du détrusor

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; COX-2 : cyclo-oxygénase 2 ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; LH-RH : *luteinizing hormone-releasing hormone*.

spondylodiscite infectieuse ou l'hématome épidural. Les méningiomes et les neurinomes font partie des causes possibles de compression intradurale et extramédullaire.

Lésions radiculomédullaires sacrées et lésions neurogènes

Les lésions radiculomédullaires sacrées et les lésions neurogènes comprennent toutes les lésions situées sous le centre sacré de la miction. Les atteintes neurologiques à ce niveau rentrent souvent dans le cadre de traumatismes importants où l'on retrouve des lésions des racines du cône médullaire terminal ou des syndromes de la queue-de-cheval. Dans ces cas, l'arc réflexe mictionnel est rompu, provoquant une perte de la sensibilité et de la contraction vésicale. Des atteintes infectieuses d'origine virale, parasitaire (bilharziose) ou auto-immune (syndrome de Guillain-Barré), le virus de l'herpès peuvent également, lors d'atteintes de la filière génitale, entraîner des RAU. Enfin, une neuropathie diabétique évoluée peut aboutir à un véritable syndrome neurogène avec absence de sensation du besoin d'uriner associée à une faible contractilité détrusorienne pouvant conduire à une RAU.

Pédiatrique

Les cas de rétention aiguë d'urine sont relativement rares chez l'enfant et leurs étiologies diffèrent de chez l'adulte. La RAU peut être d'origine neurologique, liée à des troubles vésicosphinctériens, infectieuse ou secondaire à des médicaments [45]. Les causes locales d'inflammation vésicale, les urétérocèles, les lésions bénignes de la vessie telles que des diverticules vésicaux [46], la constipation, la hernie inguinale étranglée, un abcès appendiculaire et les calculs du bas appareil peuvent également aboutir à des phénomènes rétentionnels. Des causes plus rares comme des rhabdomyosarcomes de la vessie [47], une myéloméningocèle [48] ou l'hypermagnésémie du nouveau-né dont la mère a été traitée par des sels de magnésium ont été décrits.

■ Diagnostic

Diagnostic positif

Examen clinique

La RAU est une urgence thérapeutique au diagnostic clinique, dont la prise en charge initiale doit être réalisable par tout praticien. Dans les cas typiques de rétention aiguë, le diagnostic est aisé. L'examen clinique qui comprend l'interrogatoire ainsi que l'examen physique et neurologique permet de confirmer la RAU, d'apprécier son retentissement sur le haut appareil et de présumer de son étiologie.

Interrogatoire

L'anamnèse évoque d'emblée le diagnostic de RAU. Elle retrouve la survenue brutale d'un besoin mictionnel douloureux associé à une impossibilité d'uriner, et dont le patient peut souvent préciser l'heure de début. Une expression familière résume parfaitement le tableau : « pisser ou mourir ». L'interrogatoire permet de présumer du mécanisme impliqué : remplissage excessif de la vessie, prise de médicaments ou d'alcool, symptômes évoquant une infection urinaire, etc. Il permet également une orientation étiologique selon le contexte de survenue et le terrain sous-jacent : âge du patient, symptomatologie antérieure (TUBA préexistants), antécédents chirurgicaux et notamment urologiques, maladies vasculaires pouvant influer sur la filière urinaire (telles que diabète, artériopathie, neuropathie, etc.), constipation, traitement habituel, etc.

Examen physique

L'examen de l'abdomen retrouve la présence d'un globe vésical défini par la perception d'une matité sus-pubienne convexe vers le haut et douloureuse à la palpation. La palpation du globe augmente classiquement le besoin mictionnel. Chez les sujets maigres, le globe vésical peut se voir dès l'inspection et la palpation permet de délimiter son bord supérieur. À l'inverse, chez les patients obèses, le globe vésical est difficilement perceptible et une échographie pelvienne peut contribuer

Tableau 3.
Étiologies neurologiques des rétentions aiguës d'urine (RAU).

Lésions du système nerveux central	
AVC	
SEP	
Lupus érythémateux disséminé	
Lésion expansive frontale	
Maladie de Parkinson	
Infection	Méningite Méningoencéphalite herpétique Poliomyélite VIH Maladie de Lyme
Compression médullaire	Extradurales : – hernie discale – traumatique – origine tumorale (métastase, myélome) – origine infectieuse (spondylodiscite)
	Intradurales : – méningiome – neurinome
Lésions du système nerveux périphérique	
Polyneuropathie diabétique	
Infection	Syndrome de Guillain-Barré : – bilharziose urinaire – herpès génital – zona dans les dermatomes sacrés
Syndrome de la queue-de-cheval	Hernie discale : – traumatique – tumoral

AVC : accident vasculaire cérébral ; SEP : sclérose en plaques ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

au diagnostic de rétention aiguë d'urine. La RAU peut également être accompagnée de sueurs, d'une agitation et parfois, chez le sujet âgé, d'un syndrome confusionnel. L'examen général permet éventuellement d'apprécier le retentissement sur le haut appareil par la recherche d'une distension rénale à la palpation des fosses lombaires et peut mettre en évidence des signes cliniques liés à une insuffisance rénale aiguë survenant après à la décompensation d'une insuffisance rénale chronique par l'épisode de RAU (œdèmes des membres inférieurs, poussée hypertensive, surcharge pulmonaire, signes neurotoxiques pouvant aller jusqu'au coma urémique, etc.). La réalisation des touchers pelviens doit être systématique, notamment le toucher rectal chez l'homme, qui est réalisé après la vidange vésicale afin de ne pas minorer le volume prostatique. Le toucher rectal permet d'estimer le volume prostatique, de dépister un cancer de la prostate ou du rectum de vérifier la vacuité de l'ampoule rectale (absence de fécalome) et de réaliser un *testing* musculaire. Chez la femme, les touchers pelviens peuvent révéler une masse pelvienne bénigne d'origine gynécologique (utérus polyfibromyomateux, fibrome utérin pédiculé, etc.) ou d'origine maligne diverse. Enfin, l'examen des organes génitaux externes permet d'écarter une cause facilement identifiable de RAU telle qu'une sténose méatique, un phimosis serré, une tumeur de verge ou de l'urètre et une sténose par coalescence des petites lèvres chez la femme.

Examen neurologique

Même si les RAU sont le plus fréquemment obstructives, il ne faut pas écarter une éventuelle origine neurologique, d'autant plus s'il s'agit d'un sujet jeune sans obstacle cervico-urétral évident. C'est pourquoi l'examen neurologique périnéal est primordial dans le bilan de RAU. En effet, la survenue inopinée d'une RAU chez le sujet jeune peut être un signe inaugural de myéloradiculonévrite infectieuse, de syndrome de Guillain-Barré ou d'une tumeur myélique qui sera confirmée par une imagerie par résonance magnétique (IRM) médullaire. Pour certains, une RAU de survenue brutale chez une femme jeune ne doit pas être étiquetée comme bénigne ou psychogène en l'absence de ponction lombaire, même en l'absence de signe neurologique [49].

L'examen neurologique peut être succinct, mais il sera approfondi lors de la RAU du sujet jeune sans cause évidente. Il doit comprendre :

- le *testing* des releveurs et du sphincter volontaire anal, coté de 0 à 5 lors du toucher rectal ;
- une étude de la sensibilité périnéale superficielle : faces postérieures des cuisses (S2), fesses (S3), pourtour de la marge anale (S4), triangle postérieur anal (S5) ;
- la mise en évidence du réflexe bulbocaverneux ou clitorido-anal afin d'étudier cliniquement l'arc réflexe honteux interne (S2-S3-S4), impliqué dans le contrôle mictionnel ;
- la recherche du réflexe anal à la toux, qui correspond à la contraction involontaire du sphincter anal lors de la toux (T12) ;
- l'étude des métamères proches de ceux contrôlant la miction (S2, fléchisseurs des orteils).

Examens complémentaires

Examens biologiques

Les examens à réaliser sont :

- une bandelette urinaire (BU) plus ou moins associée à un examen cytobactériologique des urines (ECBU) en cas de positivité, à la recherche d'une infection urinaire ;
- un ionogramme sanguin avec urémie et créatinémie, pour dépister une éventuelle insuffisance rénale aiguë et des troubles hydroélectrolytiques ;
- une numération-formule sanguine (NFS) associée à un dosage de la protéine C réactive (CRP) ou de la vitesse de sédimentation (VS) pouvant orienter vers une maladie infectieuse ou inflammatoire ;
- un taux de PSA en fonction du terrain à la recherche d'un cancer de la prostate. Cependant, celui-ci sera surestimé par l'état de RAU [50].

Échographie des voies urinaires

L'échographie de l'arbre urinaire permet une exploration rapide, simple, non invasive et fiable de l'appareil urinaire. Elle confirme, quantifie et localise le globe vésical. Elle permet d'apprécier le retentissement sur le haut appareil. Elle est recommandée en cas de RAU, mais n'est pas indispensable et sa réalisation ne doit pas retarder le drainage vésical.

Son utilisation est cependant essentielle dans des certaines situations :

- en cas d'obésité morbide ou d'antécédent de chirurgie abdominale avec cicatrice médiane sous-ombilicale où elle permet de repérer, de marquer le point de ponction du drainage sus-pubien ;
- dans un contexte d'ascite ou d'obésité morbide où elle permet de confirmer le diagnostic ;
- en cas de traumatisme du bassin où elle permet de confirmer et de localiser le globe urinaire avant ponction sus-pubienne.

Étude de la vessie. L'échographie sus-pubienne est réalisée à l'aide d'une sonde superficielle de 3 MHz, en coupes transversales et longitudinales afin de réaliser la mesure des trois plus grandes dimensions de la vessie (hauteur × largeur × profondeur). Plusieurs formules mathématiques permettent de calculer le volume du globe à partir de ces trois mesures, en assimilant la vessie à une sphère ou à une ellipse. La formule la plus employée dans la pratique courante est celle qui assimile le volume du globe comme la moitié du produit de ces trois dimensions. L'échographie sus-pubienne a néanmoins ses limites. En effet, c'est un examen opérateur-dépendant, et la vessie peut être visualisée sous différentes formes en fonction du péristaltisme intestinal. La marge d'erreur ainsi engendrée est



Figure 3. Cliché d'abdomen sans préparation (ASP) couché dans le cadre d'une rétention aiguë d'urine (RAU).

approximativement de 15 % à 25 % pour des volumes supérieurs à 150 ml et est supérieure à 25 % pour des volumes moins importants [51]. Les difficultés sont plus importantes chez l'enfant, car il existe des faux négatifs de façon quasi constante [51]. En pratique courante, cette marge d'erreur est acceptable, notamment chez un adulte en RAU. L'échographie permet également la recherche de signe de vessie de lutte (hypertrophie du détrusor visualisé par un épaississement de la paroi vésicale, visualisation de diverticules) témoignant d'un obstacle ancien.

État du haut appareil. L'échographie rénale permet d'objectiver une répercussion de la RAU sur le haut appareil urinaire en recherchant une dilatation des cavités pyélocalicielles (mesure du diamètre antéropostérieur du bassinet supérieur à 10 mm). Elle permet également la mesure du parenchyme rénal qui est atrophique en cas d'insuffisance rénale chronique.

Radiographie standard d'abdomen sans préparation (ASP)

La radiographie standard a très peu d'intérêt. Elle est réalisée en l'absence d'échographie. Le cliché d'ASP peut révéler des signes indirects de RAU tels qu'une opacité sus-pubienne refoulant vers le haut les clartés digestives, des calculs rénaux, vésicaux ou des calcifications prostatiques (Fig. 3).

Exploration rétrograde

Les explorations urinaires rétrogrades (fibroscopie urétrovésicale, cystoscopie, cystographie rétrograde, bilan urodynamique) sont inutiles en urgence et peuvent engendrer des complications infectieuses ou traumatiques. Seule la fibroscopie a un rôle en urgence dans les cas de RAU avec une contre-indication au drainage sus-pubien et un sondage impossible. Elle est réalisée par l'urologue afin de passer un fil guide jusque dans la vessie pour guider le passage de la sonde. Le sondage urétral « diagnostique » doit être absolument proscrit, compte tenu de son caractère invasif et des fréquentes complications traumatiques et infectieuses qui lui font suite.

Diagnostic étiologique

Les étiologies de la RAU ne seront pas redétaillées. Soulignons encore une fois, d'une part, la valeur de l'examen clinique et, d'autre part, le fait que la rétention aiguë n'est pas pathognomonique de la présence d'un obstacle organique ou fonctionnel et qu'elle peut être multifactorielle.

Diagnostic différentiel

« Incontinences » de miction par rengorgement

Il s'agit, dans ce cas, d'une rétention chronique d'urine incomplète se complétant. Il existe des fuites par rengorgement qui sont prises pour des mictions. Le globe vésical est peu ou non douloureux, avec une disparition du besoin mictionnel et des fuites sans miction. Dans la plupart des cas, l'interrogatoire correctement conduit suffit à rétablir le diagnostic.

Anurie et oligoanurie

Dans ce tableau, il n'y a pas de miction ni de besoins mictionnels et la vessie est vide cliniquement. L'échographie confirme la vacuité vésicale et peut mettre en évidence une éventuelle dilatation du haut appareil, témoignant de la nature obstructive de l'anurie.

Ascite

L'examen clinique d'un patient ascitique présentant des douleurs abdominales retrouve une matité déclive au niveau des flancs et non sus-pubienne à convexité supérieure.

■ Traitements

Traitement d'urgence : drainage vésical

Sondage urétral

Principes généraux

Le sondage urétral est réalisé par cathétérisme rétrograde à l'aide d'une sonde vésicale. Bien que couramment réalisé, le sondage n'en reste pas moins un geste invasif. Un sondage septique peut avoir de lourdes conséquences chez un patient dont l'état général est précaire. La sténose urétrale est la complication redoutée en cas de sondage traumatique, car elle a un retentissement certain sur la qualité de vie ultérieure du patient. Selon l'article R. 4311-10 du Code de la santé publique, le premier sondage chez un homme est un acte médical.

Technique

Le sondage doit être réalisé de façon minutieuse, atraumatique, dans des conditions d'asepsie chirurgicale et être indolore. Une première toilette soigneuse de la verge ou de la vulve doit être réalisée avant la désinfection par un antiseptique non alcoolique. Des gants et un champ troué stériles sont utilisés. Pour lubrifier la sonde et diminuer la douleur, un gel lubrifiant stérile, idéalement de lidocaïne à usage urétral (Xylocaïne® 2 % gel urétral) est déposé sur la sonde. Il est recommandé d'utiliser une sonde de calibre modéré (ch 16-18), si possible en silicone (type Silastic®), afin de diminuer le risque de sténose urétrale. Il est également recommandé d'utiliser un collecteur d'urine stérile préadapté sur la sonde afin de réaliser un sondage en système clos qui diminue le risque d'infection iatrogène. Ce système clos ne doit être déconnecté qu'en cas d'absolue nécessité. Après avoir vérifié l'étanchéité du ballonnet, l'introduction de la sonde dans l'urètre lubrifié se fait sur une verge « tendue au zénith ». La progression de la sonde est douce, de l'urètre antérieur vers l'urètre bulbaire. La mobilisation de la verge, toujours tendue vers les pieds, permet d'aligner l'urètre et facilite la progression de la sonde vers l'urètre prostatique. Lorsque la sonde pénètre dans la vessie, les urines s'écoulent librement dans le sac collecteur. Une fois la sonde enfoncée jusqu'à la garde, le ballonnet est rempli par 10 ml d'eau stérile (et non de sérum physiologique pour éviter sa cristallisation). Chez l'homme, il est impératif de penser à recalotter le prépuce pour prévenir le risque de paraphimosis.



Indications

Le sondage urétral est le moyen de drainage le plus employé, car il « semble » moins invasif que le drainage sus-pubien et peut être réalisable au domicile du patient. Il est indispensable en cas de RAU avec hématurie macroscopique et présence de

Figure 4. Différents types de sondes. 1. Sonde hydrophile pour autosondage ; 2. sonde de Foley ; 3. sonde béquillée d'Aubert ; 4. sonde double courant de Dufour ; 5. sonde de Marion (pour décaillotage).

caillots dans la vessie où la mise en place d'une sonde double courant permet la réalisation de lavages vésicaux continus.

Contre-indications

Parmi les contre-indications au sondage urétral, il existe :

- la RAU fébrile qui signe une prostatite aiguë et où le passage de la sonde au niveau de l'urètre prostatique peut déclencher une décharge bactérienne et une septicémie ;
- une fracture du bassin, où la suspicion de rupture urétrale impose la mise en place d'un cathéter sus-pubien ;
- un échec de sondage avec urétrorragie ;
- une sténose urétrale connue.

Cas particuliers des « sondages difficiles »

Dans certains cas, le sondage n'est pas réalisable avec les sondes « classiques » de type Foley. Il existe plusieurs types de sondes vésicales qui peuvent alors être utilisées : sondes béquillées (type Foley béquillée ou type sonde d'Aubert), sondes double-courant béquillées (type Dufour), sondes de Mercier ou Marion et sondes hydrophiles (type Lofric®). En cas de sténose, une sonde de calibre inférieur peut être utilisée pour franchir l'obstacle (ch 10-12). Dans le cas d'un sondage impossible lié à un volumineux adénome prostatique, c'est l'utilisation d'une sonde de plus gros calibre béquillée qui facilite le sondage (ch 20-22). Certaines équipes utilisent également des sondes hydrophiles, utilisées habituellement pour les sondages minute qui ont l'avantage d'être très lubrifiées et permettent d'atteindre plus facilement la vessie. Un fil guide peut y être introduit dans l'objectif de monter secondairement une sonde classique. Cette technique permet la réussite du sondage dans 70 % des cas après un premier échec [52]. Un mandrin de « Freudenberg » peut également être utilisé par un praticien entraîné. Le dernier recours en cas d'échec persistant et en cas de contre-indication au drainage sus-pubien est la mise en place d'une sonde par fibroscopie ou cystoscopie (Fig. 4, 5).



Drainage par voie sus-pubienne

Principes généraux

Le cathéter sus-pubien vésical (communément appelé « cystocathéter ») est un système de drainage vésical n'empruntant pas la filière urétroprostatique. Il peut être posé au lit du patient sous anesthésie locale et devrait être connu de tout praticien. Il est difficilement réalisable au domicile du patient, mais dans le cas où le sondage urinaire est impossible, une ponction évacuatrice à l'aiguille fine peut soulager le patient en attendant son transport jusqu'à une structure hospitalière. La pose d'un cathéter sus-pubien n'est réalisée que sur un globe vésical. S'il existe un doute clinique, il peut être réalisé une échographie vésicale.

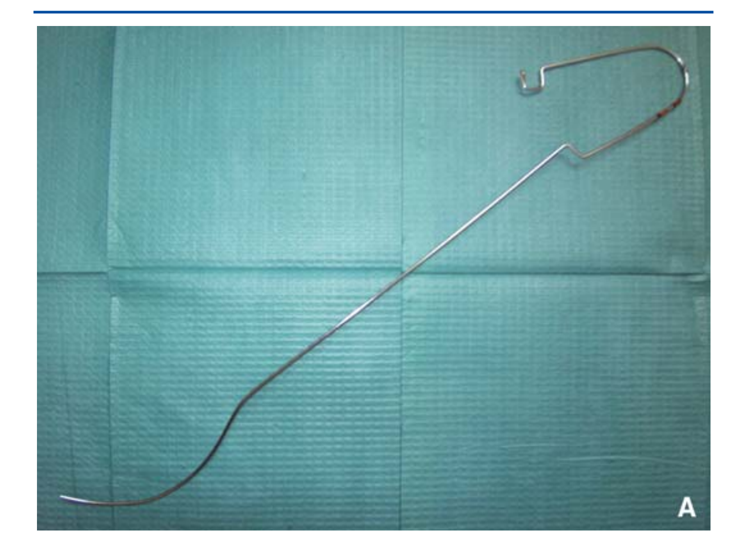




Figure 5. Mandrin de Freudenberg.
A. Sans sonde de Foley.
B. Avec sonde de Foley.

Technique

Comme pour le sondage à demeure, la mise en place d'un cathéter sus-pubien intravésical impose une asepsie chirurgicale rigoureuse avec antisepsie cutanée et utilisation de matériel stérile. Le cathéter sus-pubien est posé chez un patient en décubitus dorsal strict, sur la ligne médiane, à deux travers de doigts au-dessus de la symphyse pubienne. L'anesthésie locale réalisée au niveau de ce repère permet d'atteindre la vessie et confirme le bon positionnement du cathéter.

Deux aiguilles sont utilisées : une aiguille fine pour les tissus sous-cutanés et une aiguille longue type aiguille à ponction lombaire pour réaliser l'anesthésie en profondeur plan par plan.

L'aspiration d'urine permet de visualiser le trajet de ponction à réaliser et d'estimer la profondeur de la vessie. Une moucheture cutanée est ensuite réalisée au bistouri.

Puis, le cathéter sus-pubien armé du trocart est enfoncé de façon ferme et retenue (avec un doigt le long du trocart comme sécurité) perpendiculairement au patient.

Une fois la sensation de la ligne blanche franchie et après l'obtention d'urine, le cathéter est poussé dans la vessie de manière à inclure tous les œillets distaux et le trocart est retiré. Il ne reste plus qu'à fixer le cathéter à la peau de façon efficace (surtout chez les patients agités) tout en respectant le bon fonctionnement du système (Fig. 6).

Indications

C'est le mode de drainage idéal du « distendu chronique ».

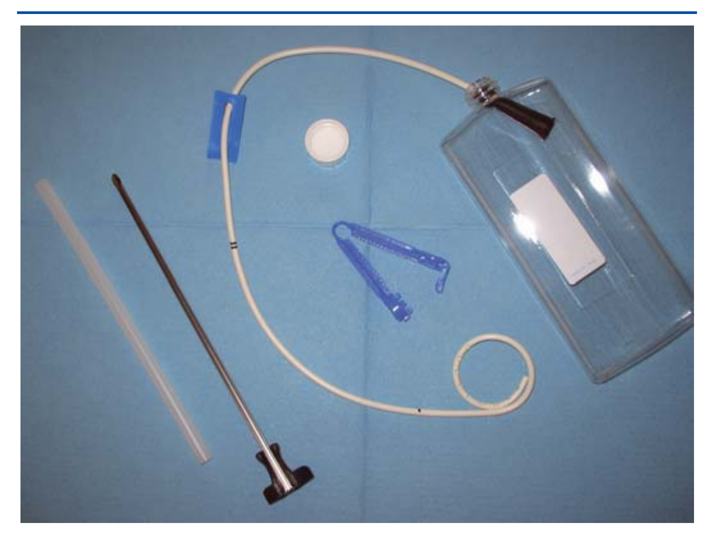


Figure 6. Dispositif pour cathétérisme sus-pubien.

Le cathéter sus-pubien est mieux toléré au long cours. Son indication la plus fréquente est la RAU au cours d'une prostatite aiguë. Lors d'une RAU sur fracture du bassin, le cathéter sus-pubien est également indiqué.

Contre-indications

Les contre-indications du cathéter sus-pubien sont :

- l'absence de globe vésical ;
- l'existence d'un pontage vasculaire extra-anatomique dans la région (de type pontage interiliaque passant dans l'espace de Retzius) ;
- les troubles de l'hémostase et une anticoagulation curative ;
- une tumeur vésicale liée au risque théorique de dissémination ;
- l'existence d'antécédents de chirurgie digestive basse avec cicatrice de laparotomie sous-ombilicale qui impose sa mise en place sous repérage échographique.

Complications

La complication la plus fréquente est la mobilisation (ou l'ablation) du cathéter. D'autres complications ont été rapportées : perforation intestinale, péritonite aiguë secondaire, uropéritoine, engagement du cathéter dans l'urètre prostatique et enfin dissémination le long du trajet d'une tumeur vésicale [53, 54].

Choix du drainage

Quelle que soit la technique de drainage, la vidange vésicale doit être réalisée de façon progressive, en plusieurs fois, afin d'éviter la survenue d'une hématurie a vacuo et de prévenir le syndrome de levée d'obstacle. On préconise au minimum une pause de 20 minutes tous les 500 ml évacués. Quand les deux moyens de drainage sont raisonnablement possibles, plusieurs critères entrent en compte dans la décision : l'état général du patient, l'orientation thérapeutique ultérieure, le matériel disponible et l'habitude du praticien. Cependant, le cathétérisme sus-pubien demeure une technique à risque septique moindre que celle du sondage urétral rétrograde. En effet, ce dernier est pourvoyeur de bactériurie quasi constante, par colonisation bactérienne des urines vésicales et par migration ascendante des germes méatiques. C'est pour ces raisons que la voie urétrale rétrograde est plus septique avec 40 % d'infection urinaire postdrainage par voie urétrale contre 18 % par voie sus-pubienne. Dans la littérature, il est décrit environ 2 % de sténoses urétrales postsondage, alors qu'aucun cas n'a été rapporté avec le cathéter sus-pubien. Ainsi, la mise en place d'un cathéter sus-pubien devrait être réalisée plus souvent. En effet, elle épargne la filière urétroprostatique, diminue le risque d'infection nosocomiale et facilite le sevrage ultérieur en permettant une mesure aisée du résidu postmictionnel. Enfin, le cathéter suspubien est mieux toléré par le patient au long cours tant sur le plan pratique que fonctionnel, et permet un retour à domicile dans de bonnes conditions. Contrairement aux préjugés, ni le sondage urétral, ni le cathéter sus-pubien n'augmentent le taux de PSA, et ce critère ne doit donc pas influencer le choix du drainage. C'est la RAU qui augmente le taux de PSA de 2 ng/ml en moyenne avec un retour à son taux initial en 2 semaines [50]. Malgré ces arguments connus en faveur du drainage d'une RAU par cathéter sus-pubien, la plupart des urologues emploient préférentiellement le sondage par voie urétrale [40].

Complications possibles après drainage vésical

Hématurie a vacuo

L'hématurie a vacuo se caractérise par une hématurie survenant dans les suites immédiates de la vidange vésicale, lorsque les vaisseaux de la muqueuse vésicale sont reperfusés de manière soudaine. Elle est prévenue par une vidange vésicale progressive.

Syndrome de levée d'obstacle

Le syndrome de levée d'obstacle associe une polyurie et une natriurèse massive au décours d'une obstruction complète des voies urinaires avec insuffisance rénale obstructive. Il peut aboutir à une déshydratation importante, voire à un collapsus et à une insuffisance rénale aiguë. Son mécanisme est multifactoriel et conduit à une altération des fonctions de filtration et d'excrétion rénales. Son dépistage repose sur une surveillance horaire de la diurèse après la levée de l'obstacle et par la surveillance du ionogramme sanguin. Son traitement est uniquement symptomatique et consiste en une compensation hydroélectrolytique adaptée aux pertes urinaires [55].

Traitement médical associé

Alphabloquants

Le mécanisme d'action des α-bloquants est bien connu. Ils permettent la relaxation des fibres musculaires lisses α-adrénergiques présentes au niveau de la filière urétroprostatique et du col vésical [56]. Les α-bloquants diminuent ainsi les résistances qui s'opposent à l'évacuation des urines. Ils ont été utilisés pour le traitement de l'HBP dès 1978 [56], car leur action est directement proportionnelle à la composante musculaire de l'HBP. L'utilisation des α-bloquants sélectifs qui agissent au niveau des récepteurs α1 (alfuzosine, terazosine, tamsulosine, etc.), diminuent les effets secondaires, notamment cardiovasculaires. Plus récemment, leur intérêt dans la prise en charge de la RAU a été prouvé. Dans certains cas d'HBP, la RAU peut être due à une augmentation du tonus musculaire prostatique par surstimulation des récepteurs α-adrénergiques, en relation avec une hyperactivité sympathique. C'est par l'inhibition de cette hyperactivité sympathique que les α-bloquants trouvent leur place dans la prise en charge de la RAU. C'est pourquoi l'alfuzosine a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis le 29 juillet 2003 pour le « traitement adjuvant au sondage vésical dans la RAU liée à l'HBP ». Cependant ils peuvent également être prescrits pour d'autres causes de rétention (hypertonie du col vésical, réflexe, etc.). Ils ont une efficacité prouvée dès 48 heures d'imprégnation avec une efficacité maximale obtenue en une quinzaine de jours [56]. Leur demi-vie autorise une seule prise quotidienne.

Inhibiteurs de la 5-α-réductase

Les inhibiteurs de la 5-α-réductase n'ont pas d'intérêt dans la prise en charge de la RAU car leur délai d'action est trop long (de l'ordre de plusieurs semaines). En revanche, ils permettent de diminuer la survenue de RAU chez les patients atteints d'HBP. L'incidence diminue de 50 % avec le finastéride versus placebo [57].

Ils ont pour effet de diminuer le volume prostatique de 20 % à 30 %, de diminuer le taux de PSA d'environ 50 % en 12 mois et d'augmenter modérément le débit maximal (de 1,3 à 1,6 ml/s) [58, 59].

Analogues de la « luteinizing hormone-releasing hormone » (LH-RH)

Les analogues de la LH-RH ont un intérêt uniquement dans un cas spécifique : la RAU liée à un cancer prostatique. En effet, l'utilisation des analogues de la LH-RH associée à un drainage vésical permettrait à 80 % de ces patients de retrouver des mictions satisfaisantes après 4 semaines de traitement, et donc d'éviter une résection endoscopique.

Prise en charge secondaire, après le drainage vésical

Sevrage du drainage

Intérêt des α-bloquants dans le sevrage

Les caractéristiques pharmacocinétiques et les effets des α-bloquants leur donnent un rôle primordial dans la prise en charge des RAU. En effet, ils augmentent le taux de succès de sevrage [56, 60]. Une administration quotidienne de 10 mg d'alfuzosine augmente les chances de sevrage à 62 % contre 48 % sous placebo selon l'étude ALFAUR (Alfuzosin in Acute Urinary Retention) [61] et de 53 % versus 39,6 % selon une étude française [40]. Il n'y a pas de supériorité démontrée entre les différentes molécules α-bloquantes [56]. Bien qu'aucune durée ne soit clairement établie, en absence de geste chirurgical, les α-bloquants doivent être poursuivis au décours de l'épisode de RAU. En effet, l'arrêt du traitement après un épisode de RAU engendre une augmentation significative du risque de récidive de RAU au cours des deux premiers mois alors que sa poursuite permet de diminuer le recours à un traitement de l'HBP [56, 61-63].

La principale indication des α-bloquants dans ce cadre est le traitement des RAU liées à l'HBP, même si les α-bloquants sont toutefois prescrits pour d'autres causes de RAU (hypertonie du col, RAU réflexe, etc.).

Délai avant tentative de sevrage

Les patients âgés (> 70 ans) et ceux ayant une quantité importante d'urines évacuées (> 1 000 ml) ont un risque significativement plus important d'échec de sevrage [53]. Pour certains, lorsque le volume est supérieur à 900 ml, l'ablation immédiate de la sonde est un échec dans tous les cas. A fortiori, en cas de globe plus important et possiblement de « vessie claquée », un repos vésical par drainage est nécessaire d'emblée pendant plusieurs semaines [54]. Dans ces cas, il est possible de proposer un retour à domicile avec un drainage adapté associé à un traitement par α-bloquant [53]. La tentative de sevrage de sonde peut se faire à distance dans une structure de type hôpital de jour. Chez les patients présentant une RAU permettant d'envisager une récupération rapide des mictions spontanées, une première tentative de sevrage peut être réalisée au bout de 72 heures de drainage associé à un traitement par α-bloquant. En cas d'échec, un retour à domicile est organisé avec une seconde tentative à plus de 15 jours d'imprégnation d'α-bloquant (afin d'avoir les effets optimum). Le plus souvent, cette seconde tentative de sevrage est effectuée à 3 semaines de la RAU, également dans une structure type hôpital de jour. En cas de nouvel échec, d'autres traitements sont à envisager, notamment le traitement chirurgical (Fig. 7).

Facteurs prédictifs

De nombreux éléments ont été étudiés pour savoir s'ils pouvaient servir de facteurs prédictifs de récidive de RAU ou comme outil prédictif de recours ultérieur à la chirurgie. Les éléments qui ressortent des différentes études sont : le taux de PSA sérique, le volume prostatique, les mesures du résidu postmictionnel et du débit maximal (< 12 ml/s) [53, 60, 63]. Ainsi, le taux de récidives de RAU est de 75 % dans le cas où le débit maximal est inférieur à 5 ml/s. Cependant, en cas d'HBP, la RAU récidive dans 60 % à 80 % des cas à 12 mois et l'intervention chirurgicale semble inévitable.

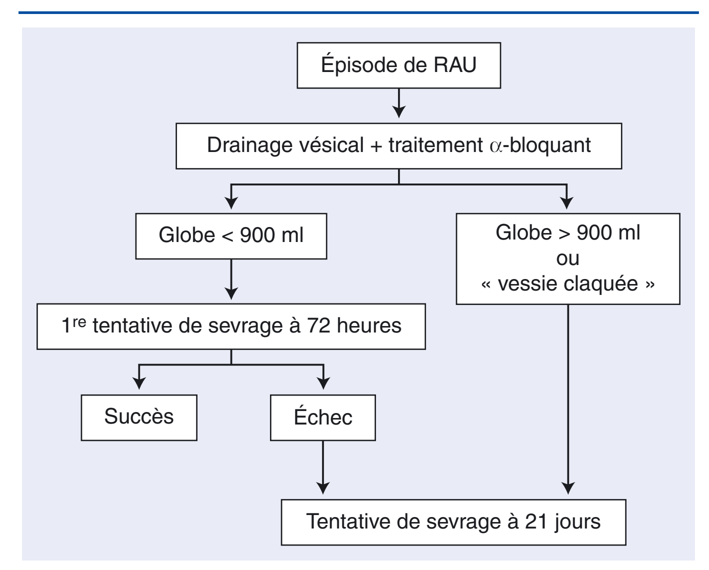


Figure 7. Arbre décisionnel. Prise en charge d'une rétention aiguë d'urine (RAU) en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

Ainsi, l'association du volume prostatique et du taux de PSA serait un élément puissant dans la prédiction de survenue d'un épisode de RAU chez les patients présentant une HBP, associée ou non à des troubles urinaires du bas appareil [57, 64].

Le taux de PSA, associé aux valeurs du résidu postmictionnel, pourrait être utilisé pour identifier les patients à haut risque de récidive de RAU après un succès de sevrage [53, 60].

Chirurgie

Les sténoses urétrales, les phimosis et toutes autres affections obstructives responsables d'une RAU doivent être opérées de façon à éviter les récidives. Dans le cas de RAU par HBP, le traitement chirurgical ou endoscopique (urétrotomie interne, résection endoscopique, vaporisation au laser, etc.) est à envisager après deux échecs de sevrage sous α-bloquants. La chirurgie prostatique post-RAU, durant la même hospitalisation est à proscrire. Elle engendre une morbimortalité significativement supérieure à celle de la chirurgie programmée pour des troubles urinaires du bas appareil [53]. En effet, dans leur étude de 1998, Pickard et al. ont démontré que la mortalité après chirurgie prostatique était de respectivement 12 %, 3,3 % et 0,25 % chez les patients opérés durant la même hospitalisation, opérés après 8 semaines de sondage à domicile et opérés en chirurgie réglée [65]. Cela s'explique par la colonisation bactérienne de la sonde urétrale, qui est significativement supérieure après 3 jours de cathétérisation, et qui majore le risque de septicémie postopératoire [40, 53]. Ainsi, il est démontré que l'incidence des septicémies postopératoires est plus élevée lorsqu'il existe une bactériurie [66]. Il est donc préférable que la prise en charge chirurgicale se fasse à distance de l'épisode de RAU, le plus souvent à 8 semaines et idéalement chez un patient dépourvu de sonde urétrale.

Place des endoprothèses urétrales

La première endoprothèse a été décrite par Fabian en 1980 [67]. Depuis, de nombreuses prothèses ont été conçues. Elles peuvent être métalliques ou siliconées, permanentes (type Titan®) ou provisoires (type Urospiral®, Prostacath®) [54]. Elles permettent essentiellement de traiter un obstacle cervico-prostatique. Elles sont posées secondairement, en milieu spécialisé, après avoir traité la RAU. Leur mise en place peut se faire sous anesthésie locale, sous contrôle échographique, cystographique ou cystoscopique. Les meilleurs résultats après pose d'endoprothèse sont obtenus lors des obstructions aiguës. Ainsi 80 % à 90 % des patients retrouvent des mictions spontanées après la pose d'endoprothèse pour RAU. En revanche, la rétention chronique est une source d'échec en raison de l'hypocontractilité détrusorienne qui ne permet plus la vidange

vésicale malgré la diminution des résistances urétroprostatiques liée à l'endoprothèse. Les complications de l'endoprothèse sont essentiellement à type de douleurs, d'impériosités, de migration, d'incrustation et d'hématurie. Elles surviennent dans 17 % à 35 % des cas. Toutes les endoprothèses temporaires doivent être enlevées ou changées tous les 6 à 36 mois [54]. Il existe deux types d'indication :

- lorsque la rétention est liée à un obstacle prostatique (HBP ou cancer prostatique évolué) avec contre-indication temporaire ou définitive à une résection transurétrale de prostate ;
- à titre de test diagnostique lorsqu'il existe une composante neurologique. L'endoprothèse, en levant l'obstacle prostatique, permet de faire la part entre l'HBP et le dysfonctionnement vésicosphinctérien neurologique dans l'apparition de la RAU.

Ses indications tendent à disparaître devant l'apparition des nouvelles techniques endoscopiques de traitement de l'HBP moins invasives.

Traitements prophylactiques et préventifs

Le traitement de la constipation, la lutte contre les infections urinaires et l'abus de prises médicamenteuses ainsi que quelques règles hygiénodiététiques simples ne doivent pas être négligés, car ils permettent d'éviter un bon nombre de RAU.

■ Conclusion

La rétention aiguë d'urine (RAU) est une urgence urologique fréquente dont les étiologies sont multiples. Sa prise en charge initiale nécessite une vidange vésicale en urgence préférentiellement réalisée par un cathétérisme sus-pubien. Le traitement α-bloquant, associé au drainage, augmente les chances de succès de sevrage et diminue les risques de récidive. En cas d'indication chirurgicale au décours de l'épisode de RAU, l'intervention doit être réalisée à distance de l'épisode afin de limiter la morbimortalité périopératoire.



■ Références

[1] Barry MJ, Fowler Jr. FJ, Bin L, Pitts 3rd JC, Harris CJ, Mulley Jr. AG. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol* 1997;**157**:10-4 (discussion 14-5).

[2] Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU Int* 2000;**85**: 186-201.

[3] Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;**158**:481-7.

[4] Verhamme KM. Low incidence of acute urinary retention in the general male population: the triumph project. *Eur Urol* 2005;**47**:494-8.

[5] Le Normand L, Buzelin JM, Bouchot O, Rigaud J, Karam G. Upper urinary tract: physiology, pathophysiology of obstructions and function assessment. *Ann Urol (Paris)* 2005;**39**:30-48.

[6] Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology* 2002;**59**(5suppl1):43-50.

[7] Birder L. Role of the urothelium in bladder function. *Scand J Urol Nephrol [suppl]* 2004;**215**:48-53.

[8] Birder LA. More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;**289**: F489-F495.

[9] de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 2004;**64**(6suppl1):7-11.

[10] Kumar V, Cross RL, Chess-Williams R, Chapple CR. Recent advances in basic science for overactive bladder. *Curr Opin Urol* 2005;**15**:222-6.

[11] Comperat E, Reitz A, Mozer P, Robain G, Denys P, Chartier-Kastler E. Sensory innervation of the bladder: clinical and therapeutic implications. *Prog Urol* 2007;**17**:5-11.

[12] Wyndaele JJ, De Wachter S. The basics behind bladder pain: a review of data on lower urinary tract sensations. *Int J Urol* 2003;**10**(suppl): S49-S55.

[13] Light JK, Rapoll E, Wheeler TM. The striated urethral sphincter: muscle fibre types and distribution in the prostatic capsule. *Br J Urol* 1997;**79**:539-42.

[14] Emberton M, Anson K. Acute urinary retention in men: an age old problem. *BMJ* 1999;**318**:921-5.

[15] Anderson JB, Roehrborn CG, Schalken JA, Emberton M. The progression of benign prostatic hyperplasia: examining the evidence and determining the risk. *Eur Urol* 2001;**39**:390-9.

[16] Palacio A. Long-term study to assess the efficacy of tamsulosin in the control of symptoms and complications developed in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia (OMNICONTROL study): first-year follow-up report. *Arch Esp Urol* 2004;**57**:451-60.

[17] McConnell JD. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;**349**:2387-98.

[18] Armitage JN, Sibanda N, Cathcart PJ, Emberton M, van der Meulen JH. Mortality in men admitted to hospital with acute urinary retention: database analysis. *BMJ* 2007;**335**:1199-202.

[19] Desgrandchamps F, De La Taille A, Doublet JD. The management of acute urinary retention in France: a cross-sectional survey in 2618 men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;**97**:727-33.

[20] Emberton M, Fitzpatrick JM. The Reten-World survey of the management of acute urinary retention: preliminary results. *BJU Int* 2008; **101**(suppl3):27-32.

[21] Kurita Y. Transition zone index as a risk factor for acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998;**51**:595-600.

[22] Tuncel A. Do prostatic infarction, prostatic inflammation and prostate morphology play a role in acute urinary retention? *Eur Urol* 2005;**48**: 277-83 (discussion 283-4).

[23] Pickard R, Emberton M, Neal DE. The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group. *Br J Urol* 1998;**81**:712-20.

[24] Abe T. Acute renal failure occurring from urinary retention due to a mullerian duct cyst. *Int J Urol* 2000;**7**:69-71.

[25] Yohannes P. Ultrasound in acute urinary retention and retroverted gravid uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;**23**:427.

[26] David PR, Gianotti AJ, Garmel GM. Acute urinary retention due to ectopic pregnancy. *Am J Emerg Med* 1999;**17**:44-5.

[27] Adam RA, Taghechian S. Acute urinary retention caused by a large hydrosalpinx. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;**18**:691-2.

[28] Gyimadu A, Sayal B, Guven S, Gunalp GS. Hematocolpos causing severe urinary retention in an adolescent girl with imperforate hymen: an uncommon presentation. *Arch Gynecol Obstet* 2009;**280**:461-3.

[29] Zaheer S, Reilly WT, Pemberton JH, Ilstrup D. Urinary retention after operations for benign anorectal diseases. *Dis Colon Rectum* 1998;**41**: 696-704.

[30] Oughriss M, Yver R, Faucheron JL. Complications of stapled hemorrhoidectomy: a French multicentric study. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;**29**:429-33.

[31] Toyonaga T, Matsushima M, Sogawa N, Jiang SF, Matsumura N, Shimojima Y, et al. Postoperative urinary retention after surgery for benign anorectal disease: potential risk factors and strategy for prevention. *Int J Colorectal Dis* 2006;**21**:676-82.

[32] Gabrielli F, Cioffi U, Chiarelli M, Guttadauro A, De Simone M. Hemorrhoidectomy with posterior perineal block: experience with 400 cases. *Dis Colon Rectum* 2000;**43**:809-12.

[33] Kim J, Lee DS, Jang SM, Shim MC, Jee DL. The effect of pudendal block on voiding after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2005;**48**: 518-23.

[34] Fowler SJ, Symons J, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2008;**100**: 154-64.

[35] Musselwhite KL. Use of epidural anesthesia and the risk of acute postpartum urinary retention. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:472 e1-5.

[36] Bilanakis N. Psychogenic urinary retention. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;**28**:259-61.

[37] Davila GW, Bernier F, Franco J, Kopka SL. Bladder dysfunction in sexual abuse survivors. *J Urol* 2003;**170**(2Pt1):476-9.

[38] Sakakibara R, Uchiyama T, Awa Y, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, et al. Psychogenic urinary dysfunction: a uro-neurological assessment. *Neurourol Urodyn* 2007;**26**:518-24.

[39] Shiloh R, Weizman A, Dorfman-Etrog P, Weizer N, Munitz H. Association between severity of schizophrenic symptoms and urinary retention. *Eur Psychiatry* 2001;**16**:497-500.

[40] Minami H. Case of acute urinary retention as a result of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Urol* 2007;**14**:368-9.
[41] Kong KH, Young S. Incidence and outcome of poststroke urinary retention: a prospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;**81**:1464-7.
[42] Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. Urinary dysfunction in patients with systemic lupus erythematosis. *Neurourol Urodyn* 2003;**22**:593-6.
[43] Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Spinal epidural haematoma in a patient with haemophilia B. *Haemophilia* 2006;**12**:437-40.
[44] Yamanishi T. Urodynamic evaluation of surgical outcome in patients with urinary retention due to central lumbar disc prolapse. *Neurourol Urodyn* 2003;**22**:670-5.
[45] Gatti JM, Perez-Brayfield M, Kirsch AJ, Smith EA, Massad HC, Broecker BH. Acute urinary retention in children. *J Urol* 2001;**165**:918-21.
[46] Oge O, Gemalmaz H, Ozeren B. Acute urinary retention in a child caused by a congenital bladder diverticulum. *J Pediatr Surg* 2002;**37**:926-7.
[47] Arena F, Fede C, Romeo C, Racchiusa S, Scalfari G, Zimbaro G, et al. Acute urine retention: early clinical sign of a rhabdomyosarcoma of the bladder or prostate in children: report of three cases. *Pediatr Med Chir* 2003;**25**:139-44.
[48] Brown S, Patterson D, Marshall D. Acute retention of urine in babies with meningomyelocele. *Eur J Pediatr Surg* 2001;**11**(suppl1):S40-S41.
[49] Ramsey S, Palmer M. The management of female urinary retention. *Int Urol Nephrol* 2006;**38**:533-5.
[50] Aliasgari M, Soleimani M, Hosseini Moghaddam SM. The effect of acute urinary retention on serum prostate-specific antigen level. *Urol J* 2005;**2**:89-92.
[51] Fileni A, Renzetti R, Di Marco G, Galatioto GP, Marronaro A, Vicentini C. Ultrasonographic assessment of bladder volume. *Arch Ital Urol Androl* 2002;**74**:267-8.
[52] Mistry S, Goldfarb D, Roth DR. Use of hydrophilic-coated urethral catheters in management of acute urinary retention. *Urology* 2007;**70**:25-7.
[53] Fitzpatrick JM, Kirby RS. Management of acute urinary retention. *BJU Int* 2006;**97**(suppl2):16-20 (discussion 21-2).
[54] Choong S, Emberton M. Acute urinary retention. *BJU Int* 2000;**85**:186-201.
[55] Van Glabeke E, Corsia G, Belenfant X. Medical management of post-obstruction diuresis syndromes. *Prog Urol* 2004;**14**:423-6.
[56] de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, Perachino M, Thomas D, Desgrandchamps F, et al. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2001;**40**:256-63.
[57] Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology* 1999;**53**:473-80.
[58] Gormley GJ. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. 1992. *J Urol* 2002;**167**(2Pt2):1102-7 (discussion 1108).
[59] Vaughan D, Imperato-McGinley J, McConnell J, Matsumoto AM, Bracken B, Roy J, et al. Long-term (7 to 8-year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;**60**:1040-4.
[60] Alan McNeill S. The role of alpha-blockers in the management of acute urinary retention caused by benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2004;**45**:325-32.
[61] McNeill SA, Hargreave TB. Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention. *J Urol* 2004;**171**(6Pt1):2316-20.
[62] McNeill SA, Daruwala PD, Mitchell ID, Shearer MG, Hargreave TB. Sustained-release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled. *BJU Int* 1999;**84**:622-7.
[63] McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute urinary retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005;**65**:83-9 (discussion 89-90).
[64] Roehrborn CG. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology* 2001;**58**:210-6.
[65] Pickard R, Emberton M, Neal DE. The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group. *Br J Urol* 1998;**81**:712-20.
[66] Cravens DD, Zweig S. Urinary catheter management. *Am Fam Physician* 2000;**61**:369-76.
[67] Lee G. Thermo-expandable intra-prostatic stent in the treatment of acute urinary retention in elderly patients with significant co-morbidities. *Int Urol Nephrol* 2005;**37**:501-4.

G. Latteux.
R. Faguer.
P. Bigot.
D. Chautard.
A.R. Azzouzi (arazzouzi@chu-angers.fr).
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey, 49100 Angers, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Latteux G., Faguer R., Bigot P., Chautard D., Azzouzi A.R. Rétentions aiguës d'urine complètes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-207-D-10, 2011.



Incontinence urinaire féminine non neurologique : physiopathologie, diagnostic et principes du traitement

F. Cour

Si l'incontinence urinaire féminine est très fréquente, elle reste sous-diagnostiquée, car moins d'une femme sur deux en parle spontanément à son médecin. Des situations « à risque » exposent particulièrement les femmes à ce problème : la ménopause, où la carence estrogénique peut démasquer des troubles préexistants, mais aussi le sport, souvent chez des femmes jeunes, les efforts et port de charges dans un cadre professionnel, une prise de poids importante. Un interrogatoire détaillé, méthodique et reproductible, ainsi que l'examen clinique vessie pleine permettent d'en préciser le mécanisme. Les deux types sont l'incontinence par urgenturie et l'incontinence d'effort. Ils sont associés dans environ 40 % des cas constituant l'incontinence mixte. L'incontinence urinaire d'effort peut être due soit à une hypermobilité cervico-urétrale par défaut des structures musculoligamentaires de soutien, soit à une insuffisance sphinctérienne, ces deux mécanismes pouvant être associés. Il existe fréquemment un important retentissement psychologique de leur incontinence chez ces femmes, pouvant aller jusqu'à un syndrome dépressif réactionnel, avec une grande altération de leur qualité de vie et une réduction de leurs activités sportives, sexuelles, sociales. En première intention, une rééducation périnéale et/ou comportementale est indiquée dans la plupart des cas. L'échec de ces mesures doit conduire à un bilan complémentaire, en particulier urodynamique. Dans l'incontinence urinaire d'effort, un traitement chirurgical, adapté au mécanisme principal de cette incontinence, peut être proposé. En cas d'hypermobilité cervico-urétrale avec manœuvre de soutènement sous-urétrale positive à l'examen clinique, les bandelettes sous-urétrales sont actuellement le gold standard. Dans l'incontinence par urgenturie, les traitements anticholinergiques, qui peuvent être associés à la rééducation, représentent le traitement médical de première intention. En cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance, un test de neuromodulation sacrée peut être proposé. L'injection de toxine botulique, efficace dans ce cas également et jusque-là réservée à certaines pathologies neurologiques, vient d'étendre son autorisation de mise sur le marché (AMM) aux cas idiopathiques. Si la rigueur de l'évaluation clinique du praticien est essentielle dans cette pathologie fonctionnelle, la coopération de la patiente, notamment dans les mesures rééducatives et comportementales, ainsi que sa compréhension de son anatomie, des examens, des techniques proposées le sont également.

Mots-clés : Incontinence urinaire ; Rééducation périnéale ; Colposuspension ; Bandelette sous-urétrale

Plan

Volume 7 > n°4 > octobre 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(14)50614-0

Introduction

L'incontinence urinaire est très fréquente chez la femme, mais elle reste un sujet tabou, alors que le retentissement psychosocial chez les patientes de ce handicap est très important. L'arsenal thérapeutique s'est enrichi ces dernières années. L'urologue doit en connaître les modalités et les indications afin de proposer le traitement le mieux adapté à chaque patiente.

Prévalence

Selon les études, l'incidence de l'incontinence urinaire féminine est de 10 à 57 %, incidence qui croît avec l'âge.

À partir de plusieurs milliers de questionnaires, une étude norvégienne a permis d'établir que chez les femmes incontinentes, tous âges confondus, près de la moitié présentait une incontinence urinaire d'effort (IUE), de 10 à 20 % une incontinence urinaire par urgenturie (IUU), le reste de la population ayant une incontinence urinaire mixte [1], chiffres comparables à l'étude European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) réalisée dans cinq pays [2].

L'IUE est plus fréquente chez la femme jeune (moins de 50 ans), tandis que l'IUU et l'incontinence mixte prédominent chez la femme plus âgée (plus de 50 ans) [1] (Fig. 1).

Définition

Selon l'International Continence Society, l'incontinence urinaire est une perte involontaire d'urine dont se plaint la patiente [3].

Il existe différents types d'incontinence [4].

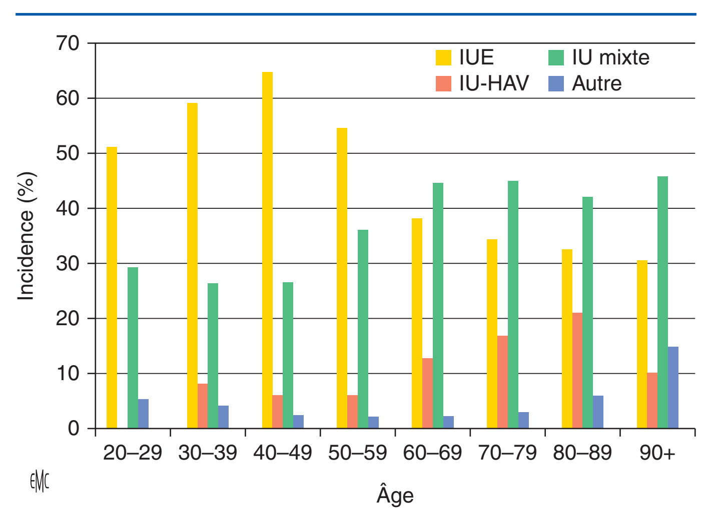


Figure 1. Prévalence de l'incontinence urinaire féminine (d'après [1]). IU : incontinence urinaire ; IUE : incontinence urinaire d'effort ; HAV : hyperactivité vésicale.

Incontinence à l'effort

L'incontinence à l'effort est une émission brusque d'urine par le méat urétral, non accompagnée d'un besoin, survenant lors d'un effort qui augmente la pression abdominale, le plus souvent en position debout ou aux changements de position : toux, éternuement, rire, course, marche, port de charges, etc.

Incontinence par urgenturie

L'incontinence par urgenturie est une émission d'urine précédée par un besoin soudain, impossible à inhiber et ce, malgré un effort de retenue volontaire.

Autres types d'incontinence

Incontinence par regorgement

Elle est la conséquence d'une distension vésicale. Elle se produit au début pendant le sommeil avant de devenir un écoulement permanent chez une femme très dysurique. Ce type d'incontinence peut se rencontrer dans les vessies neurologiques.

Incontinence postmictionnelle (gouttes retardataires)

Elle se résume à l'émission spontanée d'une petite quantité d'urine après la miction. Elle est généralement en rapport avec la vidange d'un diverticule urétral.

Fuites d'urine par communication anormale

Il s'agit de fistule vésicovaginale ou urétérovaginale, d'abouchement ectopique d'un uretère chez la jeune enfant. Ces fuites sont généralement permanentes, indépendamment de tout effort et de tout besoin.

Énurésie

Elle correspond à des mictions involontaires, survenant notamment pendant le sommeil (énurésie nocturne).

Miction réflexe

C'est une miction complète, incontrôlable. Il s'agit parfois d'urination, rencontrée dans les lésions frontales, où la patiente reste alors totalement indifférente à ses fuites.

Physiologie de la continence urinaire chez la femme

Continence au repos

La continence au repos est liée à l'adaptation du détrusor (muscle vésical) au volume pendant la phase de remplissage sans qu'il y ait augmentation de la pression intravésicale. Cette adaptation est à la fois passive grâce aux propriétés viscoélastiques de la paroi vésicale et active, liée à l'inhibition neurogénique.

La tension progressive sur les mécanorécepteurs entraîne une augmentation réflexe du tonus de la paroi urétrale à la fois par ses composantes musculaires lisses et striées. Le muscle lisse urétral participe à la continence par le maintien d'un tonus musculaire sous la dépendance du système adrénergique essentiellement. Ce tonus urétral qui permet la continence ne peut être efficace que si la compliance de l'urètre lui permet une occlusion totale : la rigidité de l'urètre liée au vieillissement ou à des antécédents chirurgicaux peut entraîner une mauvaise occlusion, source d'incontinence.

Le col vésical semble avoir une action très modeste sur la continence. L'ouverture du col vésical au repos peut être observée chez 21 % des nullipares [5] et, lorsqu'elle est constatée lors d'un effort, elle n'est pas forcément associée à une incontinence urinaire.

Il existe différents réflexes assurant la continence au repos :

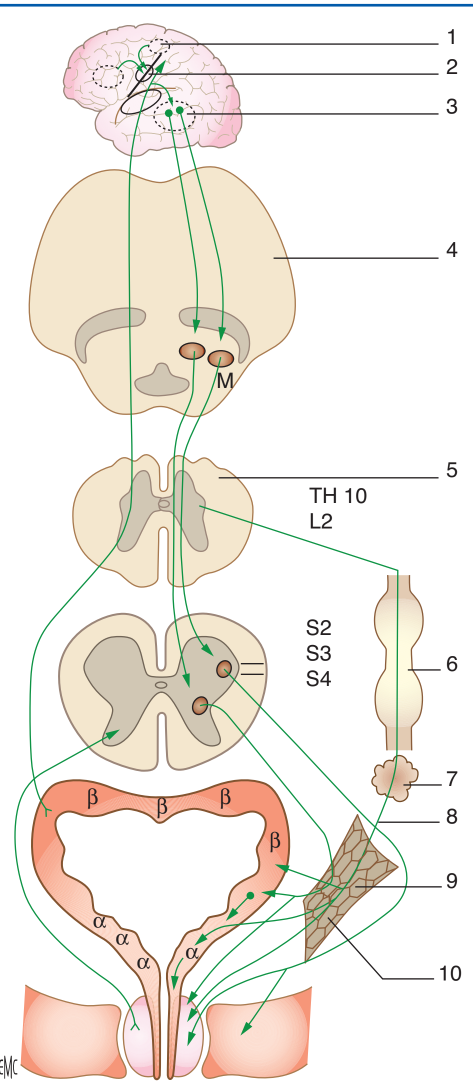


Figure 2. Contrôle neurologique de l'appareil vésicosphinctérien. 1. Contrôle sphinctérien ; 2. centre détrusorien ; 3. centre limbique ; 4. pont ; 5. centre sympatique ; 6. centre parasympathique ; 7. nerf présacré ; 8. nerf hypogastrique supérieur ; 9. plexus hypogastrique ; 10. nerf pudendal. TH : région thoracique ; L : région lombaire ; S : région sacrée ; M : centre mictionnel pontique.

- les influx afférents vers le détrusor sont continuellement inhibés par voie centrale et par rétrocontrôle négatif au niveau médullaire et ganglionnaire. Avec l'augmentation de l'intensité des signaux afférents à partir des mécanorécepteurs de la paroi vésicale, la conscience du remplissage vésical devient de plus en plus difficile à contenir et va conduire à la nécessité de vider la vessie. Les voies afférentes s'articulent avec des interneurones qui relient l'information au cerveau et à d'autres régions de la moelle. Il s'agit d'un réseau polysynaptique complexe qui joue un rôle essentiel dans le contrôle vésicosphinctérien. Le réflexe sympathique est essentiel, à point de départ de la stimulation des récepteurs de tension du détrusor, il augmente au remplissage vésical. La noradrénaline libérée à l'étage des nerfs post-ganglionnaires active les récepteurs β du détrusor, participant ainsi à sa relaxation et les récepteurs α-1 qui assurent la contraction musculaire lisse de l'urètre (Fig. 2) ;
- le réflexe somatique réalise quant à lui un feedback positif à partir des afférents vésicaux : les neurones moteurs du sphincter strié sont activés pendant la phase de remplissage (guarding reflex). Le remplissage vésical s'accompagne d'une augmentation de l'activité du sphincter strié (comme on peut le constater par enregistrement électromyographique). Ce réflexe sacré peut-être modulé par un contrôle supraspinal. Ce réflexe peut également être activé par les afférents urétraux périnéaux

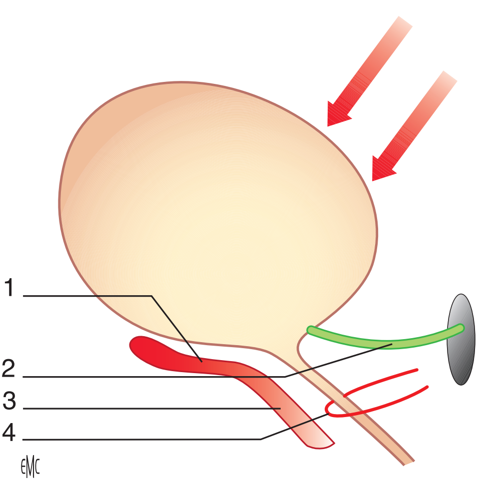


Figure 3. Mécanismes de la continence à l'effort. Pression abdominale (flèches). 1. Hamac sous-urétrovésical ; 2. ligaments pubovésicaux ; 3. hamac ; 4. sangle musculaire.

empruntant la voie pudendale. Les centres somatiques de la moelle sacrée (noyau d'Onulf) reçoivent également des informations supraspinales du centre mictionnel inhibiteur du tronc cérébral et du cortex, ce qui permet l'inhibition du réflexe somatique sphinctérien pendant la miction [6].

Il existe donc une modulation centrale du contrôle somatique et adrénergique du sphincter urétral, à l'origine du développement de nouveaux traitements médicamenteux développés dans l'IUE féminine.

Miction

La miction est un acte volontaire qui résulte d'une contraction du détrusor et d'une relaxation de l'urètre jusqu'à ce que la vessie soit vide. L'inhibition centrale des centres du tronc cérébral est convertie en une inhibition des mécanismes de clôture urétraux et une facilitation de l'activité afférente parasympathique. Le résultat est une chute de la pression urétrale et une ouverture du col avec contraction du détrusor.

Continence à l'effort

Des mécanismes supplémentaires sont nécessaires pour assurer la continence lors des efforts car le système sphinctérien urétral n'est pas capable de s'opposer à des pressions aussi élevées que celles générées par des efforts de toux et d'éternuement.

Plusieurs théories ont tenté d'expliquer ces mécanismes de continence à l'effort par le support urétral et par une contraction musculaire intrinsèque.

Support urétral et du col vésical

Pour un rappel historique, de nombreuses théories ont été développées, la plus connue est celle d'Enhorning qui reposait sur l'enceinte de pression abdominale. Dans ce concept, la partie initiale de l'urètre étant dans l'enceinte de pression abdominale, la transmission des pressions lors de l'effort se faisait sur l'urètre et la pression urétrale s'élevait en même temps que la pression abdominale restant donc supérieure à elle [7].

Cette théorie a été remise en question par les travaux de Delancey où le rôle joué par le hamac sous-vésical fixé latéralement sur l'arc tendineux du fascia pelvien et par les élévateurs de l'anus est prépondérant : cette structure fibromusculaire se tend sous l'effet de la contraction réflexe en formant ainsi un plan résistant sur lequel le col vésical et la totalité de l'urètre s'écrasent et se ferment lors des efforts, assurant ainsi la continence [8] (Fig. 3).

Une théorie plus active, dite intégrale, développée par Petros et Ulmsten [9] associe à ce mécanisme une contraction volontaire de la paroi antérieure du muscle pubococcygien et une contraction

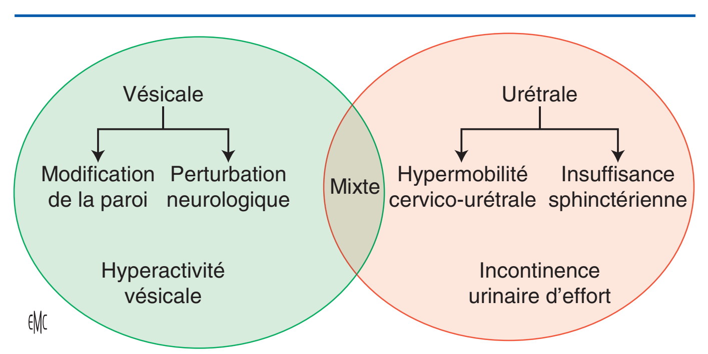


Figure 4. Différents types d'incontinence urinaire féminine.

du sphincter strié urétral. De plus, la fermeture du col serait assurée par l'élongation des fibres en arrière et en bas vers la portion immobilisée de l'urètre. Un mécanisme de fermeture volontaire existerait donc par l'intermédiaire des muscles périnéaux qui tirent le hamac vaginal en avant. Pendant l'effort, de multiples réflexes musculaires maintiendraient la continence avec une synchronisation entre les muscles grands droits de l'abdomen et le plancher périnéal.

La théorie du support urétral de Delancey, étayée par celle de Petros et Ulmsten, est à l'origine du mécanisme d'action des cervicopexies et surtout des bandelettes sous-urétrales (BSU).

Contrôle neurologique

Il existe différents réflexes qui assurent la continence à l'effort : contraction réflexe du sphincter strié lors des efforts de toux et d'éternuement avec des voies multiples, réflexe somatique par mise en tension des muscles périnéaux et augmentation de la pression vésicale. La continence volontaire est assurée par la contraction musculaire commandée par le système somatique. La contraction du sphincter strié ferme la lumière urétrale, aidée par celle du muscle compresseur de l'urètre et de la partie antérieure du faisceau pubococcygien de l'élévateur de l'anus. Ces fibres sont des fibres à contraction rapide. Pendant cette retenue volontaire, la contraction du plancher pelvien améliore le support urétral et son tonus. Ainsi, la contraction volontaire du sphincter strié peut permettre d'éviter une fuite provoquée par une contraction vésicale si sa puissance est suffisante pour dépasser la pression vésicale, mais cette retenue volontaire n'est pas inépuisable et elle ne peut dépasser une minute. Cette contraction volontaire inhibe la contraction détrusorienne [6].

■ Physiopathologie de l'incontinence urinaire féminine

On distingue deux types d'incontinence :

- l'IUU par modification des propriétés viscoélastiques de la paroi vésicale et/ou par perturbation du contrôle neurologique ;
- l'IUE, soit par hypermobilité cervico-urétrale par perte des supports musculoaponévrotiques, soit par défaillance des mécanismes sphinctériens intrinsèques.

Ces deux types d'incontinence sont fréquemment associés : c'est l'incontinence urinaire mixte (Fig. 4).

Incontinence urinaire par urgenturie

Les propriétés biomécaniques et fonctionnelles du détrusor le rendent apte à stocker un volume important d'urine sans que la pression intravésicale ne s'élève. Le remplissage vésical s'effectue ainsi à basse pression. En termes physiques, cette propriété est définie par la compliance qui correspond au rapport entre la variation du volume intravésical et la variation de la pression (delta V/delta P). Le contrôle neurologique des phases de remplissage/continence et de la miction a été précédemment décrit.

Diverses circonstances pathologiques peuvent modifier cet équilibre :

- des facteurs directement liés à des modifications de la paroi vésicale, avec augmentation de la teneur en collagène qui entraîne une fibrose et diminue la compliance : âge, infection chronique, antécédents de radiothérapie sont autant de facteurs favorisants ;
- des facteurs neurologiques centraux ou périphériques qui modifient le contrôle de l'activité du muscle lisse vésical peuvent aussi être impliqués. Il s'agit des différentes atteintes neurologiques à la fois locales, pelviennes (curages chirurgicaux, radiothérapie), mais aussi les atteintes médullaire ou cérébrale.

L'IUU entre dans le cadre du syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (HAV), associant le plus souvent à cette urgenturie une pollakiurie qu'elle soit diurne et/ou nocturne.

Il existe deux types d'HAV : les HAV non idiopathiques liées à un trouble de l'appareil vésicosphinctérien ou à une maladie neurologique et les HAV idiopathiques, les plus fréquentes, restant encore incomplètement comprises.

La physiopathologie du syndrome d'HAV est complexe et multifactorielle. La recherche souffre du fait que les études chez l'animal ne peuvent prendre en compte que les contractions détrusoriennes (hyperactivité détrusorienne) et pas le symptôme urgenturie, ce qui est très réducteur puisque 42 % seulement des patientes souffrant du syndrome d'HAV ont une hyperactivité détrusorienne associée [10, 11]. D'autres mécanismes, à point de départ vésical impliquant des microcontractions du détrusor [12] et des modifications structurelles du détrusor ou des modifications de l'urothélium et de sa libération de médiateurs sont avancés [10]. Le rôle de l'intégration centrale des afférences vésicales est également évoqué, notamment par les études en imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle [13]. Les voies descendantes inhibitrices à destinée vésicales du système nerveux central pourraient également jouer un rôle dans la genèse du syndrome de l'HAV, comme c'est le cas dans les pathologies neurologiques centrales telles que la sclérose en plaques. Enfin, certaines équipes [14, 15] suggèrent la possibilité d'un dysfonctionnement dans le contrôle neurovégétatif de l'appareil vésicosphinctérien chez la femme ayant un syndrome d'HAV. En effet, le système nerveux autonome joue un rôle fondamental dans le contrôle du cycle continence–miction, le système nerveux parasympathique pour la phase mictionnelle et le système nerveux sympathique dans la phase de continence et de remplissage vésical [16]. Le cortex limbique, centre des émotions et de l'attention, joue également un rôle par l'intermédiaire d'interactions complexes avec le cortex impliqué dans le contrôle vésicosphinctérien. Les cortex insulaire droit et cingulaire sont les structures d'intégration pour les sensations viscérales subjectives et motivationnelles pour une réponse végétative adaptée [6]. Cela rend compte de l'importance du contexte émotionnel et des processus attentionnels dans le syndrome d'HAV, sous-tendant les techniques de rééducation comportementale de ces troubles mictionnels.

Hyperactivités vésicales non idiopathiques

Il s'agit soit d'un trouble vésical, soit d'un trouble neurologique.

- Dans les HAV d'origine vésicale, il peut s'agir d'une infection urinaire ou d'une autre cause irritative comme une lithiase, une tumeur. Chez toutes les femmes tabagiques, une cytologie et une cystoscopie sont donc indispensables. Il peut s'agir aussi d'un trouble obstructif : dans ce cas, il peut exister une réponse normale mais excessive de la vessie face à un obstacle comme un prolapsus, une sténose urétrale ou une BSU obstructive. Le mécanisme est simple : la vessie lutte pour franchir l'obstacle, ses efforts entraînent progressivement une hypertrophie du détrusor et une exacerbation des signaux sensoriels à l'origine du syndrome d'HAV.
- Les HAV neurologiques témoignent de l'évolution d'une maladie neurologique, il peut s'agir d'une sclérose en plaques, d'un traumatisme médullaire, d'une maladie de Parkinson, etc.

Hyperactivités vésicales idiopathiques

Dans les HAV idiopathiques, tous les niveaux peuvent être le siège de dysfonctionnement :
- à l'étage vésical, les cellules interstitielles peuvent se dérégler, entraînant une sécrétion excessive des neuromédiateurs avec hyperactivation des voies neurologiques à l'origine d'une contractilité vésicale exacerbée ;
- à l'étage cérébral, l'HAV peut résulter d'un dérèglement du système de régulation, complexe, qui équilibre signal sensitif et commande motrice.

Incontinence urinaire à l'effort

Le tonus urétral qui s'exprime par la pression urétrale intrinsèque ou pression de clôture maintient la continence au repos.

À l'effort, l'importance des facteurs de support urétral est au premier plan, ce qui permet l'écrasement de la lumière de l'urètre lors de variations de la pression intra-abdominale. Ainsi, tout dégât anatomique, que cela soit lors de la grossesse, l'accouchement, d'une prise de poids, de port de charges ou d'un acte chirurgical, est susceptible d'altérer cette continence. Certains facteurs génétiques, comme la teneur en collagène ont été également rapportés. Le collagène joue un rôle important dans les éléments de support des organes pelviens, il est également présent au niveau urétral : une diminution du collagène périurétral et du ratio type I/type III chez les femmes incontinentes a été rapportée [17].

> *Point important*
>
> Les déterminants de l'incontinence urinaire d'effort féminine sont de trois ordres :
> • de cause génétique (anomalies du conjonctif de soutien ou de la biosynthèse du collagène, élastinopathie) favorisés par certaines activités physiques ;
> • de cause traumatique, obstétricale ou chirurgicale : lésion des élévateurs de l'anus, dénervation de la musculature du plancher pelvien, lésion des fascias ;
> • d'« usure » : âge, carence hormonale de la ménopause, obésité, pathologies pulmonaires chroniques, etc.

Les trois facteurs principaux qui sont susceptibles d'altérer ces supports sont donc la grossesse, l'accouchement et la ménopause.

Grossesse et accouchement

Il semble que la grossesse menée à terme soit un facteur de risque en elle-même comme le prouve la possibilité d'apparition d'une IUE chez des femmes césarisées [18].

L'IUE survenant pendant la grossesse s'amende en général dans le post-partum, c'est l'IUE apparue dans le post-partum qui a la moins bonne évolution à long terme. Le rôle de l'accouchement dans le déterminisme de l'IUE reste prépondérant. La fréquence de l'IUE augmente avec la parité, mais existe dès le premier accouchement [19].

Ménopause

Les modifications hormonales qui l'accompagnent – en premier lieu, la carence estrogénique – sont responsables d'une atrophie de la muqueuse urétrale et de modifications anatomiques des tissus de soutien, favorisant l'IUE. En effet, il existe dans les plexus sous-muqueux de l'urètre une riche vascularisation estrogénodépendante qui participerait à la force occlusive de la paroi urétrale, ainsi qu'une sécrétion de la muqueuse urétrale qui contribuerait à l'étanchéité muqueuse par phénomènes physiques de tension de surface. Il existe également des récepteurs estrogéniques au niveau vésical, en particulier trigonal [20].

Autres facteurs

Activité sportive

Sa fréquence est éminemment variable selon le sport pratiqué avec une moyenne de survenue chez la nullipare quel que soit le sport de 28 %. Elle peut aller, jusqu'à 80 % au moment de l'effort dans un sport comme le trampoline [21].

Autres efforts

- Une toux chronique est également un facteur favorisant. Le tabac, par le biais des bronchites chroniques, peut entraîner une sollicitation régulière importante du périnée à l'origine d'une IUE, avec une augmentation du risque évalué à 2,5 par rapport aux femmes non fumeuses [22, 23].
- Le port de charge est un autre facteur de risque. La profession de la patiente est donc importante à préciser. Celle-ci peut favoriser les fuites par la sollicitation du périnée constante qu'elle nécessite, elle est importante également à connaître pour les consignes de convalescence après une chirurgie de l'incontinence.
- La constipation terminale : les augmentations de pression abdominale qu'elle entraîne par les poussées répétées au moment de la défécation ont également un retentissement sur le plancher pelvien lié à cette dyschésie anorectale.

Obésité

L'obésité est également un facteur de risque important de l'IUE. Chez les patientes obèses et en surpoids, la perte de poids s'accompagne de la diminution de la fréquence des fuites urinaires à l'effort, mais également par urgenturie [24].

Antécédent chirurgical pelvien

Tout antécédent chirurgical pelvien, en particulier l'hystérectomie, peut également, en modifiant les rapports anatomiques, favoriser une IUE secondaire, mais également par l'intermédiaire d'une atteinte neurologique qui peut être responsable d'une insuffisance sphinctérienne intrinsèque [25].

L'atteinte neurovasculaire, qu'elle soit secondaire à une radiothérapie et/ou à des chirurgies itératives, est souvent associée à des modifications anatomiques des différents supports de soutien à l'origine d'une incontinence urinaire d'origine urétrale mixte, à la fois par hypermobilité cervico-urétrale et également par insuffisance sphinctérienne.

En conclusion, l'IUE entraînée par l'impossibilité de garder l'urètre fermé de façon compétente est due à deux mécanismes qui peuvent être impliqués de façon variable :
- le plus souvent, la perte du support du col vésical et de l'urètre est en cause avec un déplacement de ces structures en cas d'augmentation de la pression abdominale. Il s'agit donc d'une défaillance anatomique alors que le mécanisme sphinctérien est intact ;
- dans d'autres circonstances, l'IUE peut être en rapport avec une défaillance du mécanisme sphinctérien intrinsèque, notamment en cas d'antécédents chirurgicaux ou d'affection neurologique : c'est l'insuffisance sphinctérienne ;
- ces deux mécanismes peuvent être associés. Il faudra déterminer celui qui prédomine avant la prise en charge thérapeutique, car les traitements diffèrent.

■ Diagnostic de l'incontinence urinaire féminine

Interrogatoire

Il est fondamental pour préciser au mieux le mécanisme des fuites.

Mécanismes de l'incontinence urinaire

Les fuites surviennent-elles à l'effort ?

Dans ce cas, les fuites surviennent souvent pour le même type d'effort.

Il faut préciser quel type d'effort, pour avoir une appréciation de la gravité des fuites : s'agit-il d'un effort d'éternuement, de toux, de fuites à la course ou à la marche ?

L'intérêt de la question de l'existence de fuites à la marche est essentiel, celles-ci faisant évoquer une altération du système sphinctérien intrinsèque avec une insuffisance sphinctérienne clinique qui ne sera pas toujours reflétée par la mesure de la pression de clôture urétrale ponctuelle au niveau du bilan urodynamique, mesure non faite le plus souvent en position debout.

Les fuites d'effort ne se produisent en général que de jour, bien que certaines personnes bronchitiques chroniques toussent la nuit et peuvent donc avoir des fuites à ce moment-là.

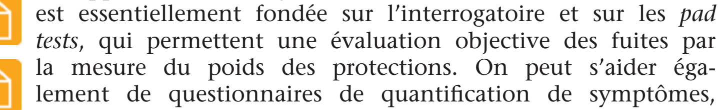
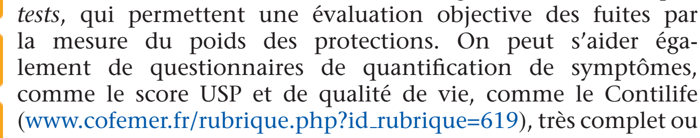
Il faut demander également s'il y a des fuites au moment des rapports sexuels. Même en l'absence de fuites percoïtales, il existe souvent une certaine hantise d'en avoir, ce qui rend les rapports plus espacés, la femme diminuant son activité sexuelle par peur de celles-ci.

La gravité de l'incontinence sera précisée par le type d'effort déclenchant les fuites et également par le nombre et le type de garnitures nécessaires.

Des questions simples sont utiles : quel type de protection : protège-slip, serviette, couche ? La portez-vous en permanence ou occasionnellement ? Plutôt par précaution ou par nécessité ? Devez-vous en changer plusieurs fois par jour ?

La nécessité de se garnir est importante à préciser, car certaines patientes ne se garnissent que « par précaution », sans qu'il y en ait réellement d'utilité. Certaines femmes, ne supportant pas l'idée de se garnir, vont plutôt changer de sous-vêtements.

Indépendamment de la réelle importance des fuites, c'est bien le retentissement psychosocial qui sera essentiel à préciser, celui-ci étant souvent très différent d'une femme à l'autre, très personnel. Selon le ressenti de ce handicap, la motivation de la patiente à adhérer à la prise en charge et à la solliciter pourra diverger d'une femme à l'autre.

L'appréciation de la gravité de l'incontinence urinaire d'effort est essentiellement fondée sur l'interrogatoire et sur les *pad tests*, qui permettent une évaluation objective des fuites par la mesure du poids des protections. On peut s'aider également de questionnaires de quantification de symptômes, comme le score USP et de qualité de vie, comme le Contilife (www.cofemer.fr/rubrique.php?id_rubrique=619), très complet ou le questionnaire Ditrovie.

Ils sont indispensables dans toute étude clinique, mais restent assez peu utilisés en pratique quotidienne.

Les fuites surviennent-elles sur un besoin urgent ?

L'IUU est caractérisée par un besoin urgent, incompressible et soudain d'uriner, avec un délai de sécurité qui est très court, incompatible avec l'accès aux toilettes, à l'origine d'une fuite souvent importante. Cette urgenturie survient de façon impromptue et est à l'origine de « scénarii catastrophes » avec un retentissement psychosocial important chez les femmes, certaines n'osant plus sortir de chez elle...

Dans ce syndrome d'HAV existe également souvent une pollakiurie avec une augmentation de la fréquence des mictions et parfois une nycturie, un besoin d'uriner qui réveille la patiente la nuit à l'origine d'une fuite si le délai de sécurité n'est pas compatible avec l'accès aux toilettes.

Dans l'IUE, la patiente peut aller uriner sans besoin, pour éviter de remplir sa vessie et de s'exposer à une fuite à l'effort qui surviendrait vessie pleine : il s'agit d'une « fausse » pollakiurie, dite de sécurité.

Chez les femmes préménopausées ou sous contraceptifs, les fuites peuvent survenir plus spécifiquement dans les périodes de cycle en hypo-estrogénie (renforcement prémenstruel).

Association des deux mécanismes

L'incontinence urinaire mixte est fréquente, avec à la fois des fuites à l'effort et des fuites sur urgenturie. Il faudra faire la part respective des deux mécanismes en vue d'une stratégie thérapeutique adaptée.

Incontinence permanente

Si la perte d'urine est permanente, elle évoque un écoulement indépendant de tout besoin et de tout effort, et il faudra penser à une fistule urogénitale ou à des mictions par regorgement, beaucoup plus rares chez la femme, qui sont essentiellement secondaires à un antécédent chirurgical de cure d'incontinence (antécédent de BSU obstructive, de colposuspension de type Goebbel-Stoeckell, etc.) ou liées à une cause neurologique.

Ainsi, l'interrogatoire doit préciser les autres troubles mictionnels éventuellement associés : une pollakiurie qui s'inscrit dans le cadre d'un syndrome d'HAV, qu'elle soit diurne ou nocturne, une dysurie qui évoque une obstruction, des signes d'infection urinaire à type de brûlures mictionnelles ou une infection vaginale avec prurit vulvovaginal et méatique urinaire.

Autour du symptôme : la patiente

Le contexte est fondamental : des comorbidités de la patiente, de ses antécédents, de son mode de vie, de ses attentes et de sa compréhension, et de sa participation aux examens et aux traitements vont dépendre également l'orientation thérapeutique, puis le succès de la prise en charge de son incontinence urinaire.

Ainsi, l'interrogatoire doit préciser également :

- les antécédents chirurgicaux pelviens, neurologiques éventuels ; si la patiente a déjà eu une chirurgie de l'incontinence, notamment par BSU, il faudra faire un bilan complet afin de rechercher en particulier un obstacle sur cette BSU ;
- le statut ménopausique ;
- la profession de la patiente, certaines professions étant particulièrement exposées ;
- la parité avec le type d'accouchement, la nécessité de manœuvres d'extraction par forceps, ventouse, l'existence d'une épisiotomie ou d'une déchirure, la longueur du temps de travail – le poids du bébé est un facteur de risque (classiquement, de plus de 4 kg), ce chiffre devant être modulé par rapport à la morphologie de la patiente ;
- si la rééducation du post-partum a été effectuée et, surtout, si récemment une rééducation a été faite et quel type de rééducation (travail manuel, électrostimulation prédominante, etc.) ;
- les prises médicamenteuses sont indispensables à noter (en particulier, chez les patientes âgées avec parfois la prise de diurétiques qui augmentent les problèmes diurnes ou de psychotropes qui peuvent altérer la vigilance et aggraver une nycturie ; la prise de psychotropes est importante également à préciser chez la femme plus jeune, certains psychotropes comme le lithium sont souvent à l'origine d'une hyperdiurèse par une augmentation très significative des apports hydriques, le calendrier mictionnel prend alors tout son intérêt ; l'état psychologique de la patiente sera également reflété par une prise d'antidépresseurs, que celle-ci ait précédé le problème urinaire, ou que cela soit la conséquence du retentissement psychologique des fuites, ce qui donne une lumière différente sur ce problème) ;
- chez la femme âgée, en dehors des prises médicamenteuses, une impotence motrice, une marche avec canne ou difficile du fait d'antécédent de prothèse de hanche ou une autre altération des fonctions supérieures sont des éléments indispensables à relever pour la compréhension des fuites sur urgenturie du fait de l'inaccessibilité rapide aux toilettes, incompatible avec le délai de sécurité qui diminue par ailleurs dans ces vessies gériatriques par fibrose progressive – les solutions thérapeutiques seront modestes ;
- l'existence de troubles du transit, la constipation chronique pouvant aggraver une urgenturie ;
- le tabagisme : la toux chronique a été évoquée comme facteur de risque de l'IUE – en cas de pollakiurie associée à une incontinence par urgenturie, la notion de tabagisme chronique impose une cytologie urinaire et une endoscopie vésicale afin d'éliminer une tumeur urothéliale ;
- le retentissement sur la sexualité : il est indispensable d'évaluer la sexualité avant tout geste chirurgical portant notamment sur l'IUE.

Autres outils diagnostiques

Calendrier mictionnel

En dehors des IUE typiques et pures, le calendrier mictionnel est important en cas d'incontinence par urgenturie, mais également essentiel dans les incontinences mixtes, éventuellement éligibles à un traitement chirurgical, pour hiérarchiser l'importance des deux mécanismes. Il est indispensable lorsqu'à l'interrogatoire les troubles urinaires de la patiente sont restés difficiles à préciser. Que la patiente soit capable ou non de le remplir correctement est un signe important de sa compréhension et de son implication dans la prise en charge de ses troubles, ce qui est indispensable dans cette pathologie fonctionnelle. Chez les personnes âgées, il renseignera sur les capacités cognitives (cohérence, façon d'écrire).

Le calendrier mictionnel doit être réalisé dans des conditions de « vraie vie », il sera expliqué à la patiente. L'utilisation d'un verre doseur gradué en millilitres ou en centilitres est requise pour faciliter l'interprétation du volume de chaque miction. De nombreux catalogues existent.



Cet outil est très instructif car la diurèse totale est immédiatement significative, de même que le nombre de mictions. La capacité vésicale fonctionnelle est bien reflétée par la première miction du matin.

Il peut être discordant avec l'interrogatoire, ce qui est indispensable à préciser notamment avant un geste chirurgical. Il est sous-utilisé même par les urologues et devrait être beaucoup plus fréquemment demandé [26].

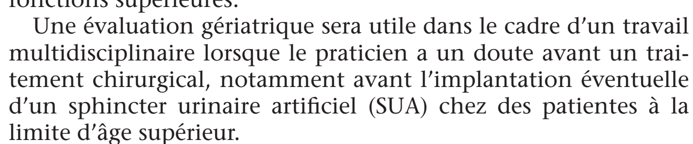
Chez les patientes âgées : le Mini-Mental-Test

Outre les altérations tissulaires déjà évoquées, hormonales, vasculaires et tissulaires, il existe des risques d'incontinence liés au vieillissement cérébral et aux modifications posturales. Les modifications des structures osseuses et des axes de pression qu'elles dirigent, l'atrophie musculaire aggravée par la diminution de l'activité physique, la perte de l'élasticité des fascias sont autant de facteurs qui vont entraîner une verticalisation des viscères et une ouverture de la fente urogénitale. Avec l'âge, il peut apparaître un trouble de la compliance vésico-urétrale (vessie gériatrique), une dégradation de la commande nerveuse vésicosphinctérienne.

Pour évaluer les fonctions cognitives de ces patientes âgées, on peut s'aider du Mini-Mental Test dit aussi Mini-Mental-Score (Mini-Mental State [MMS]). C'est un outil de score simple qui permet de grader immédiatement une éventuelle atteinte des fonctions supérieures.



Une évaluation gériatrique sera utile dans le cadre d'un travail multidisciplinaire lorsque le praticien a un doute avant un traitement chirurgical, notamment avant l'implantation éventuelle d'un sphincter urinaire artificiel (SUA) chez des patientes à la limite d'âge supérieur.



« Pad tests »

Le *pad test* est rarement fait en pratique courante, il est le plus souvent indispensable dans les études cliniques. Il en existe plusieurs modalités : sur une heure, avec des efforts standardisés, ou effectué à domicile sur 24 heures, avec des efforts de la « vraie vie » de la patiente, et une pesée des protections avant et après, la patiente rapportant sa protection après 24 heures passées chez elle.

Ce dernier test est mieux corrélé à l'âge physiologique et aux activités habituelles de la patiente.

Ils permettent d'évaluer l'importance des fuites, mais pas d'en différencier leur mécanisme.

Examen clinique

L'examen clinique est incontournable : l'examen physique doit faire la preuve de la fuite à l'effort (de toux) et vérifier qu'elle correspond bien aux symptômes qui ont motivé la consultation.

Il doit s'effectuer vessie pleine, en position semi-assise, voire debout lorsque la fuite n'est pas apparue en position semi-assise.

Il apprécie l'hypermobilité du col vésical et de l'urètre à la toux. Parfois, dès la poussée, il existe des fuites, ce qui est en faveur d'une insuffisance sphinctérienne. La manœuvre de Bonney permet, en maintenant le col vésical, de voir disparaître les fuites à la toux, de même que la manœuvre de soutènement sous-urétral, dite TVT (*tension-free vaginal tape*) *test*, test d'Ulmsten ou manœuvre suédoise.

Il ne s'agit pas de fermer ni le col vésical ni l'urètre, au risque d'une manœuvre faussement positive, mais de simplement soutenir de part et d'autre chaque structure, latéralement, pour recréer en quelque sorte les éléments de soutien défaillants. Ce test a une spécificité variable en fonction de la façon dont il est effectué.

La manœuvre avec une pince longuette ou de Cheron sans écraser l'urètre est plus facilement reproductive que les manœuvres digitales qui dépendent de la taille des gants, notamment dans les vagins étroits. Le Q-tip Test est peu fiable car la pression exercée est souvent différente d'un côté à l'autre et parfois désagréable pour la patiente : il n'est pas recommandé.

Lorsque ces manœuvres sont positives, elles anticipent un bon résultat après la pose d'une BSU. Après avoir objectivé selon le cas une fuite à la toux, l'examen au spéculum, voire au demi-speculum (ou avec une valve vaginale) permet :

- de vérifier l'existence associée d'un éventuel prolapsus, cystocèle, hystérocèle ou rectocèle ; le périnée descendant avec éculement du noyau fibreux central du périnée est également fréquent chez les femmes ayant accouché ; en présence d'un prolapsus, il faut faire tousser la patiente, prolapsus en place et prolapsus refoulé, à la recherche d'une incontinence masquée et pratiquer les manœuvres de soutènement du col et de l'urètre, prolapsus refoulé ;
- de tester les muscles périnéaux (les élévateurs de l'anus sont cotés de 0 à 5), de rechercher une commande inversée très fréquente avec une contraction abdominale, des adducteurs et des fessiers au lieu d'une contraction des élévateurs au toucher vaginal ; si on suspecte une affection neurologique, le toucher rectal précise le tonus anal et un complément d'examen neurologique pourra être demandé auprès de nos collègues spécialisés ;
- d'examiner l'état de la vulve, à la recherche d'une atrophie vulvovaginale fréquente après la ménopause, d'une mycose.

Examens complémentaires

Bandelette urinaire ou examen cytobactériologique des urines

Ils sont indispensables en cas de suspicion d'infection urinaire active et avant les examens endoscopique et urodynamique.

Cytologie urinaire

Elle est nécessaire chez une patiente fumeuse, notamment en cas d'urgenturie et de pollakiurie au premier plan.

Endoscopie

Une endoscopie vésicale chez les femmes fumeuses ou exposées à un tabagisme passif ayant une incontinence par urgenturie est nécessaire afin d'éliminer une tumeur de vessie.

Cet examen est également indispensable chez les femmes ayant déjà eu une cure d'incontinence urinaire, à la recherche d'un corps étranger (fils, érosion prothétique).

Échographie

Les échographies rénale et pelvienne sont importantes non pas dans le cadre du diagnostic de l'incontinence mais dans le cadre du bilan général, à la recherche notamment d'une pathologie gynécologique qui pourrait aggraver l'incontinence afin de ne pas la méconnaître avant un traitement chirurgical (kyste de l'ovaire, anomalie de l'endomètre, etc.). En cas de dysurie importante liée à un antécédent chirurgical, l'échographie rénale est également nécessaire pour rechercher un retentissement rénal avec dilatation des cavités pyélocalicielles, parallèlement à l'échographie vésicale postmictionnelle mesurant le résidu.

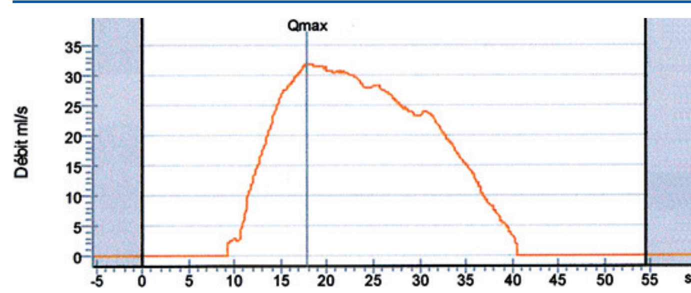


Figure 5. Débitmétrie. Volume total (V) : 651 ml ; volume à la vitesse d'écoulement maximale : 183 ml ; vitesse d'écoulement maximale (Qmax) : 31,9 ml/s ; vitesse d'écoulement moyenne : 20,73 ml/s ; durée jusqu'à Qmax : 8,6 s ; durée de la miction : 45,2 s ; durée d'écoulement : 31,4 s.

Autres examens radiologiques

Urétrocystographie rétrograde et mictionnelle

Elle n'est utile qu'en cas d'antécédent chirurgical. Elle permet d'étudier la filière vésico-urétrale à la recherche d'un obstacle sur une BSU avec infundibulisation et ballonnisation au-dessus de la bandelette obstructive, ou après une colposuspension, notamment par fronde aponévrotique, avec parfois un retentissement sur la paroi vésicale qui est irrégulière voire avec une ébauche de diverticules et un résidu postmictionnel permanent. Si l'obstacle est important et ancien, une dilatation des cavités pyélocalicielles pourra exister, parfois de façon asymétrique.

Colpocystogramme

Il n'est d'aucune utilité dans l'incontinence urinaire standard. Il ne trouve son indication qu'en cas de prolapsus associé chez les patientes multi-opérées, ou lorsqu'il existe une discordance entre l'examen clinique et la plainte de la patiente concernant un prolapsus. Plus récemment ont été développées les techniques d'IRM dynamique, dans les mêmes indications, avec des faux négatifs liés à la position couchée des patientes pendant l'examen et aux variations des efforts de poussée. En revanche, l'IRM « standard » peut être utile en cas de suspicion d'infection sur une bandelette, à distance de sa pose.

Échographie vaginale

Seule ou couplée à des explorations manométriques, elle donne des informations sur la mesure de la longueur urétrale totale et de l'épaisseur maximale du sphincter, et sur les modifications morphologiques, notamment la contraction des muscles élévateurs lors d'un effort de retenue, induites par l'effort de retenue, de toux ou de poussée. Elle ne supplante pas l'examen physique, elle est opérateur dépendant. Elle a des limites, puisque la présence de la sonde intravaginale peut entraîner des modifications anatomiques, notamment en cas de prolapsus associé, et être responsable d'artefacts. Elle reste peu reproductive et n'a pas d'intérêt en dehors de protocoles cliniques ou en cas d'échec de chirurgie antérieure, chez les patientes ayant eu une BSU pour visualiser la position de celle-ci.

Bilan urodynamique

Le bilan urodynamique comporte la débitmétrie, la cystomanométrie et la profilométrie urétrale.

Débitmétrie

Cet examen consiste à faire uriner la patiente dans un débitmètre qui doit être étalonné à 50 ml/s pour la femme. Un minimum de 150 ml de volume est nécessaire pour que cette débitmétrie soit interprétable. Elle est complétée par la mesure échographique du résidu postmictionnel. La morphologie de la courbe normale est en cloche (Fig. 5). Elle mesure à la fois la contraction vésicale et la résistance urétrale. Les paramètres importants sont le débit maximal, le temps de miction et le volume mictionnel.

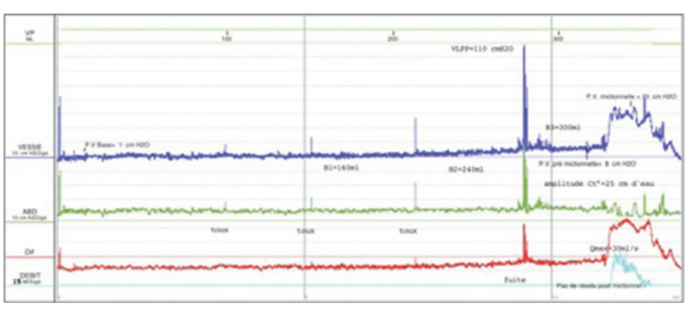


Figure 6. La cystomanométrie.

Cystomanométrie

La cystomanométrie consiste en l'enregistrement des pressions intravésicales, couplées à la pression abdominale. Le remplissage vésical se fait à l'eau qui doit être à température ambiante à un débit constant. La cystomanométrie donne des renseignements essentiels sur le fonctionnement vésical : la compliance, la contractilité et la capacité vésicale fonctionnelle sont étudiées, de même que la survenue et la progression des besoins (Fig. 6).

- Pendant la phase de remplissage, la pression vésicale reste constante, l'augmentation de pression de 10 cm d'eau pour 300 ml de capacité est la norme, il s'agit d'une compliance normale.
- Normalement, la vessie reste stable, c'est-à-dire sans aucune contraction involontaire jusqu'à un volume supérieur à 300 ml, la capacité vésicale fonctionnelle féminine étant aux alentours de 400 à 450 ml. L'HAV urodynamique a été définie par l'International Continence Society [3] par la présence de contractions détrusoriennes involontaires pendant la phase de remplissage, qui peuvent être spontanées ou provoquées. Il n'y a pas de limite en ce qui concerne l'amplitude de la contraction involontaire du détrusor, mais une interprétation correcte des ondes de très faible amplitude (amplitude de moins de 5 cm d'eau) dépend bien évidemment de la bonne qualité de l'enregistrement urodynamique.
- La contractilité vésicale est appréciée par la pression vésicale mictionnelle, c'est un bon reflet de sa puissance contractile, mais qui dépend également de la résistance urétrale.
- La courbe débit/pression est rarement effectuée en routine ; elle est pourtant un bon reflet de l'existence d'une obstruction.

Profilométrie urétrale

Technique.
On positionne un premier capteur dans la vessie, un second dans la pente ascendante du sphincter, où se situe la pression maximale. Des efforts de toux sont demandés à la patiente et deux à quatre mesures sont nécessaires.

Résultats.
Sont définies par cet examen la longueur fonctionnelle – distance séparant les points extrêmes où la pression urétrale dépasse la pression vésicale, qui est en moyenne de 31,3 ± 5,5 mm chez la femme – et la pression de clôture maximale, qui est l'élément essentiel, représentée par la différence entre la pression urétrale maximale et la pression vésicale (Fig. 7).

La pression urétrale maximale est un excellent indice de la qualité de la continence physiologique, c'est-à-dire celle qui maintient le col et l'urètre fermé pendant le remplissage. Elle n'est pas le seul élément puisqu'on peut être continent avec une pression urétrale effondrée. Le facteur essentiel est la pression de clôture urétrale. La mesure de celle-ci peut varier chez un même sujet au cours d'un même examen, ou lors d'examens rapprochés. L'orthostatisme fait souvent chuter la pression de clôture urétrale et permet de démasquer une insuffisance sphinctérienne qui n'apparaîtrait pas sur un chiffre statique en position couchée. De même, le test aux efforts de toux permet de voir si les mécanismes de fermeture urétrale sont corrects chez la femme ou s'il existe au contraire une chute de la pression de clôture, témoin d'une fatigabilité urétrale.

Interprétation des résultats.
Le concept de trouble de la transmission, qui était la suite logique de la théorie d'Enhörning, est abandonné.

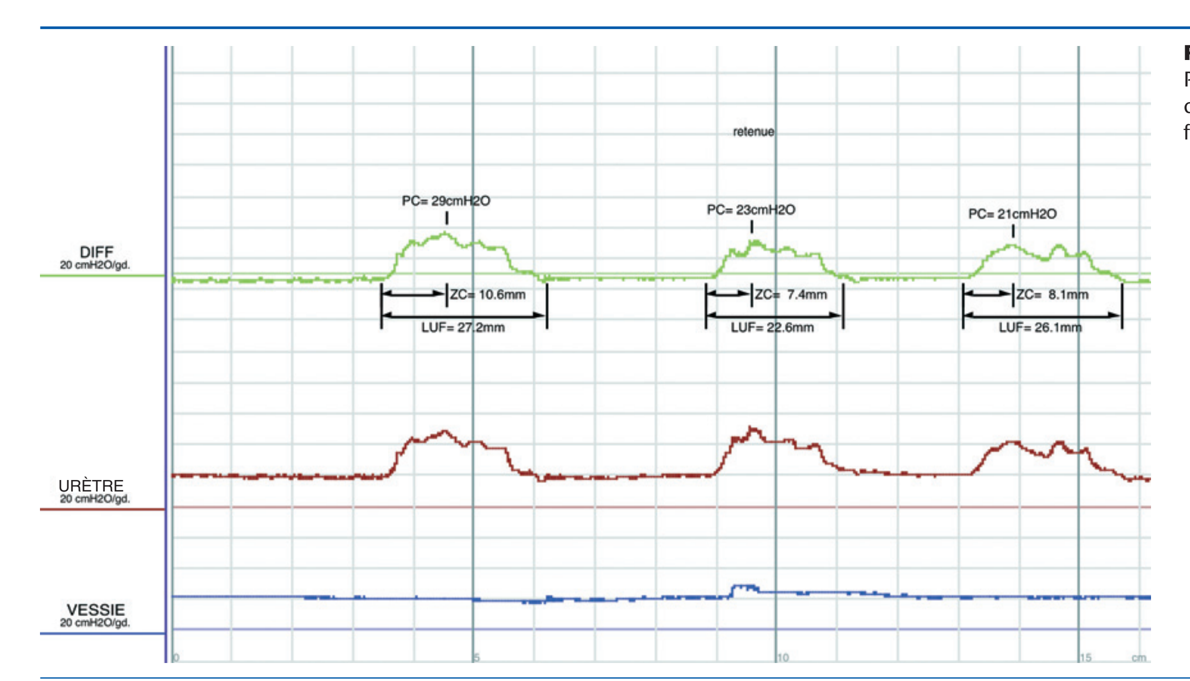


Figure 7. Profilométrie urétrale. PC : pression de clôture ; ZC : zone de clôture ; LUF : longueur urétrale fonctionnelle.

Il n'y a pas de corrélation stricte entre les données cliniques et urodynamiques. Une patiente présentant une HAV clinique peut avoir un détrusor stable au bilan urodynamique. Une hyperactivité détrusorienne n'est retrouvée que dans 58 % des cas de syndrome d'HAV avec incontinence par urgenturie [11].

Il existe une diminution de la pression urétrale maximale avec l'âge. Différents calculs de mesure existent. Le chiffre de 30 cm d'eau en deçà duquel on peut parler d'insuffisance sphinctérienne est communément admis, quel que soit l'âge de la patiente.

Au total, la pression de clôture urétrale a essentiellement une valeur pronostique et est retrouvée dans les causes d'échec du traitement chirurgical, à la fois dans les traitements anciens comme la colposuspension de type Burch et dans les bandelettes sous-urétrales.

L'insuffisance sphinctérienne ne peut pas être évaluée par la pression de clôture seule, un faisceau d'arguments est en faveur de celle-ci. L'examen clinique est important puisque souvent, il s'agit d'un urètre figé avec des manœuvres de soutènement négatives, avec apparition de fuites pour de faibles niveaux d'effort, par exemple à la poussée.

Indications du bilan urodynamique

L'examen urodynamique n'est pas utile pour le diagnostic d'une incontinence urinaire féminine qui demeure un diagnostic clinique.

Avant toute chirurgie d'une IUE pure, l'évaluation de la vidange vésicale par la mesure du débit maximal et du résidu postmictionnel est recommandée. Celui-ci est mesuré en échographie ou par sondage (lors du bilan urodynamique). En présence d'une IUE pure, sans autre symptôme clinique associé, un bilan urodynamique complet n'est pas obligatoire mais permet d'aider à établir un pronostic, par l'étude de la pression de clôture urétrale, et à informer la patiente sur son fonctionnement vésicosphinctérien : l'existence d'une hypocontractilité vésicale, d'une grande capacité vésicale étant à risque de rétention postopératoire.

Un examen urodynamique complet est par contre recommandé pour explorer une incontinence urinaire complexe ou compliquée, et ce principalement en cas [27] :

- d'antécédents de chirurgie de l'incontinence urinaire ;
- d'association de l'IUE à une urgenturie avec ou sans fuite ;
- d'incontinence urinaire sévère ;
- d'anomalies mictionnelles ;
- de test à la toux négatif ;
- de réduction de la capacité vésicale ;
- de suspicion d'obstruction ou d'hypocontractilité vésicale ;
- d'échec d'un traitement de première ligne.

Au total, le bilan urodynamique est donc recommandé dans l'incontinence urinaire mixte et par HAV prédominante. Son utilité fait encore débat dans l'IUE pure chez une patiente non opérée mais l'aspect médicolégal de cette chirurgie fonctionnelle fait penser que l'examen urodynamique avant l'indication opératoire est un élément important regardé par les experts. Au minimum la débitmétrie est essentielle, couplée à l'échographie postmictionnelle, notamment avant toute pose de BSU.

Électromyographie du sphincter urétral

L'enregistrement électromyographique de l'activité du sphincter n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de l'incontinence non neurologique de la femme.

Vidéo urodynamique

Cet examen permet de visualiser au mieux l'ouverture du col vésical et une fuite éventuelle au moment des efforts de toux avec des comparaisons au repos et à l'effort de miction. Elle n'apporte pas plus d'éléments en pratique courante qu'un examen clinique bien fait à vessie pleine.

Appréciation de la gravité de l'incontinence

Classifications

Il existe plusieurs classifications pour l'IUE. Seule, celle d'Ingelman-Sundberg, qui grade la sévérité de l'incontinence en fonction du type d'efforts qui la provoque, garde un intérêt clinique :

- grade I : toux, efforts importants ;
- grade II : activité courante, lever, marche et montée d'escalier ;
- grade III : incontinence permanente (plus ou moins en position couchée).

Les classifications radiologiques de type Mc Guire ou Blaivas ont un moindre intérêt en pratique clinique.

Évaluation clinique

- Le *pad test* évalue l'importance des fuites de façon objective, par le poids des garnitures.
- Les scores de symptômes permettent également d'avoir des critères objectifs.
- L'évaluation du retentissement de l'incontinence est faite par l'interrogatoire, elle est objectivable par les scores des différents questionnaires de qualité de vie.

La gêne engendrée par l'incontinence, bien au-delà de sa sévérité, est éminemment personnelle et variable d'une patiente à l'autre.

La plupart des femmes incontinentes estiment que leurs problèmes urinaires ont un impact sur leur qualité de vie, l'impact

variant selon le type d'incontinence : les femmes ayant une IUE présentent un retentissement significativement plus important sur leurs activités physiques que les femmes ayant des problèmes d'urgenturie, tandis que ces dernières souffrent d'un retentissement de leur incontinence dans toutes les autres composantes de la vie quotidienne (activités sociales, personnelles, ressenti émotionnel et sommeil) [28].

L'altération moindre de la qualité de vie des femmes souffrant d'une IUE pourrait s'expliquer par le fait qu'elles peuvent développer des stratégies pour limiter les inconvénients de leur incontinence urinaire (diminution du sport par exemple, port de tampons avant celui-ci), alors que la fuite par urgenturie peut survenir n'importe où, à n'importe quel moment.

L'impact psychologique de l'incontinence semble donc plus important chez les femmes souffrant d'IUU ou d'incontinence mixte.

Il existe une corrélation entre la qualité de vie et la sévérité des symptômes. Le facteur individuel de retentissement psychologique, socioprofessionnel et familial de l'incontinence reste cependant central ; il est à rechercher de façon primordiale par l'interrogatoire. Certaines femmes, qui sont obligées de se garnir de façon importante, sont peu gênées et ne vont consulter que lors d'une infection urinaire par exemple ; d'autres, dès la perte de quelques gouttes lors d'une activité sportive, vont consulter immédiatement.

■ Moyens palliatifs

- Les palliatifs absorbants (protections) se sont beaucoup améliorés ces dernières années tant en efficacité qu'en confort, mais il existe un problème de coût pour les patientes, puisqu'en France aucun n'est remboursé. Ils peuvent être pris en compte dans l'allocation pour l'autonomie (APA) chez les personnes âgées. Ils ne peuvent se concevoir que de façon très ponctuelle en attendant l'efficacité d'un traitement curatif ou plus durablement si aucune autre prise en charge n'est envisageable, notamment chez le sujet âgé, institutionnalisé et en incapacité physique et/ou mentale importante. Il faut choisir le modèle adapté à l'importance des fuites et à la conformation de la patiente.
- L'utilisation de pessaire peut être proposée, en particulier lorsqu'il existe un prolapsus associé (pessaire de forme spéciale, avec un « bouton » plat de soutien sous l'urètre : *pessaire dish*). Certains, notamment ceux en forme de cube, peuvent être utilisés lorsque les fuites sont très occasionnelles (pose par la femme au moment des activités sportives) ou chez les femmes ne pouvant bénéficier d'aucun autre traitement.
- Enfin, l'utilisation d'un tampon périodique mis ponctuellement avant une activité sportive génératrice de fuites à l'effort est parfois suffisante pour la femme.

■ Moyens thérapeutiques

Rééducation périnéale

Principes d'action

La rééducation périnéale comprend différentes techniques :
- les thérapies cognitivocomportementales, dont le but est de modifier les comportements inadaptés et d'obtenir une meilleure inhibition corticale sur la perception du besoin ;
- l'électrostimulation périnéale qui renforce les élévateurs et qui, à faible intensité, réactive le réflexe périnéo détrusorien inhibiteur ;
- les exercices de contraction volontaire périnéale, par travail manuel et/ou par biofeedback, qui permettent le verrouillage périnéal à l'effort et ont également une action sur la voie afférente du réflexe mictionnel en l'inhibant.

Le calendrier mictionnel est essentiel pour l'appréciation des progrès dans l'incontinence par urgenturie.

Modalités

Évaluation initiale du tonus périnéal

Elle commence par une évaluation musculaire grâce au *testing* périnéal. Il consiste à évaluer la tonicité et la fatigabilité des deux élévateurs de l'anus par l'intermédiaire de deux doigts vaginaux mis en crochet à leur contact, à la face postérieure du vagin.

Le *testing* est gradué de 0 à 5 :
- 0/5 : absence de contraction ;
- 1/5 : contraction très faible, difficilement perçue sous le doigt ;
- 2/5 : contraction faible, perçue sans aucun doute ;
- 3/5 : contraction bien perçue, insuffisante pour vaincre une opposition modérée ;
- 4/5 : bonne contraction, vaincue par une opposition peu intense ;
- 5/5 : contraction maximale contre résistance.

On détecte également les inversions de commande périnéale, la patiente ayant tendance à exercer une poussée abdominale au lieu de contracter les muscles élévateurs. Celle-ci est importante à connaître, notamment avant une chirurgie de soutènement par BSU : la dysurie ou la rétention postopératoire pourrait dans ce cas être due à un mauvais relâchement périnéal.

Éducation anatomique

L'information verbale et/ou à l'aide de schémas anatomiques est utile car beaucoup de femmes ne connaissent pas leur périnée, de 30 à 40 % selon les études.

Renforcement du périnée

Travail manuel.
Il consiste à faire travailler les muscles du plancher pelvien contre la résistance de deux doigts mis en contact des deux élévateurs de l'anus à la face postérieure du vagin. Cette technique n'a fait l'objet que de peu de publications avec groupe contrôle. Elle est souhaitable en cas de commande inversée ou de *testing* périnéal initial très bas.

Biofeeback.
Cette technique utilise la perception de la patiente de la contraction de ses muscles périnéaux grâce à une sonde vaginale, par l'intermédiaire d'un signal le plus souvent visuel, rarement sonore. Il permet une information rapide sur le travail de la patiente et sur sa progression. Il est efficace si la patiente a déjà une bonne conscience de son périnée, sinon la contraction des adducteurs de cuisse, des fesses ou des abdominaux, en cas de commande inversée, risquerait de donner un « faux » bon signal [29].

Électrostimulation.
Elle permet un travail de prise de conscience de la contraction périnéale. La contraction est induite par une stimulation réalisée par une sonde endovaginale.

La fréquence optimale pour obtenir une bonne réponse musculaire est entre 20 et 50 Hz. Cela permet une stimulation simultanée des fibres lentes et rapides. La patiente devra intégrer cette contraction, puis la renforcer. Le temps de repos entre chaque stimulation doit être le double du temps de travail. Dans l'HAV prédominante, des fréquences plus basses sont préconisées (10 Hz).

Il faut être prudent dans l'utilisation des courants chaque fois qu'il existe une dénervation récente, notamment dans les neuropathies d'étirement après des accouchements dystociques, car certains courants ont un effet aggravant sur les dénervations récentes.

Autres techniques.
Des exercices posturaux, associés à la respiration (apnée expiratoire et ouverture thoracique), qui sollicitent conjointement les abdominaux, mais aussi la musculature périnéale et rachidienne dans un mode de travail statique, ont été développés ces dernières années. Ce travail de la sangle abdominale doit être réalisé grâce à des exercices adaptés, ne devant pas provoquer de poussées néfastes sur le périnée, enseignés par le kinésithérapeute.

Indications

Dans l'incontinence urinaire d'effort

Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) [30], la rééducation périnéale doit être proposée en première

intention chez une patiente motivée, sans troubles cognitifs et valide, quels que soient l'âge, la parité et les antécédents chirurgicaux, sauf en cas d'IUE majeure très invalidante qui peut bénéficier d'emblée d'un traitement chirurgical.

L'utilisation de plusieurs techniques rééducatives semble plus efficace que la pratique d'une seule (grade B pour la rééducation périnéosphinctérienne manuelle, grade C pour le biofeedback ou l'électrostimulation) [31]. La motivation du rééducateur est très importante pour que la patiente se sente en confiance et soit également motivée : beaucoup de jeunes femmes « pressées » souhaitent souvent des solutions radicales à leur incontinence, extérieures à elles, sans aucune implication active de leur part... Or, dans le domaine de la prise en charge de l'incontinence, la participation active de la patiente est indispensable à celle-ci.

Une prescription de 10 à 15 séances doit suffire pour évaluer les possibilités d'amélioration de l'incontinence. On prolonge les séances si la patiente a l'impression de progresser.

Quelques séances à distance des premières sont parfois nécessaires pour vérifier les acquisitions et redonner une nouvelle « impulsion » à la patiente dans son travail personnel. Des auto-exercices à domicile sont également utiles.

En revanche, il est impossible de substituer le travail du thérapeute à de l'électrostimulation à domicile. En l'absence d'efficacité démontrée à ce jour, les sondes d'électrostimulation à domicile ne peuvent être recommandées.

En l'absence de disparition ou d'amélioration après une rééducation bien conduite, il est recommandé d'envisager les possibilités d'un traitement chirurgical.

Un traitement pharmacologique par anticholinergiques n'est pas indiqué dans l'IUE sans urgenturie associée.

Dans l'incontinence urinaire par urgenturie

Les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel), la rééducation périnéosphinctérienne et une électrostimulation adaptée sont recommandés (grade C) en première intention chez une patiente motivée, sans troubles cognitifs, et valide.

Prise en charge éducative ou comportementale. Elle est à la base de la prise en charge de l'HAV.

- Modifications des mauvaises habitudes de boisson : après l'étude du calendrier mictionnel avec évaluation du nombre de mictions, mais aussi du volume de chaque miction, rapportés à l'ingestion hydrique, on demande à la patiente, en cas d'anomalie décelée, de gérer sa diurèse, de limiter le thé et le café qui augmentent l'urgenturie.
- Reprogrammation mictionnelle : beaucoup de patientes présentent des troubles mictionnels à composante comportementale. Il s'agit de mictions urgentes et/ou de fuites urinaires par urgenturie qui se déclenchent dans des situations particulières (par exemple en arrivant chez soi). Ces troubles sont liés à des réactions de type phobique (peur de perdre ses urines, pollakiurie de précaution) ou anxieux (précipitation aux toilettes et oubli de toute retenue) ou à des habitudes anciennes.

L'objectif de la reprogrammation mictionnelle est d'éduquer la patiente pour qu'elle comprenne la fonction normale de sa vessie et puisse augmenter l'intervalle entre deux mictions et le volume uriné jusqu'à obtenir si possible un intervalle de deux ou trois heures entre deux mictions et un rétablissement de la continence.

- Traitement de la constipation : il faut aider la patiente à gérer une éventuelle constipation, qui est un facteur irritatif supplémentaire.

Rééducation périnéosphinctérienne par biofeedback. Elle utilise le réflexe périnéo détrusorien inhibiteur. Par l'intermédiaire de ce réflexe, grâce à la contraction du sphincter strié, les contractions vésicales vont être inhibées, l'intensité du besoin urgent sera diminuée et la femme pourra différer le moment d'aller aux toilettes : la patiente apprendra à repérer le moment où démarre le besoin urgent, pour immédiatement mettre en route une contraction périnéale qui va inhiber le besoin urgent.

Électrostimulation. La stimulation périnéale va entraîner par voie réflexe une inhibition des contractions vésicales. Pour cela, il faut utiliser des stimulations spécifiques à basse fréquence (10 Hz). Celle-ci va également renforcer le nombre de fibres musculaires lisses de type lent. En principe, pour que l'effet se maintienne, il faut réaliser régulièrement cette stimulation.

Son efficacité impose l'intégrité du système nerveux périphérique et médullaire (centre sacré).

Dans le même principe, on peut citer le *tibial electrostimulation nerve system* (TENS) qui, par l'intermédiaire de la stimulation du nerf tibial postérieur par électrode externe, va moduler l'activité vésicale. Le principe est le parasitage par l'électrostimulation des informations nociceptives qui transitent dans la moelle sacrée et viennent perturber la fonction vésicale. On agit ici par l'intermédiaire du nerf tibial postérieur dont l'émergence métamérique est à proximité du centre sacré mictionnel. Cette technique a l'avantage de se faire à domicile de façon quotidienne ou trihebdomadaire avec des séances de 20 minutes. Elle semble efficace, sur des petites séries, chez un tiers à la moitié des patientes [32].

L'importance du travail personnel est au premier plan pour l'efficacité de la rééducation et la pérennité des bons résultats dans le temps.

Comme toute prise en charge rééducative, si les conseils du rééducateur ne s'accompagnent pas d'une prise en charge personnelle sur le long terme, le résultat sera très transitoire.

L'absence de motivation des patientes est souvent un facteur d'échec ou de récidive précoce des fuites.

Sans amélioration, malgré une rééducation bien conduite, d'autres traitements (anticholinergiques) doivent être proposés. Ils peuvent d'ailleurs être d'emblée associés à la rééducation, le temps que celle-ci commence à être efficace.

> **“ *Point important***
>
> - Dans l'hyperactivité vésicale, la prise en charge éducative et comportementale est très importante, fondée surtout sur la tenue d'un calendrier mictionnel.
> - Il est important de traiter les épines irritatives supplémentaires, en particulier la constipation.

Dans l'incontinence urinaire mixte

La même prise en charge, comportementale et rééducative par biofeedback et électrostimulation spécifique à basse fréquence, associée au renforcement des muscles élévateurs préconisés dans l'IUE avec apprentissage du « verrouillage » du périnée aux efforts brusques est préconisée.

Résultats

Ils sont difficiles à analyser dans la littérature du fait de l'hétérogénéité de la population, des différentes techniques rééducatives et des critères d'évaluation. Globalement, l'amélioration de l'incontinence serait aux alentours de 50 % des cas avec une dégradation des résultats dans le temps [33], ce qui impose des séances d'entretien pour maintenir l'amélioration.

La prise en charge comportementale est très importante dans l'HAV avec une diminution des fuites dans 81 % des cas contre 40 % dans une étude avec groupe contrôle [34].

Conseils hygiénodiététiques

- Ils sont requis, notamment en cas de comorbidités associées. Ainsi, l'équilibration d'un diabète, le sevrage tabagique chez une bronchitique chronique sont des éléments de prise en charge importants.
- Quel que soit le type de l'incontinence, il est recommandé d'informer la patiente du rôle potentiellement aggravant sur l'incontinence urinaire et les troubles mictionnels de certaines médications (des plantes par exemple) pris sans ordonnance, et de l'aider à identifier les facteurs hygiénodiététiques qui

peuvent majorer son incontinence (apports liquidiens excessifs, consommation de boissons alcoolisées ou contenant de la caféine, etc.). La tenue d'un calendrier mictionnel peut aider ces mesures éducatives (répartition des boissons dans la journée).
- L'adaptation des horaires de prise des médicaments diurétiques peut diminuer une nycturie.
- La réduction de la surcharge pondérale est également recommandée. La perte de poids chez les obèses peut diminuer jusqu'à 70 % le nombre de fuites à l'effort et sur urgenturie [24].
- Il faut prévenir la constipation.

Traitements hormonaux

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ont été remis en question ces dernières années. S'il est recommandé actuellement, en l'absence de contre-indication gynécologique, en cas d'atrophie vaginale post-ménopausique [35], le traitement estrogénique local a une efficacité dans l'incontinence urinaire qu'il est difficile d'évaluer de façon précise dans les études disponibles [36]. Aussi bien l'IUE, pour laquelle une rééducation ou une chirurgie est prévue, que l'incontinence par urgenturie peuvent bénéficier de ce traitement. L'association anticholinergique–traitement hormonal local semble donner de meilleurs résultats que les anticholinergiques seuls [37].

Un passage systémique existe, mais il semble très faible, surtout en application purement introïtale. À distance d'un cancer du sein traité et considéré comme guéri, l'avis du cancérologue sera demandé avant prescription.

L'administration en ovule ou en applicateur vaginal interne se fait initialement deux ou trois fois par semaine. Un traitement d'entretien, par une petite quantité de crème uniquement à l'entrée du vagin permet de conserver l'amélioration acquise initialement. Les ovules ont souvent une moins bonne observance que les crèmes.

Traitement pharmacologique per os

Dans l'incontinence par urgenturie

Anticholinergiques

Mode d'action et molécules.
Les anticholinergiques ont une action directe sur les récepteurs muscariniques de la cellule musculaire lisse détrusorienne, mais ils agissent également sur le système nerveux central. Ils améliorent la capacité vésicale, diminuent la fréquence mictionnelle et l'urgenturie.

Il existe un spectre d'affinité spécifique pour chaque sous-type de récepteurs muscariniques, avec une dizaine de molécules (oxybutynine, toltérodine, fésotérodine, solifénacine, darifénacine, chlorure de trospium, etc.), dont certaines, notamment celles à libération prolongée, ne sont actuellement pas disponibles en France ou ne sont pas remboursées par l'assurance maladie. De nombreuses études ont montré leur efficacité dans le traitement de l'HAV sans que la supériorité d'un produit par rapport aux autres soit possible à définir [38]. À noter que pour une bonne absorption et, donc, une meilleure efficacité le chlorure de trospium doit se prendre à jeun, avant les repas (Tableau 1).

En pratique, on fait souvent la sélection par la tolérance.

Indications.
Les anticholinergiques sont proposés dans l'incontinence par urgenturie ou mixte à prédominance par urgenturie en première intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation.

Effets secondaires.
Ils sont nombreux mais le plus souvent modérés, dominés par la sécheresse cutanéomuqueuse (29,6 %) [39] et la constipation et n'imposant pas l'arrêt du traitement, mais posent un réel problème d'observance. Ainsi, chez un grand nombre de patientes, ces effets secondaires sont à l'origine de l'abandon de ces traitements. La méta-analyse de Chapple [39], ayant comparé les différents anticholinergiques, a rapporté que l'oxybutynine avait le taux d'arrêt de traitement pour effets secondaires le plus élevé.

Tableau 1.
Traitement pharmacologique per os de l'hyperactivité vésicale.

Oxybutinine (Ditropan®, Driptane®)	Dose initiale : 2,5 mg 3 fois par jour Dose habituelle : 5 mg 2 ou 3 fois par jour Dose maximale : 5 mg 4 fois par jour	Chez le sujet âgé, la dose initiale est de 2,5 mg 2 fois par jour, et une dose de 10 mg en 2 prises est généralement suffisante Biodisponibilité très réduite (6,2 % en moyenne) Principaux effets secondaires : sécheresse buccale, constipation
Chlorure de trospium (Ceris®)	20 mg 2 fois par jour (sauf en cas d'insuffisance rénale sévère) À jeun	Pas de passage dans le SNC chez l'animal Biodisponibilité très réduite (9,6 % en moyenne) Principaux effets secondaires : sécheresse buccale, dyspepsie, constipation
Flavoxate (Urispas®)	200 mg 3 fois par jour	Le mode d'action, mal connu, relève notamment de l'inhibition de la phosphodiestérase Principaux effets secondaires : constipation, sécheresse buccale
Solifénacine (Vésicare®)	10 mg/jour 5 mg en cas d'insuffisance rénale	Pas de passage dans le SNC chez l'animal Principaux effets secondaires : sécheresse buccale, constipation

SNC : système nerveux central.

Précautions d'emploi.
Les anticholinergiques sont prescrits après élimination d'un résidu postmictionnel par échographie. Leur principale contre-indication est l'existence d'un glaucome à angle fermé. En cas de doute, l'avis de l'opthalmologiste est indispensable avant prescription. Il doit figurer dans le dossier. En dehors du glaucome à angle fermé, les contre-indications classiques de cette famille thérapeutique doivent être respectées : risque de rétention urinaire, myasthénie, atonie intestinale, arythmie, syndrome sec.

Le chlorure de trospium (Ceris®) et la solifénacine (Vésicare®) ont l'avantage de ne pas passer la barrière hématoencéphalique, donnée importante chez le sujet âgé, souvent déjà polymédicamenté [40], contrairement à l'oxybutinine, qui doit donc être évitée dans cette population.

Il est habituel de proposer un traitement à dose progressivement croissante pour tenter de minimiser les effets indésirables en cherchant la dose minimale efficace qui sera ensuite maintenue [41]. L'utilisation de substituts salivaires (comme le Sulfarlem S25®) ou de brumisateurs d'eau peut aider à améliorer l'hyposialie gênante. Des conseils pour éviter la constipation seront donnés.

Efficacité.
Leur efficacité maximale s'installe après quelques semaines de traitement. On peut dans certains cas proposer une utilisation « à la demande » (avant un spectacle par exemple). Il n'y a pas d'études sur ce mode d'administration.

En cas d'inefficacité d'une première molécule, on peut soit changer de molécule, soit (si la tolérance le permet) associer deux anticholinergiques, ces modalités augmentent les chances de succès.

Autres traitements per os

- Le flavoxate (Urispas®), antispasmodique musculotrope, sans effet anticholinergique aux doses thérapeutiques, est souvent

assimilé à cette classe thérapeutique et peut être utilisé en cas de troubles modérés ou d'intolérance aux anticholinergiques. Son efficacité semble comparable [42].

- Le mirabegron est un agoniste des récepteurs β3 adrénergiques au niveau vésical. Il est en cours d'évaluation en France. Les premiers résultats semblent montrer une efficacité comparable sur l'HAV à celle des anticholinergiques, avec des effets secondaires moindres. Il a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis dans l'HAV [43].
- La desmopressine (Minirin®) réduit le nombre de mictions nocturnes (nycturie) et de fuites sur urgenturie nocturne, par son action antidiurétique. Son administration peut se faire par voie orale ou nasale. Son utilisation est bien connue chez l'enfant dans l'énurésie. Le principal effet secondaire est l'hyponatrémie, à l'origine de céphalées, de nausées, de vomissements, de malaises, voire de décès. Son utilisation nécessite donc une surveillance sanguine régulière, surtout au début du traitement. Cette hyponatrémie survient dans 7,6 % des cas, sa fréquence augmentant avec l'âge, l'existence de maladies cardiaques et de grands volumes de diurèse sur 24 heures [44]. Pour ces raisons, ce médicament n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au-delà de 65 ans.

Dans l'incontinence urinaire d'effort

Traitements adrénergiques

La présence de récepteurs adrénergiques dans l'urètre est à l'origine du développement de l'utilisation de substances adrénergiques (essentiellement α) dans l'IUE. Les études ont rapporté une efficacité très discrètement supérieure à celle du placebo concernant le nombre de garnitures et d'épisodes d'incontinence avec des effets secondaires fréquents (25 %) [45]. Ils sont parfois graves (risque d'hémorragie cérébrale). En France, aucune de ces molécules n'a actuellement l'AMM dans cette indication.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

La duloxetine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine connue pour ses propriétés antidépressives. Une efficacité sur l'IUE a été rapportée dans certaines études, surtout en association à la rééducation [46]. Du fait de l'importance de ses effets secondaires : nausées, parfois importantes concernant 15 % des patientes, à l'origine de l'arrêt du traitement, insomnie, malaise et surtout du fait qu'il s'agit d'un traitement antidépresseur avec un manque de preuve de son efficacité dans l'IUE [47] ; elle n'a pas actuellement l'AMM dans cette indication.

Aucun traitement médicamenteux per os n'est actuellement disponible en France dans l'IUE féminine.

Traitement chirurgical de l'incontinence urinaire d'effort

La rééducation périnéosphinctérienne est recommandée en première intention dans l'IUE.

En l'absence d'amélioration après une rééducation bien conduite (de 15 à 20 séances) et chez une patiente demandeuse d'une solution thérapeutique du fait de sa gêne persistante, l'indication d'un traitement chirurgical doit être recherchée.

Incontinence urinaire d'effort par hypermobilité cervico-urétrale

Le but du traitement chirurgical est de corriger le défaut de soutien de l'urètre et du col de la vessie à l'effort.

Le traitement de référence est actuellement représenté par les BSU, technique dite mini-invasive dont le concept repose sur les théories anatomique du hamac sous-urétrovésical de Delancey et physiopathologique de la restauration de ce support par un soutien sous-urétral « sans tension » développé par Ulmsten et Petros [48, 49].

Colposuspensions, frondes sous-cervicales

Les indications au soutènement du col vésical par bandelette aponévrotique sont devenues exceptionnelles (dans des cas particuliers, notamment neurologiques) [50] du fait de leur morbidité et les indications de colposuspensions directes à ciel ouvert (intervention de Burch essentiellement) (Fig. 8) sont maintenant limitées aux contre-indications des BSU : anomalies de la trophicité vaginale (antécédent de curiethérapie, séquelles locorégionales de complications infectieuses), antécédent d'intervention réparatrice de l'urètre (diverticule sous-urétral, fistule urétrovaginale, ablation de BSU intramurale ou transurétrale, etc.), d'autant que les bons résultats initiaux des

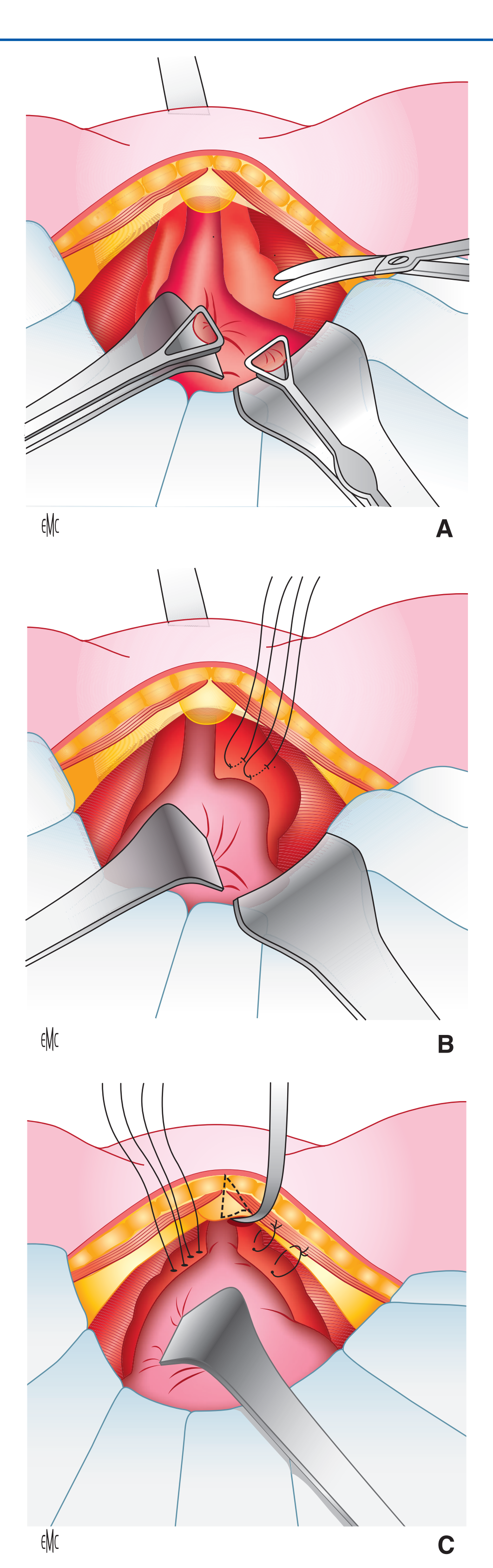


Figure 8. Colposuspension selon Burch (A à C).

colposuspensions directes (de 85 à 90 % de guérison) se dégradent dans le temps, 70 % des patientes guéries initialement restant sèches à cinq ans [51].

Les colposuspensions à l'aiguille, du fait de leur taux important d'échec, sont abandonnées.

Quant aux colposuspensions laparoscopiques, leur taux de succès à court terme semble équivalent à celui du Burch traditionnel, mais il n'y a pas de résultats publiés sur le suivi à long terme [51].

Bandelettes sous-urétrales

Cette technique a été mise au point en 1995 en Suède par Ulmsten, sous l'appellation de *tension-free vaginal tape* (TVT). La bandelette, placée par voie vaginale sous le tiers moyen de l'urètre, restaure les moyens de soutien de celui-ci, en le fermant lors des efforts. Elle n'est pas fixée (*tension-free*) et tient par frottement aux tissus environnants.

Concernant le matériau implanté.
Le polypropylène monofilament tricoté est recommandé de façon exclusive pour les BSU synthétiques. Le polypropylène projeté thermocollé responsable d'un taux d'érosion vaginale élevé et de cellulites périnéales a été retiré du commerce (Uratape™, Obtape™). Le marquage « norme française » (NF) est le garant de la réalisation d'études précliniques et cliniques avant commercialisation (norme Afnor [Agence française de normalisation]).

Concernant le choix de la voie d'abord.
Plusieurs voies d'abord existent pour ce même concept de BSU *tension-free* : la voie rétropubienne, dite TVT, décrite initialement par Ulmsten [48], la voie transobturatrice (TOT) de dehors en dedans, découverte par Delorme en 2001 [52], dans laquelle l'ancillaire de pose va de l'extérieur du trou obturateur vers la région sous-urétrale, et la voie TOT dite *in-out*, développée par de Leval en 2003 [53], où l'ancillaire part de la région para-urétrale pour traverser le trou obturateur en direction de l'extérieur (Fig. 9).

Voie rétropubienne. Des complications graves, bien qu'exceptionnelles, ont été décrites avec la voie rétropubienne. Elles sont favorisées par des antécédents chirurgicaux pelviens. Il s'agit de plaies des vaisseaux (épigastriques, iliaques externes ou fémoraux), en cas d'installation trop fléchie des cuisses sur l'abdomen au moment de l'intervention, et de plaies intestinales. Les plaies vésicales sont la principale complication peropératoire des BSU rétropubiennes (de 2 à 23 % selon les séries). Diagnostiquées par la cystoscopie systématique, plus facilement avec un optique 70, elles nécessitent un nouveau passage en bonne position, extravésicale et sont le plus souvent sans conséquence.

Voies transobturatrices.

- La voie TOT de dehors en dedans : elle nécessite une dissection vaginale plus importante que la voie de dedans en dehors. Son point d'entrée à la partie inféro-interne du trou obturateur évite toute atteinte du pédicule pudendal, situé en haut et en dehors [54] (Fig. 10). Le risque d'atteinte vésicale est possible si l'on n'horizontalise pas le tunnéliseur dès que l'aponévrose obturatrice est passée. Ce risque est majoré en cas de cystocèle latérale, mais reste très rare dans les séries publiées (0–0,8 %), probablement sous-évalué du fait de l'absence d'endoscopie systématique peropératoire. La plaie urétrale est très rare (0–2,5 %). Le risque le plus important est la plaie vaginale, fréquente lorsqu'il existe des culs-de-sac vaginaux s'étendant très en avant, retrouvée jusque dans 10,8 % des cas [55].
- La voie TOT de dedans en dehors : dans cette voie, les travaux anatomiques ont montré que la bandelette était plus proche du pédicule vasculaire pudendal externe inférieur et de la branche postérieure du nerf obturateur que dans la voie décrite par Delorme. Le taux de complications peropératoires est de 2,2 % dans les premières études (perforation vaginale 1,3 %, plaie urétrale 0,1 %, saignement 0,1 %) [56].

Après l'intervention, des douleurs inguinales et à la face interne des cuisses ont été décrites, de façon plus fréquente dans la voie *in-out*, où un taux allant jusqu'à 16 % des cas a été rapporté, que dans la voie de dehors en dedans [57], ainsi que des neuropathies traumatiques. Le passage à travers l'insertion pelvienne du moyen adducteur peut être responsable de douleurs chroniques. Il serait donc pourvoyeur d'exacerbation douloureuse chez les patientes atteints de douleurs myofasciales. La voie TOT est déconseillée chez les patientes sujettes aux douleurs myofasciales.

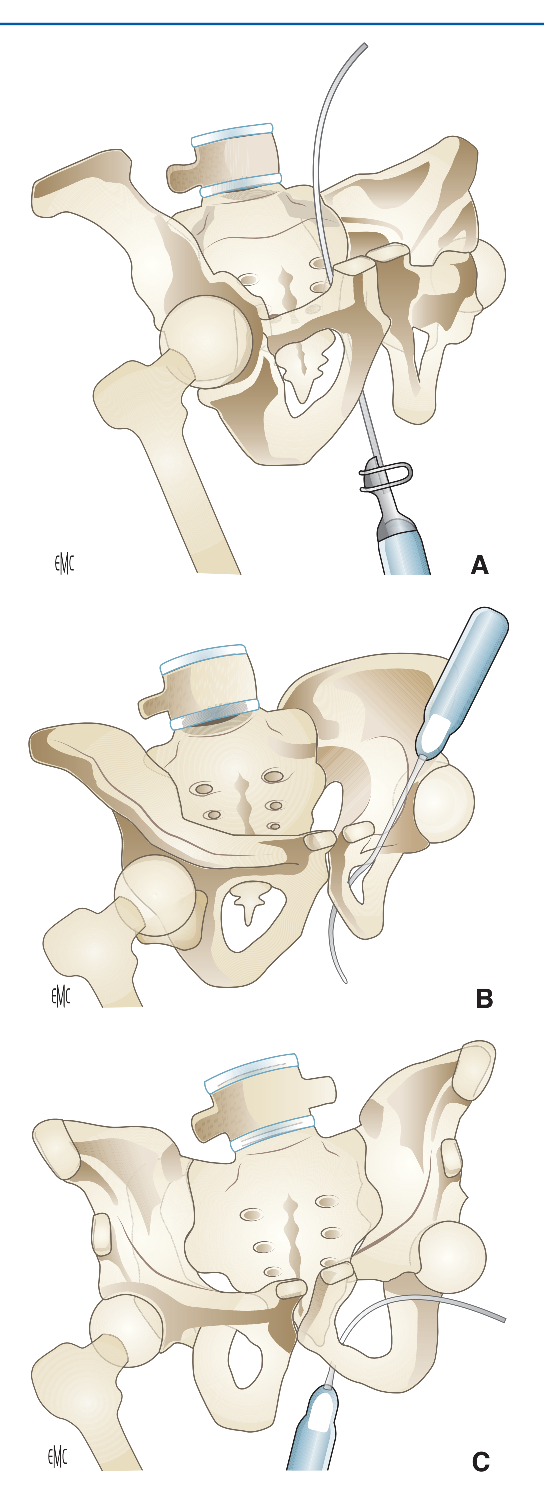


Figure 9. Voies d'abord des bandelettes sous-urétrales.
A. Voie rétropubienne dite *tension-free vaginal tape* (TVT), de bas en haut.
B. Voie transobturatrice du dehors en dedans (TOT).
C. Voie transobturatrice du dedans en dehors dite *tension-free vaginal tape obturator* (TVT-O).

Un autre des inconvénients possibles de cette voie est la possibilité d'un effet « corde » vaginale latérale, le long du passage des bras de la prothèse qui pourrait être gênant secondairement lors des rapports sexuels si l'on ne respecte pas parfaitement une dissection au-dessus des culs-de-sac latéraux vaginaux, plus haut que la partie inférieure de l'urètre.

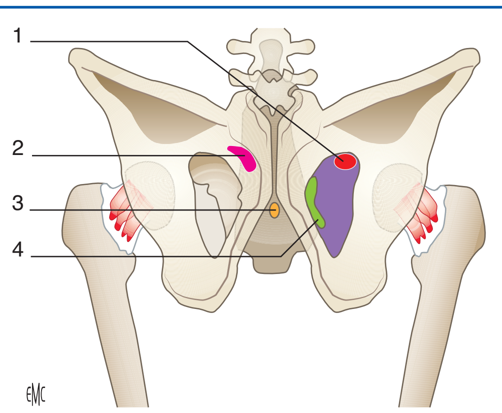


Figure 10. Voies transobturatrices. 1. Canal obturateur (où passe le paquet neurovasculaire) ; 2. insertion du long adducteur ; 3. urètre ; 4. zone de pénétration sûre de l'aiguille.

Concernant le type d'anesthésie.
La pose de BSU peut être réalisée sous anesthésie locorégionale ou générale, très rarement sous anesthésie locale. Le test peropératoire à la toux ne permet pas d'améliorer les résultats de l'intervention : il n'est pas recommandé car il est imprécis et potentiellement à risque d'hypercorrection et de dysurie postopératoire.

Dysurie postopératoire.
Le taux de dysurie postopératoire est plus important dans la voie rétropubienne [57].

En cas de rétention postopératoire, la débitmétrie préopératoire et le fonctionnement vésical, apprécié par le bilan urodynamique, sont des éléments importants pour la conduite à tenir. Si la capacité vésicale était importante avec un certain degré d'hypercompliance et que la rétention n'est pas complète, la sagesse sera d'attendre quelques jours avec des autosondages plutôt que d'aller « détendre » la bandelette immédiatement.

Douleurs chroniques.
Dans certains cas, une réaction inflammatoire chronique serait responsable de douleurs « prothétiques ». Ces douleurs, dans les cas extrêmes, peuvent conduire à l'ablation de la prothèse [58].

Urgenturie de novo ou aggravation d'une urgenturie préexistante.
Elle concerne de 5 à 33 % des patientes (15,4 % en moyenne). Il semble que la voie rétropubienne soit plus souvent en cause (29 % pour le TVT versus 8 % pour le TOT) [59].

Les mécanismes peuvent être :
- une épine irritative locale (infection urinaire, érosion urétrale ou vésicale) ;
- une obstruction (bandelette serrée, prolapsus sous-estimé) ;
- une béance cervico-urétrale en amont.

Au-delà de cinq ans, il peut apparaître une dégradation des résultats fonctionnels essentiellement par la réapparition ou l'aggravation d'une urgenturie [60].

Résultats.
Voie rétropubienne. Le taux de guérison de l'incontinence selon les séries varie de 76 à 92 % avec un recul d'un an. À cinq ans, les résultats sont superposables aux résultats à court terme. Aucune dégradation des résultats n'a été rapportée à 11 ans dans la série suédoise initiale, ni dans une étude récente à dix ans [61, 62].

Voies transobturatrices. Les voies TOT de dehors en dedans et de dedans en dehors ont des taux de guérison similaires [63]. Les taux de patientes guéries s'échelonnent entre 80 et 97,3 % avec un recul d'un an. Aucune dégradation des résultats à trois ans [64] et à cinq ans [60] n'a été rapportée, sauf dans une étude randomisée TVT-O versus TOT de dehors en dedans, avec un taux de succès à trois ans de 73 %, mais avec un nombre de perdues de vue important (30 %) [65].

Dans les études ayant porté sur des populations globales, le taux de guérison objective des voies TOT et rétropubienne ne peut être évalué de façon comparative clairement, à cause de critères d'évaluation imprécis et variables d'une étude à l'autre. Du fait de leur caractère relativement récent, le recul à très long terme des bandelettes TOT, contrairement au TVT rétropubien, n'est pas encore disponible.

Dans une revue récente de la Cochrane Database, toutes populations confondues, le taux de guérison du TVT était de 88 %, celui du TOT de 84 % [66]. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la morbidité, ni sur la qualité de vie dans ces deux voies d'abord [66]. Les plaies de vessie et les hématomes sont plus fréquents dans la voie rétropubienne, les difficultés mictionnelles plus rares dans les voies TOT, mais de façon non significative, alors que les douleurs à la racine de la cuisse et les plaies vaginales sont plus fréquentes que dans la voie rétropubienne [67].

À distance de la pose d'une BSU qui avait permis la guérison totale de l'IUE, la réapparition de fuites urinaires d'effort est souvent en rapport avec l'apparition d'une insuffisance sphinctérienne, liée au vieillissement.

Cas particuliers.
- En cas d'insuffisance sphinctérienne, plus que la valeur sphinctérienne dont l'évaluation urodynamique est sujette à caution, c'est la mobilité urétrale qui doit être prise en considération. La négativité des manœuvres de soutènement de l'urètre moyen est un élément pronostique de l'échec de la pose de BSU [68]. En cas d'insuffisance sphinctérienne avec test de soutènement positif, les taux de guérison du TVT rétropubien sont aux alentours de 75 % [69, 70]. Les données récentes de la littérature sont actuellement en faveur d'un taux de succès significativement supérieur dans la voie rétropubienne par rapport aux voies TOT en cas d'insuffisance sphinctérienne, clinique (fuites à la marche) et urodynamique [71]. Dans une large étude prospective randomisée, le risque ratio d'échec entraînant la nécessité d'une chirurgie itérative était 2,6 fois supérieur dans le groupe TOT par rapport au bras TVT chez des patientes ayant une pression de clôture urétrale inférieure à 20 cmH_2O [72]. Les résultats du TVT dans cette population se maintiennent à trois ans de suivi [73].
- Dans l'incontinence urinaire mixte, l'implantation d'une BSU dans l'incontinence urinaire mixte avec une composante d'effort prédominante sans hyperactivité détrusorienne au bilan urodynamique conduit à des résultats proches de l'IUE pure [74]. En revanche, l'incontinence urinaire mixte avec urgenturie prédominante et/ou la présence de contractions détrusoriennes sur la cystomanométrie réduisent les taux de succès de la BSU [75]. Une évaluation rigoureuse de l'équilibre vésicosphinctérien par un bilan urodynamique et une information complète de la patiente sur les résultats et risques possibles de la pose d'une BSU pour traiter son incontinence urinaire mixte sont indispensables : si la pose de la BSU traite efficacement l'IUE, elle fait disparaître plus d'une fois sur deux l'urgenturie mais l'aggrave une fois sur dix. Au-delà de cinq ans, il peut apparaître une dégradation des résultats fonctionnels essentiellement par la réapparition ou l'aggravation de l'urgenturie [60, 76].
- Le surpoids : modéré, il n'influe pas sur les résultats de la pose de BSU. Par contre, un indice de masse corporelle (IMC) (ou *body mass index* [BMI]) supérieur à 35 réduit significativement les résultats des BSU à la fois par échec de correction de l'IUE et par urgenturie de novo, le taux d'échec de pose de BSU chutant à 52,1 % [77]. De plus, il y a un risque accru de complications médicales graves. La perte de poids a une influence bénéfique sur l'IUE, avec une diminution des fuites à l'effort de 47 % pour une perte de poids de 8 kg pour un IMC moyen de 36 [24]. La difficulté est de maintenir durablement cette perte de poids. Chez les patientes présentant une obésité sévère, la chirurgie de l'obésité dans des indications parfaitement définies, chez des patientes bien explorées et informées, permet une réduction durable de l'IMC et corrige aussi bien (voire mieux) l'IUE que la mise en place d'une BSU [78].
- La grossesse : si la patiente est jeune et nullipare, il est raisonnable de lui conseiller de différer l'intervention après les grossesses. En cas de grossesse, il est essentiel de limiter les facteurs de risque d'incontinence urinaire tels que le surpoids et le tabac. Pour les patientes enceintes et porteuses d'une BSU, en l'absence d'indication spécifique pour la césarienne, le recours à

un accouchement par voie basse est raisonnable [79]. Une information de la patiente sur les risques éventuels de récidive de l'incontinence doit être donnée.

- L'âge : ce n'est pas une contre-indication à la pose d'une BSU. Sous réserve d'un faible nombre de publications, il apparaît néanmoins que le taux de guérison dans la population âgée de plus de 70 ans est inférieur de 10 à 15 % à celui observé chez les femmes plus jeunes [80]. Hyperactivité détrusorienne, hypocontractilité détrusorienne et insuffisance sphinctérienne sont fréquentes chez la femme âgée. Le risque d'urgenturie de novo et de rétention postopératoire apparaît plus élevé. Une évaluation cognitive est nécessaire chez les femmes très âgées afin de s'assurer que la patiente aura un mode mictionnel correct avec sa BSU.
- Récidive de l'incontinence d'effort après la pose d'une première BSU : dans ce cas, il faut toujours refaire un bilan endoscopique et urodynamique, voire une imagerie par urétrocystographie rétrograde et mictionnelle, afin d'éliminer une érosion vésicale ou urétrale de la première bandelette ainsi qu'une obstruction.
  - En cas d'érosion, l'ablation de la bandelette précédemment posée est nécessaire avant tout autre geste sur l'incontinence.
  - en cas d'obstruction, il faut également lever l'obstacle par une ablation de la portion sous-urétrale de la bandelette (la section est souvent insuffisante pour lever l'obstacle si l'on est à distance de l'intervention initiale), avec urétrolyse.

L'intervention pour l'incontinence se fera après un minimum de trois mois de cicatrisation, après un nouveau bilan clinique et au minimum une débitmétrie avec mesure du résidu postmictionnel. Dans un certain nombre de cas, l'ablation d'une bandelette érodée ou obstructive entraîne une amélioration significative des fuites, du fait de la diminution de l'urgenturie réactionnelle.

En l'absence de ces complications, s'il persiste une hypermobilité cervico-urétrale et des manœuvres de soutènement toujours positives, on peut évoquer une faute technique, une tension de bandelette insuffisante ou une insuffisance sphincérienne associée démasquée. Il est licite de proposer la pose d'une nouvelle bandelette, rétropubienne plus que TOT [81, 82], certains auteurs ayant proposé une retension de la bandelette initiale [83].

En revanche, si l'urètre est fixe, avec des manœuvres négatives, il faut s'orienter vers les techniques proposées dans l'insuffisance sphinctérienne. Le choix se fera en fonction de la gravité de l'incontinence et de l'âge de la patiente.

Mini-bandelettes.

Afin de minimiser les risques de douleurs liées au passage transmusculaire des bandelettes TOT et dans un concept du « toujours plus mini-invasif », ont été développées par de nombreux laboratoires des mini-bandelettes, le plus souvent sans études cliniques avant leur commercialisation. Cette technique est parfaitement adaptée à la chirurgie ambulatoire, avec un retour des patientes à leurs activités plus rapide que pour l'utilisation des bandelettes transobturatrices (TVT-O), et moins de douleurs postopératoires [84].



Ces bandelettes sont plus courtes que les bandelettes classiques. Certaines sont sans fixation, d'autres ont un système de harponnage, différent selon les marques : du fait de cette fixation, ces dispositifs ne constituent plus réellement un système *tension-free*, bien qu'ils soient assimilés par la nomenclature à celui-ci.

Le risque anatomique d'implantation, présenté comme limité, est probablement sous-évalué dans la mesure où la mise en place est moins sécurisée par l'ancillaire car seul le point d'entrée est repéré, la direction et la profondeur de pénétration de celui-ci étant laissées à l'appréciation de l'opérateur [85].

Le réglage de la tension de la bandelette semble également délicat avec des variations en fonction du matériel choisi, certaines bandelettes pouvant se détendre lors de l'ablation de l'ancillaire, d'autres ne pouvant être détendues une fois positionnées. Enfin le système de fixation demeure un paramètre encore mal évalué, de même que l'impact de la réduction de longueur de la bandelette sur l'intégration de celle-ci et son efficacité.

Quant aux résultats, les mini-bandelettes sans système de fixation ont un taux d'échec inacceptable.

Les systèmes avec harponnage, différent selon les laboratoires, semblent donner de meilleurs résultats.

Des résultats décevants par rapport aux bandelettes dites classiques, aux alentours de 70 % de guérison à court terme ont été rapportés avec la bandelette Mini-ARC™ (AMS) [86] et la bandelette TVT Secur™ (Gynecare), avec pour cette dernière une morbidité non négligeable (saignement peropératoire, douleurs à distance, exposition prothétique). Pour toutes ces raisons et cela après une large diffusion commerciale dans le monde, la bandelette TVT Secur™ a été retirée du marché en France.

Les résultats sont meilleurs dans la littérature avec la bandelette Ajust™ (Bard) avec des taux de guérison de 80 à 86 % à un an. C'est cette mini-bandelette, avec système de harponnage et réglage possible de la tension en préopératoire, qui fait l'objet à ce jour du plus grand nombre de publications [87, 88].

Les mini-bandelettes semblent comparables aux bandelettes classiques en ce qui concerne la qualité de vie sexuelle, dans une étude récente [89].

En 2010, le Comité d'urologie et de périnéologie de la femme (CUROPF), sous l'égide de l'Association française d'urologie (AFU), n'a pas recommandé les mini-bandelettes pour traiter l'IUE féminine [56]. Les guidelines de l'European Association of Urology, en 2011, ont émis un avis similaire [90].

Les résultats à court terme publiés semblent inférieurs à ceux des bandelettes rétropubiennes ou TOT classiques. Une revue de la littérature fait état d'une augmentation du risque de réintervention pour échec après la pose d'une mini-bandelette (risque relatif : 6,72) [91]. Pour une deuxième bandelette, le TVT donne de meilleurs résultats qu'un TOT (71 % versus 48 %) [82]. Avant de pouvoir proposer des recommandations d'utilisation de ces mini-bandelettes, des études sur leur efficacité à long terme sont nécessaires, de même que des études dans des sous-populations comme l'insuffisance sphinctérienne.

Conclusion.

Il n'existe pas à ce jour de bandelette « universelle » pour toutes les patientes. Le choix de la voie d'abord se fera en fonction de la clinique : existence de fuites à la marche évoquant une insuffisance sphinctérienne, antécédents de première BSU, activité professionnelle et sportive de la patiente, etc., et des données du bilan urodynamique.

L'urologue doit être à l'aise avec toutes les techniques, en particulier la voie rétropubienne, pour proposer en fonction du cas de la patiente, et non pas uniquement en fonction de ses préférences de pose, la voie d'abord la plus adaptée. Un mauvais choix initial pour la première pose obère les résultats avec un taux de succès inférieur (62 %) pour une deuxième bandelette contre 86 % pour une première pose [82].

Il doit également connaître la prothèse qu'il pose, tant du point de vue de sa composition que de son mode de fixation pour les mini-bandelettes, et se renseigner sur la qualité de l'évaluation clinique du produit proposé par le laboratoire avant de l'implanter. La concurrence entre les laboratoires est grande et le chirurgien est très sollicité pour le choix de ses dispositifs médicaux implantables. En France, l'implantation des BSU, classées dispositifs médicaux de type IIb, impose simplement un marquage de la communauté européenne (CE) contrôlant essentiellement la qualité industrielle, mais pas les performances cliniques de la bandelette. Les limites du marquage CE ont permis la commercialisation sans étude préalable de bandelettes mal tolérées, à l'origine de graves incidents, la commercialisation étant en quelque sorte l'essai thérapeutique (Uratape™, Obtape™, TVT-Secure™) ayant abouti secondairement au retrait de ces prothèses. Afin de limiter les risques, l'Afnor a réalisé une NF dont le respect permet de s'assurer que le produit utilisé a fait l'objet d'études précliniques et cliniques sécurisant son utilisation. Cette norme, malheureusement, est encore facultative.

Il ne faut jamais oublier les conséquences médicolégales possibles, en sachant que c'est l'indication initiale, la qualité du bilan préopératoire qui sera jugée en premier lieu en cas de plainte. Le nom commercial de la bandelette (associé au fabricant) doit figurer impérativement dans le compte-rendu opératoire, ainsi qu'une traçabilité du lot dans le dossier de la patiente.

Incontinence urinaire d'effort par insuffisance sphinctérienne

En cas d'insuffisance sphinctérienne prédominante, avec manœuvres de soutènement négatives, différents traitements chirurgicaux peuvent être proposés.

Sphincter urinaire artificiel

Indications.
Le SUA est le traitement de référence de l'insuffisance sphinctérienne sévère.

L'indication d'implantation d'un SUA chez la femme est celle d'une insuffisance sphinctérienne sévère avec manœuvre de soutènement urétral négative, chez une patiente capable de comprendre le fonctionnement de cet implant et en l'absence de contre-indications liées au fonctionnement vésical. L'information de la patiente (film sur la technique, rencontre possible avec d'autres patientes implantées) sur le fonctionnement du SUA doit être faite, de même que la présentation des alternatives thérapeutiques dites mini-invasives.

Le plus souvent, il s'agit d'une patiente multiopérée chez qui l'incontinence a récidivé, avec un urètre peu mobile voire fixé. Dans ces cas, l'implantation itérative de bandelettes est le plus souvent inefficace et s'accompagne d'un taux de complication élevé (risques d'érosion, de rétention chronique, etc.). L'indication d'un SUA doit être discutée après deux échecs de chirurgie de l'IUE (BSU ou autres). Si l'urologue ne maîtrise pas cette technique, il doit confier sa patiente à un centre référent dans la pose de SUA chez la femme, car il s'agit d'interventions souvent difficiles chez ces patientes multiopérées [92].

Si un degré d'obstruction important existe du fait des interventions précédentes, l'ablation du premier matériel implanté pourra être nécessaire, et à distance de cette urétrocervicolyse, dans un deuxième temps opératoire, le SUA sera implanté.

Modalités opératoires.
L'implantation par voie abdominale est la plus fréquemment utilisée.

La technique opératoire consiste à placer la manchette au niveau du col vésical. Le ballon régulateur de pression (le plus souvent 61–70 cm H_2O) est placé dans l'espace sous-péritonéal en paravésical. La pompe de contrôle est introduite dans une logette créée au niveau de la grande lèvre du côté de la main dominante. Le remplissage avec un mélange de produit de contraste et d'eau distillée a l'avantage par rapport au sérum physiologique de permettre une surveillance facile du fonctionnement de la prothèse par une radiographie sans préparation. Le compte-rendu opératoire doit comporter les caractéristiques (taille de la manchette, volume du ballon) des différents éléments, indispensables pour la conduite à tenir en cas de dysfonctionnement (Fig. 11).

L'implantation peut se faire aussi par cœlioscopie [93].

La prothèse doit être désactivée en fin d'intervention, la patiente devant être informée qu'elle restera incontinente pendant la phase de cicatrisation, jusqu'à l'activation. Elle sera en possession d'une carte indiquant qu'elle est porteuse de cette prothèse et que tout sondage éventuel nécessite des précautions particulières. Cette information est précieuse également avant toute chirurgie abdominale, en particulier une césarienne, afin de ne pas sectionner les tubulures.

Résultats.
Le taux de continence est de 95 % [94] et se maintient à long terme (entre 86 et 95 %) [94, 95], avec une amélioration significative de la qualité de vie [96].

Complications.
La survenue de complications ou de pannes entraînant une révision chirurgicale doit faire partie de l'information préopératoire.

- Les plus graves sont les infections prothétiques et les érosions. Leur fréquence est d'environ 5 à 10 % [97]. Le taux d'érosion est lié à la courbe d'apprentissage, ce qui souligne l'intérêt de centres ayant un volume d'activité suffisant, et surtout au nombre d'interventions effectuées avant la pose du SUA [98].

Ces complications imposent l'ablation complète de tous les composants du SUA et l'attente d'au moins six mois avant une éventuelle nouvelle réimplantation, possible avec succès dans 30 à 50 % des cas.

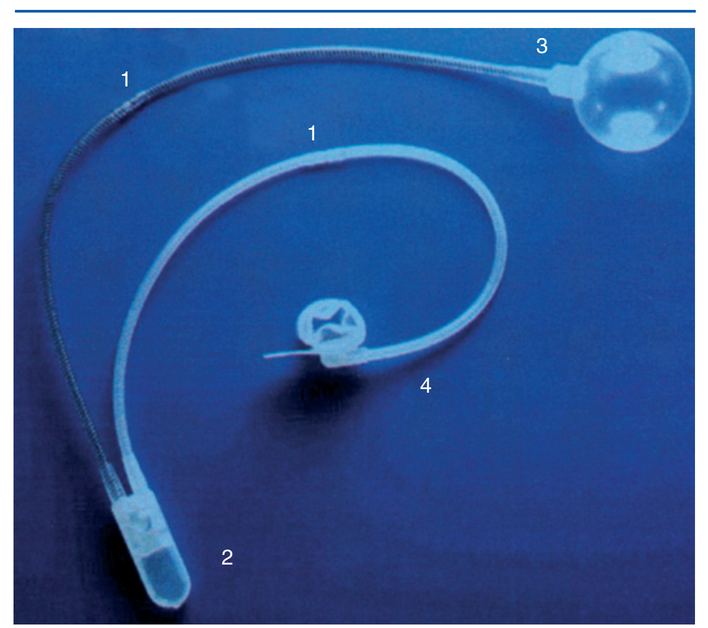


Figure 11. Sphincter urinaire artificiel AMS 800^{TM}. 1. Connecteurs ; 2. pompe ; 3. ballon ; 4. manchette.

- Les révisions chirurgicales pour pannes sont actuellement essentiellement dues à une perforation du ballon ou de la manchette (de 10 à 15 %). Cinq ans après l'implantation, plus de 80 % des SUA n'ont pas été révisés [94, 95, 98].

Traitements mini-invasifs

Injections péri-urétrales.
Le but de l'injection de ces substances, appelées agents de comblement, est de renforcer le sphincter urétral, par un effet « volume » mécanique [99]. Cette intervention peut être réalisée sous anesthésie locale.

Modalités. Différents produits sont commercialisés en France : les plus utilisés sont un gel siliconé (Macroplastique®) et plus récemment d'autres molécules comme le gel de polyacrylamide (Bulkamid®).

L'injection est faite préférentiellement par voie transurétrale endoscopique dans la sous-muqueuse, au niveau médio-urétral, en deux ou trois points. Le contrôle visuel direct permet d'ajuster au mieux le site d'implantation du produit [100].

Complications. Dans quelques cas, une rétention aiguë d'urines postopératoire, le plus souvent transitoire, a été constatée. À distance de l'implantation, des collections granulomateuses (« zuidomes ») ont été décrites avec le Zuidex®, qui n'est plus disponible en France.

Résultats. La littérature est assez pauvre, avec des reculs limités pour les résultats. Les injections avec des kits de pose, sans contrôle visuel endoscopique sont grevées de taux d'échec importants, certains ont été retirés de la commercialisation en France (Zuidex®). Les injections sous contrôle visuel endoscopique donnent une amélioration chez 73 % des patientes avec un taux de guérison de 24 à 36 %, avec essentiellement une amélioration plus subjective qu'objective des fuites [99]. Le principal problème est que leur efficacité diminue avec le temps, avec nécessité d'injections répétées pour maintenir un résultat satisfaisant, ce dont il faut avertir les patientes.

Indications. Actuellement il n'y a aucune donnée dans la littérature qui permette de recommander les injections péri-urétrales en traitement de première intention. Après échec du traitement chirurgical de première intention de l'IUE (BSU) et/ou s'il existe une insuffisance sphinctérienne, les injections péri-urétrales peuvent être une alternative à une nouvelle chirurgie en sachant que les résultats sont nettement inférieurs aux ballons ou au SUA dans les fuites importantes. Du fait de leur caractère mini-invasif, elles peuvent parfois être proposées dans certaines incontinences modérées, notamment chez la femme âgée, par exemple à distance d'une BSU qui avait été efficace, par apparition d'une insuffisance sphinctérienne progressive liée à l'âge.



Figure 12. Ballons ajustables ACT™.

Ballons péri-urétraux.

Une nouvelle technique mini-invasive employant un matériel implantable a été développée : les ballons ajustables péri-urétraux en élastomère de silicone. Ils sont commercialisés en France sous le nom d'ACT™ (*adjustable continence therapy*).

Principe d'action. Ces ballons renforcent de façon mécanique le sphincter de l'urètre et ont la particularité d'être ajustables, par regonflages successifs, après leur implantation. Contrairement au SUA qui mime l'équilibre vésicosphinctérien normal par son système d'ouverture/fermeture active, les ballons ACT™ sont un système de « contention » passive, permanente, qui doit respecter une miction la plus naturelle possible. Il faut donc trouver un état d'équilibre entre continence et conservation de la miction lors des regonflages (Fig. 12).

Modalités de pose. Ces ballons, au nombre de deux, sont insérés par voie périnéale de chaque côté de l'urètre. L'implantation se fait sous le col vésical entre le fascia endopelvien et le diaphragme urogénital, et ce de façon reproductible. La création d'une pseudo-capsule extensible autour de la prothèse limite les risques de migration. La mise en place peut être réalisée sous anesthésie locale pure ou bien sous anesthésie locorégionale ou générale. L'intervention s'effectue sous contrôle scopique et endoscopique, avec un cystoscope rigide ou un fibroscope souple, qui aide pour la rétrovision du col [101] pour vérifier le bon positionnement des ballons, de façon symétrique sous le col de la vessie et l'absence d'érosion urétrovésicale peropératoire. Le remplissage des ballons avec une solution radio-opaque facilite leur surveillance ultérieure, par une radiographie standard du bassin.

Chaque ballon est relié à une tubulure se terminant dans un port en titane sous-cutané, qui sera placé dans chaque grande lèvre. On peut ainsi ajuster le volume du ballon en fonction de l'efficacité clinique, simplement par voie percutanée, en consultation. Le premier remplissage se fait à partir de la quatrième semaine. La décision du regonflage se prend en fonction de la persistance de fuites à l'effort, en contrôlant à chaque fois la miction et la vidange vésicale par débitmétrie et échographie postmictionnelle.

Résultats. Peu de séries sont publiées à ce jour ; 60 % de ces patientes, dont la plupart ont déjà eu au moins deux interventions pour le traitement de leur incontinence, sont guéries ou très améliorées à moyen terme [101, 102], avec des résultats qui se maintiennent à long terme [103].

Avantages de cette technique. Le fait que ce dispositif ajustable ne nécessite aucune manipulation pour uriner peut être un argument de choix pour les patientes âgées, ou ayant un handicap des membres supérieurs. En revanche, le concept d'adaptation du remplissage des ballons à la symptomatologie des patientes impose un délai individuel avant d'obtenir une continence satisfaisante, qui doit être clairement expliqué à la patiente, en particulier le fait que dans les suites immédiates de l'implantation, les fuites seront très souvent encore présentes. L'avantage majeur des ballons ACT™ par rapport aux interventions classiques est la gestion simple des éventuelles complications, avec une réversibilité facile (ablation sous anesthésie locale possible) associée à la place de sensibilité d'une nouvelle implantation deux ou trois mois après une explantation.

Indications. En l'état actuel de la littérature, les ballons ACT™ chez la femme sont une technique de recours [104]. Pour l'HAS, Ils ne doivent être implantés que chez des patientes présentant une incontinence urinaire par insuffisance sphinctérienne sans hypermobilité urétrale (manœuvres de soutènement négatives), en échec d'autre thérapeutique ou lorsque la pose d'un SUA est contre-indiquée (patientes âgées ou handicap des membres supérieurs) ou refusée par la patiente. La prise en charge par l'assurance maladie de cette technique est acquise chez l'homme (ballons PRO-ACT™), l'étude du dossier chez la femme est en cours.

> “ *Point important*
>
> • Le traitement de référence de l'insuffisance sphinctérienne est l'implantation d'un sphincter urinaire artificiel.
> • La mise en place (itérative ou non) d'une bandelette sous-urétrale est vouée à l'échec en cas d'urètre fixé, sans aucune hypermobilité.
> • Les ballons péri-urétraux (pour la femme) constituent une bonne alternative dans les insuffisances sphinctériennes modérées, en particulier chez les femmes âgées de plus de 75 ans.

Thérapie cellulaire

Le but de cette technique est d'augmenter la tonicité urétrale par une greffe de cellules précurseurs du muscle strié.

Plusieurs essais cliniques de thérapie cellulaire ont été conduits dans le cadre de l'incontinence urinaire. Les procédés de préparation cellulaire et d'implantation diffèrent selon les protocoles. La thérapie cellulaire de l'incontinence urinaire ne se conçoit actuellement que dans le cadre d'essais cliniques [105].

Injection intradétrusorienne de toxine botulique

Principe d'action

La toxine botulique A bloque l'exocytose des neurotransmetteurs cholinergiques des fibres musculaires lisses sous commande parasympathique. Elle a également une action sur les voies afférentes, en particulier nociceptives [106]. Ces propriétés sont utilisées à des fins thérapeutiques dans l'HAV.

L'injection intradétrusorienne de toxine botulique de type A a été décrite en 2000 pour la prise en charge de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurogène [107].

Modalités

La technique initiale consiste à injecter en une seule séance de 200 à 300 unités de toxine botulique de type A dans le muscle vésical par voie endoscopique (Fig. 13).

Complications

Le risque est la rétention d'urines, mais dans la majorité des cas, les patientes neurologiques vident leur vessie essentiellement par autosondage [107].

Aucun effet secondaire sévère n'a été décrit. Toutefois, l'innocuité à long terme reste à démontrer et on retrouve dans la littérature plusieurs cas de faiblesse musculaire survenus après injection de toxine [108].

Figure 13. Technique d'injection de la toxine botulique (A, B) (reproduit avec l'aimable autorisation des Professeurs E. Chartier-Kastler et A. Ruffion).

Indications

Elle est proposée en deuxième ligne en cas d'échec ou d'intolérance des traitements médicamenteux anticholinergiques.

- Cette thérapeutique a obtenu l'AMM dans l'indication de l'HAV neurologique, chez les blessés médullaires et les patients porteurs d'une sclérose en plaques aux autosondages. Sa place et son efficacité dans cette indication sont désormais reconnues avec un niveau d'évidence 1 et un grade A de recommandation.
- Les travaux expérimentaux suggérant l'intervention de la toxine botulique dans la voie afférente vésicale (blocage des médiateurs impliqués dans la réponse de l'urothélium à différents stimuli tels que l'augmentation de pression ou l'inflammation) ont incité certaines équipes à proposer ce traitement dans l'HAV idiopathique en échec du traitement oral par anticholinergiques. Le problème principal est celui de la dose thérapeutique optimale à injecter, qui doit être un compromis entre efficacité et risque de rétention d'urines, qui, chez les patientes non neurologiques nécessite l'apprentissage des autosondages, ce qui n'est pas toujours accepté par celles-ci, voire qui est non réalisable chez les patientes âgées. Des doses de 100 à 150 unités semblent retenues dans les études [109, 110]. Le taux de recours transitoire à l'autosondage est de 0 à 45 % selon les auteurs. L'efficacité ne semble pas dépendante de l'existence ou non d'une hyperactivité détrusorienne urodynamique [111]. Cette indication vient d'obtenir l'AMM en France.

Le protocole thérapeutique est identique à celui utilisé pour les vessies neurologiques, avec nécessité de réinjections tous les six à neuf mois.

Résultats

- Dans l'HAV d'origine neurologique, les injections de toxine botulique améliorent la continence et les paramètres urodynamiques (capacité vésicale maximale, volume à la première contraction non inhibée, pression détrusorienne maximale) dans 66 à 90 % des cas [112].
- Dans l'HAV idiopathique, il a été rapporté une amélioration significative des fuites sur urgenturie (de 56 à 86 % de guérison selon les séries et le type de toxine [109, 110]), de la qualité de vie et des critères urodynamiques avec augmentation de la capacité vésicale maximale.

La neuromodulation, qui a l'AMM dans cette indication d'HAV résistante aux anticholinergiques, doit être mise en balance avec cette proposition thérapeutique. L'information de la patiente reste primordiale.

Neuromodulation sacrée

Tanagho et Schmidt, les premiers, ont utilisé la stimulation électrique pour moduler le contrôle vésical [113].

À partir de ces travaux a été développée par la société Medtronic la technologie de neuromodulation sacrée (NMS) InterStim™, approuvée en 1997 par la FDA pour le traitement de l'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale réfractaire.

Principe d'action

Ce traitement consiste à poser une électrode au contact des racines sacrées impliquées dans l'innervation vésicale (essentiellement S3) et à appliquer un courant stimulant les fibres afférentes sensitives [114].

Il reste cependant des inconnues sur les différents mécanismes d'action de cette technique. Les études en *positon emission tomography scanner* (PET scan) suggèrent également une action sur les centres corticaux impliqués dans la conscience du remplissage vésical, le besoin urgent et le déclenchement mictionnel. Une différence entre les zones cérébrales activées au début de la NMS, puis à six mois suggère une plasticité neuronale en réponse à la stimulation chronique [115].

Indications

La NMS est un dispositif médical implantable remboursé en France depuis 2002.

Un cadre réglementaire précis doit être respecté pour son utilisation : un test est nécessaire avant de poser l'indication d'une implantation définitive.

Celui-ci ne doit être proposé pour la prise en charge de l'incontinence par urgenturie qu'en cas d'échec de la rééducation et d'un traitement par anticholinergique à moins qu'une contre-indication n'interdise l'utilisation de ces traitements.

L'urologue implanteur doit avoir reçu une formation spécifique sur le matériel, la technique d'implantation et le paramétrage.

Une information complète doit être donnée aux patientes avant la réalisation de ce test, après un bilan clinique et urodynamique complet, en particulier un calendrier mictionnel sur trois jours.

Modalités

- L'implantation de l'électrode se fait par voie percutanée sous anesthésie locale le plus souvent, avec de préférence une prémédication visant à relaxer les patientes. En cas



Figure 14. Neuromodulation sacrée (cliché Medtronic, Inc.)

d'anesthésie générale, l'utilisation de curares est proscrite afin de ne pas compromettre la réponse motrice à la stimulation. Cette implantation s'effectue sous contrôle radiologique. Initialement, des électrodes temporaires étaient utilisées. Actuellement, une électrode définitive à ailettes de type Spinelli [116] pour le test est de plus en plus fréquemment implantée, plus coûteuse, mais qui évite le déplacement secondaire pendant la période du test et permet une période de test plus longue. Cette électrode, mise au contact d'une racine sacrée (S3 le plus souvent) est reliée à un stimulateur externe (Fig. 14). La réponse optimale est la stimulation S3, sensitive dans le territoire périnéal, péri-anal, vaginal, urétral et motrice avec des contractions péri-anales en soufflet et une flexion plantaire du gros orteil.

- L'évaluation de l'efficacité pendant la période de test doit être rigoureuse et repose sur l'utilisation de calendriers mictionnels, de questionnaires de symptômes ainsi que sur l'appréciation globale par la patiente. La durée du test est au minimum de sept jours, mais peut être prolongée au-delà de 15 jours si nécessaire, en sachant que sa prolongation augmente théoriquement le risque infectieux. Une amélioration supérieure à 50 % des symptômes et un contre-test vérifiant la réapparition de ceux-ci après l'arrêt de la stimulation sont nécessaires pour justifier de l'implantation d'un neuromodulateur. Le contre-test effectué avec stimulateur arrêté doit montrer la réapparition des troubles. On peut considérer qu'un peu plus d'une patiente sur deux pourra bénéficier d'une implantation d'un neuromodulateur sacré après la phase de test.
- Après l'implantation définitive, le praticien doit tenir à jour le livret individuel de suivi de la patiente, avec surveillance des paramètres de réglage. Il a l'obligation de renseigner les données de suivi des patientes. Un registre national informatisé a été mis en place par la société Medtronic.

Complications

- Les complications de l'implantation d'un NMS peuvent être un saignement ou un hématome (il est recommandé d'arrêter les traitements anticoagulants lors de la pose), une infection du matériel prothétique nécessitant son retrait.
- À distance, peuvent apparaître une douleur au site d'implantation du stimulateur, une usure ou une migration de l'électrode et/ou du stimulateur, une modification involontaire de la stimulation ou de la sensation de stimulation.
- Une atténuation de l'efficacité de la neuromodulation ramenant à l'état initial peut se voir dans 30 % des cas.

La durée de vie du stimulateur est de 5 à 7 ans selon son type. Son remplacement est effectué sous anesthésie locale par la même incision que lors de la pose.

Contre-indications

La neuromodulation ne contre-indique pas l'utilisation d'un défibrillateur cardiaque externe, de la radiographie diagnostique, d'appareils électroménagers correctement reliés à la terre, d'un téléphone portable. La réalisation d'une IRM nécessite par prudence d'arrêter totalement le stimulateur avec mise à 0 de l'amplitude de stimulation avant de réaliser l'examen.

Bien que non contre-indiquée pendant la grossesse, l'absence d'étude fait recommander d'arrêter la stimulation au cours d'une grossesse et d'un accouchement.

Le neuromodulateur peut interférer sur le fonctionnement des stimulateurs cardiaques et des défibrillateurs/cardiovecteurs.

Le passage dans les détecteurs de vol et portiques de sécurité peut dérégler le stimulateur. Il est recommandé d'arrêter préventivement le neuromodulateur à l'aide du programmateur patiente à l'approche de ces portiques et de contourner le système antivol ou de détection.

Le port du neuromodulateur est authentifié grâce à une carte d'identification qu'il est recommandé de porter en permanence. Elle contient des informations relatives au système et identifie le médecin qui a mis en place le matériel.

Résultats

Le taux de succès est de 46 à 70 % en fonction de la sévérité des critères de jugement [117].

Les résultats se maintiennent à long terme avec un taux de succès situé entre 56 et 84 % [118]. Il semblerait donc que les échecs surviennent en majorité dans les deux premières années.

Les perfectionnements techniques récents, comme le neuromodulateur InterStim II™ plus petit et la connexion directe entre le boîtier et l'électrode quadripolaire représentent de réelles avancées. Le nouveau programmateur des patientes, qui permet de vérifier les paramètres sur l'écran, augmente également l'acceptation de la thérapie par les patientes [119].

Techniques d'exception dans l'incontinence urinaire non neurologique



Ces techniques comprennent les dérivations cutanées continentes et incontinentes et l'entérocystoplastie d'agrandissement.

■ Algorithmes thérapeutiques

- Les traitements conservateurs, avec conseils comportementaux, de mode de vie et rééducation périnéosphinctérienne, sont indiqués en première intention, dans tous les types d'incontinence urinaire non neurologique [90]. Après la ménopause, un traitement hormonal estrogénique local est recommandé en cas d'atrophie vaginale [35].
  - Ils peuvent être associés au traitement pharmacologique dans l'incontinence par urgenturie ou mixte. Actuellement, les anticholinergiques représentent le traitement oral de référence.
  - En cas d'échec d'une rééducation bien conduite dans l'IUE par hypermobilité cervico-urétrale, le traitement chirurgical par bandelette sous-urétrale sera proposé.
- En cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou d'inefficacité des traitements anticholinergiques, les traitements de deuxième ligne de l'IUU sont la NMS et l'injection endovésicale de toxine botulique. En cas d'échec, l'entérocystoplastie d'agrandissement, avec de préférence une cystectomie sus-trigonale, apparaît comme la solution de dernier recours en cas d'HAV réfractaire invalidante avec retentissement possible sur le haut appareil urinaire (Fig. 15).
- Dans l'IUE par insuffisance sphinctérienne prédominante, sur un urètre sans mobilité, le traitement de référence chez la femme jeune est le SUA. Des techniques mini-invasives, essentiellement les ballons ACT™, représentent une alternative en cas de contre-indications [120] (Fig. 16).

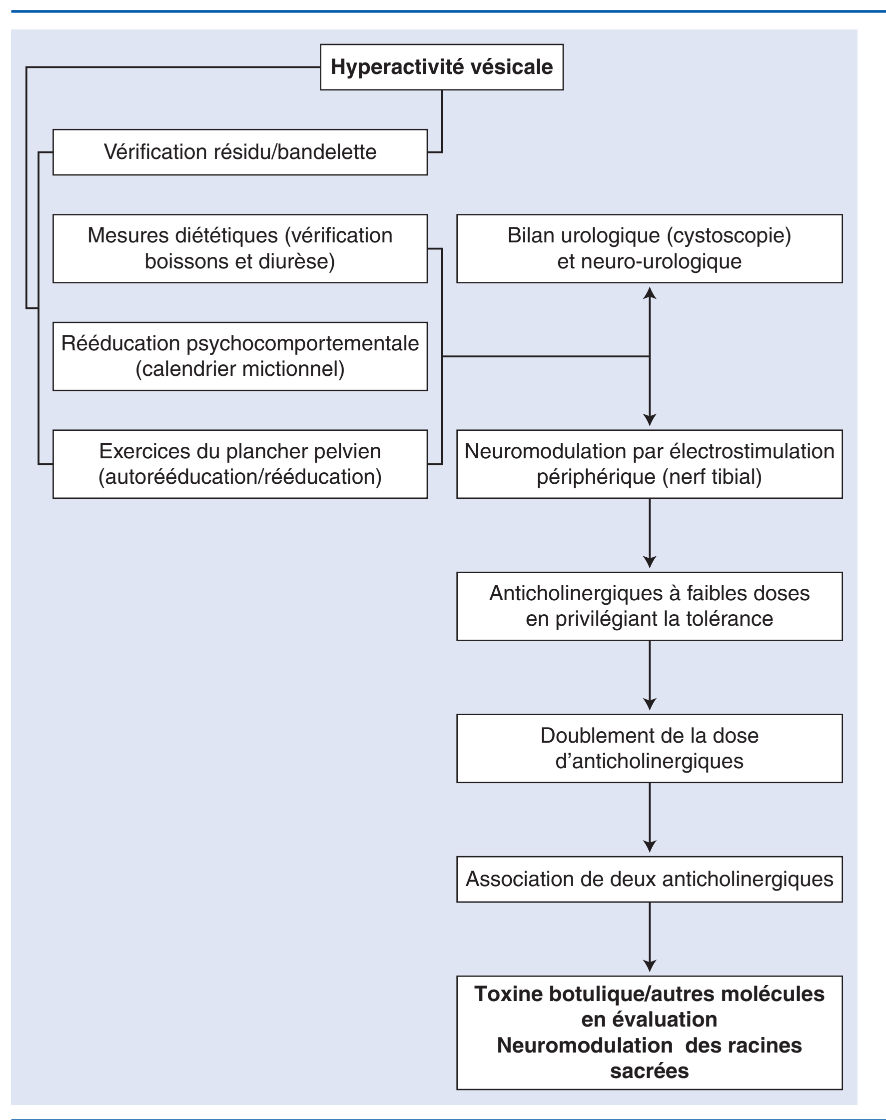


Figure 15. Arbre décisionnel. Prise en charge dans l'hyperactivité vésicale.

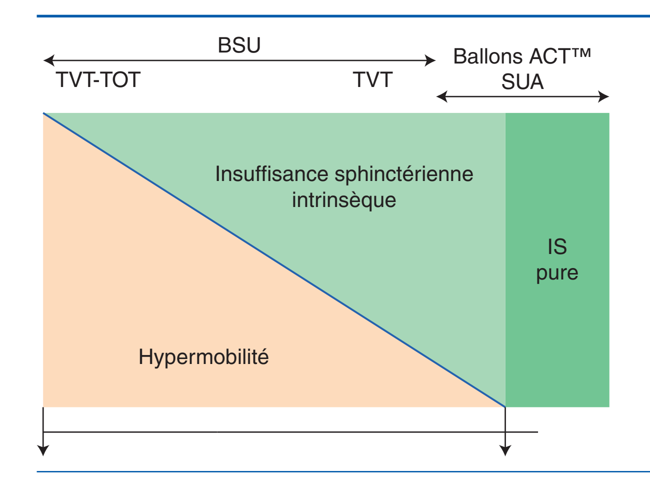


Figure 16. Traitement de l'incontinence urinaire d'effort (d'après [120]). BSU : bandelettes sous-urétrales ; TVT : voie rétropubienne *tension-free vaginal tape* ; TOT : voie transobturatrice ; SUA : sphincter urinaire artificiel ; IS : insuffisance sphinctérienne.

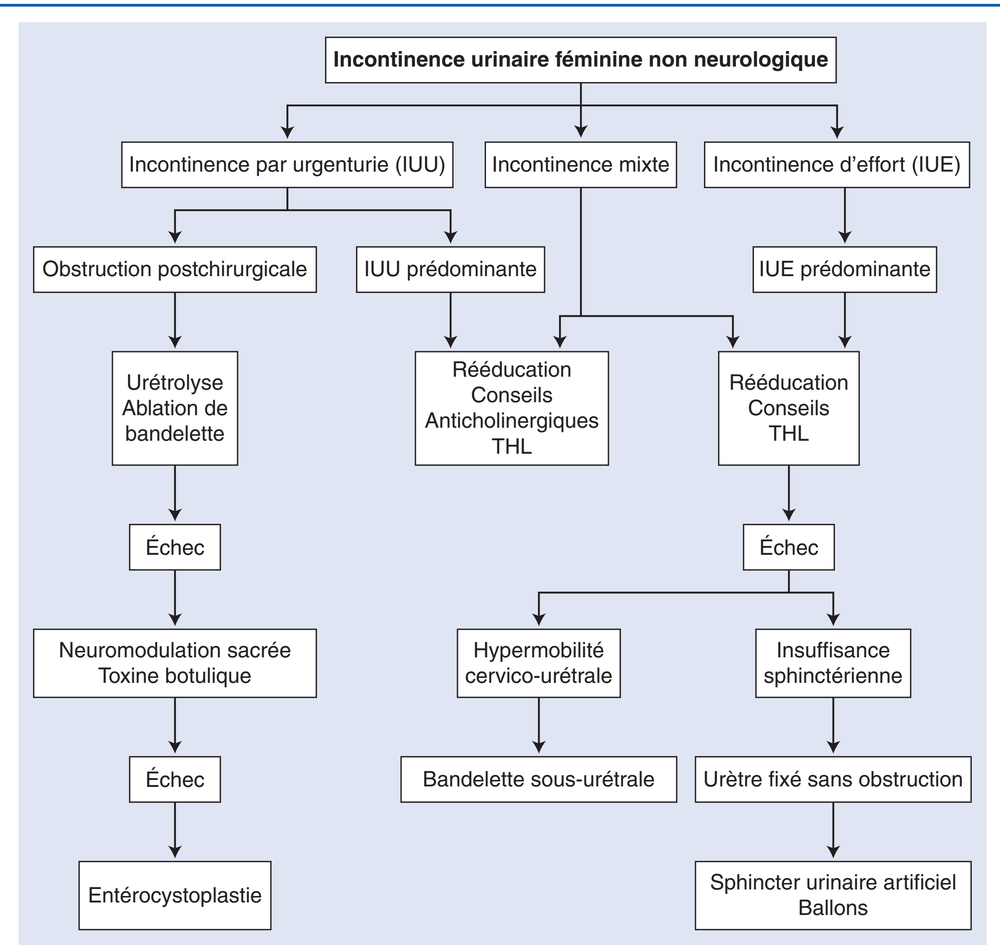


Figure 17. Arbre décisionnel. Prise en charge dans l'incontinence urinaire féminine. THL : traitement estrogénique local après la ménopause.

Points essentiels

- Le diagnostic de l'incontinence urinaire féminine est avant tout clinique : l'interrogatoire exhaustif et l'examen, à vessie pleine, permettent de préciser le mécanisme des fuites, afin d'y adapter la stratégie thérapeutique.
- Le retentissement psychologique de ce handicap est souvent très important, rendant parfois difficile la coopération de la patiente à son projet thérapeutique, pourtant essentiel au succès de celui-ci.
- Les traitements conservateurs, rééducatifs et médicaux sont recommandés en première intention.
- S'agissant d'une chirurgie fonctionnelle, le choix de la première intervention pour l'incontinence urinaire d'effort en échec de la rééducation est essentiel car le taux de guérison diminue avec la nécessité de réintervenir en cas d'échec.

Traitement de l'incontinence urinaire chez la patiente âgée

Une patiente âgée, fragilisée, en bon état général, non dépendante peut être traitée comme une patiente plus jeune sous certaines conditions. Il est recommandé :

- de faire préalablement au traitement une évaluation des fonctions cognitives et de les surveiller sous traitement ;
- de bien évaluer toutes les comorbidités, les prises médicamenteuses ;
- de réaliser une échographie vésicale par voie suspubienne pour éliminer un résidu postmictionnel avant de prescrire un anticholinergique et de le surveiller ;
- de diminuer la posologie initiale des anticholinergiques par rapport aux posologies indiquées et d'éviter l'oxybutynine qui passe la barrière hématoencéphalique.

En cas d'incontinence urinaire d'effort par hypermobilité prédominante, l'âge n'est pas une contre-indication à la pose d'une bandelette sous-urétrale, en sachant qu'une insuffisance sphinctérienne est fréquemment associée, source de moins bons résultats. Il existe un risque augmenté de dysurie et d'urgenturie postopératoires.

- Dans l'incontinence urinaire mixte (Fig. 17), il apparaît logique de traiter le symptôme le plus invalidant en premier.
  - La chirurgie a des moins bons taux de guérison que dans l'IUE pure, par persistance possible de l'HAV. En cas d'hyperactivité′ détrusorienne, des pressions vésicales supérieures ou égales 25 cmH₂0 représentent un facteur de mauvais pronostic. Le bilan urodynamique est très important dans l'évaluation pré′-thérapeutique chez ces patientes.
  - A contrario, la cure de l'IUE peut amender l'HAV quand celle-ci était la conséquence du dysfonctionnement urétral [121].

L'information des patientes est indispensable sur la persistance possible et parfois l'aggravation de l'urgenturie après la chirurgie de l'IUE.

■ Conclusion

De nombreuses avancées aussi bien chirurgicales que médicales ont eu lieu ces dernières années dans le domaine de l'incontinence urinaire. Cela permet d'offrir la solution la mieux adaptée à chaque patiente et à son type d'incontinence. Parfois, le problème est complexe et le traitement se fera par étapes successives. Dans tous les cas, l'information de la patiente sur les indications et modalités des différents traitements est indispensable. La compréhension de ceux-ci, l'adhésion et la coopération de la patiente sont fondamentales pour leur succès. L'exemple phare en est la rééducation périnéale. Dans l'IUE, s'agissant d'une chirurgie fonctionnelle, l'adéquation de l'indication initiale avec le mécanisme des fuites est essentielle, la première intervention engageant souvent l'avenir des patientes. Nos efforts doivent porter également sur l'évaluation des traitements, qu'ils soient conservateurs ou chirurgicaux, en particulier à long terme, évaluation qui a été effectuée jusqu'à présent de manière le plus souvent très insuffisante.

Déclaration d'intérêts : consultante : Boston Scientific, Lilly,
investigatrice : Astellas, Boston Scientific, Cousin,
oratrice : Bayer, Lilly, Pfizer,
invitation à des congrès : Astellas, Bard, Boston Scientific, Lilly.



■ Références

[1] Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S, Norwegian EPINCONT study. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of incontinence in the country of Nord-Trøndelag. *J Clin Epidemiol* 2000;**53**:1150–7.

[2] Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006;**50**:1306–14.

[3] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;**21**:167–78.

[4] Haab F, Amarenco G, Coloby P, Grise P, Jacquetin B, Labat JJ, et al. Terminology of lower urinary tract dysfunction: French adaptation of the terminology of the International Continence Society. *Prog Urol* 2004;**14**:1103–11.

[5] Chapple CR, Helm CW, Blease S, Milroy EJ, Rickards D, Osborne JL. Asymptomatic bladder neck incompetence in nulliparous females. *Br J Urol* 1989;**64**:357–9.

[6] Leroi AM, Lenormand L. Physiologie de l'appareil sphinctérien urinaire et anal pour la continence. *Prog Urol* 2005;**15**:123–48.

[7] Enhörning G. Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure. A study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir Scand [suppl]* 1961;**276**:1–68.

[8] Delancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:1713–20 [discussion 1720–3].

[9] Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol [suppl]* 1993;**153**:1–93.

[10] Michel MC, Chapple CR. Basic mechanisms of urgency: preclinical and clinical evidence. *Eur Urol* 2009;**56**:298–307.

[11] Van Leijsen SA, Hoogstad-van Evert JS, Mol BW, Vierhout ME, Milani AL, Heesakkers JP, et al. The correlation between clinical and urodynamic diagnosis in classifying the type of urinary incontinence in women. A systematic review of the literature. *Neurourol Urodyn* 2011;**30**:495–502.

[12] Coolsaet BL, Van Duyl WA, Van Os-Bossagh P, De Bakker HV. New concepts in relation to urge and detrusor activity. *Neurourol Urodyn* 1993;**12**:463–71.

[13] Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn* 2008;**27**:466–74.

[14] Kim JC, Joo KJ, Kim JT, Choi JB, Cho DS, Won YY, et al. Alteration of autonomic function in female urinary incontinence. *Int Neurourol J* 2010;**14**:232–7.

[15] Hubeaux K, Jousse M, Amarenco G. Female overactive bladder syndrome and autonomic nervous system. *Prog Urol* 2012;**22**: 199–206.

[16] De Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol* 2006;**147**:S25–40.

[17] Falconer C, Blomgren B, Johansson O, Ulmsten U, Malmström A, Westergren-Thorsson G, et al. Different organization of collagen fibrils in stress-incontinent women of fertile age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;**77**:87–94.

[18] Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S, Norwegian EPINCONT Study. Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *N Engl J Med* 2003;**348**:900–7.

[19] Rortveit G, Hannestad YS, Daltveit AK, Hunskaar S. Age- and type-dependent effects of parity on urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Obstet Gynecol* 2001;**98**:1004–10.

[20] Gamé X, Rischmann P, Arnal JF, Malavaud B. Role of estrogens in lower urinary tract physiology and physiopathology. *Prog Urol* 2013;**23**:502–10.

[21] Jean-Baptiste J, Hermieu JF. Sport and urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2010;**20**:483–90.

[22] Bump RC, McClish DM. Cigarette smoking and pure genuine stress incontinence of urine: a comparison of risk factors and determinants between smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:579–82.

[23] Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003;**110**: 247–54.

[24] Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009;**360**:481–90.

[25] Ballanger P, Rischmann P. Incontinence urinaire de la femme : évaluation et traitement. *Prog Urol* 1995;**5**:741–895.

[26] Lenormand L. Recommandations pour l'utilisation du calendrier mictionnel et des questionnaires de symptômes ou de qualité de vie dans l'évaluation d'une incontinence urinaire féminine non neurologique. *Prog Urol* 2007;**17**:1252–63.

[27] Hermieu JF. Comité d'urologie et de pelvipérinéologie de la femme de l'Association française d'urologie. Recommendations for the urodynamic examination in the investigation of non-neurological female urinary incontinence. *Prog Urol* 2007;**17**:1264–84.

[28] Patrick DL. Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). *Urology* 1999;**53**:71–6.

[29] Glavind K, Laursen B, Jaquet A. Efficacy of biofeedback in the treatment of urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;**9**:151–3.

[30] Anaes. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique, mai 2003. Accès : www.has-sante.fr.

[31] Parkkinen A, Karjalainen E, Vartiainen M, Penttinen J. physiotherapy for female stress urinary incontinence: individual therapy at the outpatient clinic versus home-based pelvic floor training: a 5-year follow-up study. *Neurourol Urodyn* 2004;**23**:643–8.

[32] Vandoninck V, Van Balken MR, Finazzi Agro E, Pette F, Caltagirone C, et al. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 2003;**22**:17–23.

[33] Kondo A, Emoto A, Katoh K, Ozawa H, Kamihira O. Long-term results of the pelvic floor muscle training for female urinary incontinence: an 8-year transition tree and predictive parameters. *Neurourol Urodyn* 2007;**26**:495–501.

[34] Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDowell BJ, Dombrowski M, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;**280**:1995–2000.

[35] Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;**13**:509–22.

[36] Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**10**:CD001405.

[37] Tseng LH, Wang AC, Chang YL, Soong YK, Lloyd LK, Ko YJ. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2009;**28**:47–51.
[38] Athanasopoulos A, Perimenis P. Pharmacotherapy of urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;**20**:475–82.
[39] Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008;**54**:543–62.
[40] Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;**4**:CD003781.
[41] Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008;**54**:740–63.
[42] Roxburgh C, Cook J, Dublin N. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**2**:CD003190.
[43] Yamaguchi O. Antimuscarinics and overactive bladder: other mechanism of action. *Neurourol Urodyn* 2010;**29**:112–5.
[44] Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2004;**23**:302–5.
[45] Alhasson A, Glazener CM, Pickard R, N'Dow J. Adrenergic drugs for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD001842.
[46] Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DM, Freeman RM, Zhao YD, Yalcin I, et al. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2005;**173**:1647–53.
[47] Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z, Grant A, N'Dow J. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol* 2007;**51**:67–74.
[48] Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1995;**29**:75–82.
[49] HAS. Soutènement sous-urétral par pose de bandelette synthétique dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine. Voie rétropubienne et voie transobturatrice, 2007. Accès : www.has-sante.fr.
[50] Bezerra CA, Bruschini H, Cody DJ. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**3**:CD001754.
[51] Lapitan MC, Cody JD. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**6**:CD002912.
[52] Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001;**11**:1306–13.
[53] Leval (de) J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol* 2003;**44**:724–30.
[54] Cohen D, Delmas V, Boccon-Gibod L. Anatomy of obturated foramen. Application to trans-obturator slings. *Prog Urol* 2005;**15**:693–9.
[55] Roumeguere T, Quackels T, Bollens R, de Groote A, Zlotta A, Bossche MV, et al. Trans-obturator vaginal tape (TOT) for female stress incontinence: one-year follow-up in 120 patients. *Eur Urol* 2005;**48**:805–9.
[56] Collinet P, Ciofu C, Costa P, Cosson M, Deval B, Grise P, et al. The safety of the inside-out transobturator approach for trans-vaginal tape (TVT-O) treatment in stress urinary incontinence: French registry data on 984 women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;**19**:711–5.
[57] Hermieu JF, Conquy S, Leriche B, Debodinance P, Delorme E, Boccon Gibod L, et al. Synthèse des recommandations pour le traitement de l'incontinence urinaire féminine non neurologique. *Prog Urol* 2010;**20**(Suppl. 2):S94–8.
[58] Misrai V, Roupret M, Xylinas E, Cour F, Vaessen C, Haertig A, et al. Surgical resection for suburethral sling complications after treatment for stress urinary incontinence. *J Urol* 2009;**181**:2198–202.
[59] Delorme E, Hermieu JF, Committee on Women's Urology and Pelviperineology, French Association of Urology. Guidelines for the surgical treatment of female urinary stress incontinence in women using the suburethral sling. *Prog Urol* 2010;**20**(Suppl. 2):S132–42.
[60] Serati M, Bauer R, Cornu JN, Cattoni E, Braga A, Siesto G, et al. TVT-O for the treatment of pure urodynamic stress incontinence: efficacy, adverse effects, and prognostic factors at 5-year follow-up. *Eur Urol* 2013;**63**:872–8.
[61] Nilsson CG, Palva K, Rezapour M, Falconer C. Eleven years prospective follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;**19**:1043–7.
[62] Serati M, Ghezzi F, Cattoni E, Braga A, Siesto G, Torella M, et al. Tension-free vaginal tape for the treatment of urodynamic stress incontinence: efficacy and adverse effects at 10-year follow-up. *Eur Urol* 2012;**61**:939–46.
[63] Madhuvrata P, Riad M, Ammembal MK, Agur W, Abdel-Fattah M. Systematic review and meta-analysis of "inside-out" versus "outside-in" transobturator tapes in management of stress urinary incontinence in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;**162**:1–10.
[64] Waltregny D, Gaspar Y, Reul O, Hamida W, Bonnet P, Leval (de) J. TVT-O for the treatment of female stress urinary incontinence: results of a prospective study after a 3-year minimum follow-up. *Eur Urol* 2008;**53**:401–8.
[65] Abdel-Fattah M, Mostafa A, Familusi A, Ramsay I, N'dow J. Prospective randomised controlled trial of transobturator tapes in management of urodynamic stress incontinence in women: 3-year outcomes from the Evaluation of Transobturator Tapes study. *Eur Urol* 2012;**62**:843–51.
[66] Ogah J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;**4**:CD006375.
[67] Latthe PM, Singh P, Foon R, Toozs-Hobson P. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. *BJU Int* 2010;**106**:68–76.
[68] Calestroupat JP, Triopon G, Soustelle L, Wagner L, Ben Naoum KB, Costa MP. Traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine par TVT : valeur prédictive de l'examen clinique. *Prog Urol* 2004;**14**:28A.
[69] Rezapour M, Falconer C, Ulmsten U. Tension-free vaginal tape (TVT) in stress incontinent women with intrinsic sphincter deficiency (ISD): a long-term follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;**12**:S12–4.
[70] Clemons JL, LaSala CA. The tension-free vaginal tape in women with a non-hypermobile urethra and low maximum urethral closure pressure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;**18**:727–32.
[71] Jeon MJ, Jung HJ, Chung SM, Kim SK, Bai SW. Comparison of the treatment outcome of pubovaginal sling, tension-free vaginal tape, and transobturator tape for stress urinary incontinence with intrinsic sphincter deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008;**199**, 76e1–4.
[72] Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, et al. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;**112**:1253–61.
[73] Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A, Murray C, Thomas E, De Souza A, et al. Three-year follow-up of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency. *Obstet Gynecol* 2012;**119**:321.
[74] Rezapour M, Ulmsten U. Tension-Free vaginal tape (TVT) in women with mixed urinary incontinence–a long-term follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;**12**:S15–8.
[75] Choe JH, Choo MS, Lee KS. The impact of tension-free vaginal tape on overactive bladder symptoms in women with stress urinary incontinence: significance of detrusor overactivity. *J Urol* 2008;**179**:214–9.
[76] Holmgren C, Nilsson S, Lanner L, Hellberg D. Long-term results with tension-free vaginal tape on mixed and stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2005;**106**:38–43.
[77] Hellberg D, Holmgren C, Lanner L, Nilsson S. The very obese woman and the very old woman: tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;**18**:423–9.
[78] Burgio KL, Richter HE, Clements RH, Redden DT, Goode PS. Changes in urinary and fecal incontinence symptoms with weight loss surgery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2007;**110**:1034–40.
[79] Groenen R, Vos MC, Willekes C, Vervest HA. Pregnancy and delivery after mid-urethral sling procedures for stress urinary incontinence: case reports and a review of literature. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;**19**:441–8.
[80] Walsh K, Generao SE, White MJ, Katz D, Stone AR. The influence of age on quality of life outcome in women following a tension-free vaginal tape procedure. *J Urol* 2004;**171**:1185–8.

[81] Moore RD, Gamble K, Miklos JR. Tension-free vaginal tape sling for recurrent stress incontinence after transobturator tape sling failure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;**18**:309–13.
[82] Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A, Schierlitz L, Lim YN, Chao F, et al. Repeat synthetic mid urethral sling procedure for women with recurrent stress urinary incontinence. *J Urol* 2010;**183**:241–6.
[83] Feyeux C, Mourtialon P, Guyomard A, Astruc K, Douvier S, Delorme E. Plication of suburethral slings as treatment of persisting or recurring stress urinary incontinence. *Prog Urol* 2012;**22**:1033–8.
[84] Mostafa A, Agur W, Abdel-All M, Guerrero K, Lim C, Allam M, et al. A multicentre prospective randomised study of single-incision mini-sling (Ajust®) versus tension-free vaginal tape-obturator (TVT-O™) in the management of female stress urinary incontinence: pain profile and short-term outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;**165**:115–21.
[85] Masata J, Martan A, Svabik K. Severe bleeding from internal obturator muscle following tension-free vaginal tape Secur hammock approach procedure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;**19**:1581–3.
[86] Debodinance P, Delporte P, Miniarc TM. Résultats à court terme d'une série prospective de 72 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;**39**:25–9.
[87] Cornu JN, Peyrat L, Skurnik A, Ciofu C, Lucente VR, Haab F. A just single incision transobturator sling procedure for stress urinary incontinence: results after 1-year follow-up. *Int Urogynecol J* 2012;**23**:1265–70.
[88] Abdel-Fattah M, Agur W, Abdel-All M, Guerrero K, Allam M, Mackintosh A, et al. Prospective multi-centre study of adjustable single-incision mini-sling (Ajust®) in the management of stress urinary incontinence in women: 1-year follow-up study. *BJU Int* 2012;**109**:880–6.
[89] Naumann G, Steetskamp J, Meyer M, Laterza R, Skala C, Albrich S, et al. Sexual function and quality of life following retropubic TVT and single-incision sling in women with stress urinary incontinence: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2013;**287**:959–66.
[90] Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011;**59**:387–400.
[91] Abdel-Fattah M, Ford JA, Lim CP, Madhuvrata P. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: a meta-analysis of effectiveness and complications. *Eur Urol* 2011;**60**:468–80.
[92] Chartier-Kastler E, Van Kerrebroeck P, Olianas R, Cosson M, Mandron E, Delorme E, et al. Artificial urinary sphincter (AMS 800) implantation for women with intrinsic sphincter deficiency: a technique for insiders? *BJU Int* 2011;**107**:1618–26.
[93] Roupret M, Misrai V, Vaessen C, Cardot V, Cour F, Richard F, et al. Laparoscopic approach for AUS implantation in women with intrinsic sphincter deficiency incontinence. *Eur Urol* 2010;**57**:499–504.
[94] Richard F, Lefort J, Bitker M, Chartier-Kastler E, Chatelain C. Female incontinence with primary sphincter deficiency: results of artificial urinary sphincter (AMS 800) with long-term follow-up. *J Urol* 1996;**155**:1568.
[95] Costa P, Poinas G, Ben Naoum K, Bouzoubaa K, Wagner L, Soustelle L, et al. Long-term results of artificial urinary sphincter for women with type III stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2013;**63**:753–8.
[96] Ter Meulen PH, Zambon V, Kessels AG, Van Kerrebroeck PE. Quality of life, functional outcome and durability of the AMS 800 artificial urinary sphincter in patients with intrinsic sphincter deficiency. *Urol Int* 2003;**71**:55–60.
[97] Maillet F, Buzelin JM, Bouchot O, Karam G. Management of artificial urinary sphincter dysfunction. *Eur Urol* 2004;**46**:241–5.
[98] Thomas K, Venn SN, Mundy AR. Outcome of the artificial urinary sphincter in female patients. *J Urol* 2002;**167**:1720–2.
[99] Chapple CR, Wein A, Brubaker L, Dmochowski R, Pons ME, Haab F, et al. Stress incontinence injection therapy: what is best for our patients? *Eur Urol* 2005;**48**:552–65.
[100] Kuhn A, Stadlmayr W, Lengsfeld, Mueller MD. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int Urogynecol J* 2008;**19**:817–21.
[101] Vayleux B, Luyckx F, Thélu S, Rigaud J, Bouchot O, Karam G, et al. Adjustable continence therapy in women, middle term follow-up and a new technique for balloon positioning. *Prog Urol* 2010;**20**:520–6.
[102] Chartier-Kastler E, Costa P, Ben Naoum K, Cour F, Le Normand L, Haab F. Étude française multicentrique de l'utilisation des ballons ACT pour le traitement de l'incontinence chez la femme. *Prog Urol* 2007;**17**:1372–7.
[103] Kocjancic E, Crivellaro S, Smith 3rd JJ, Ranzoni S, Bonvini D, Frea B. Adjustable continence therapy for treatment of recurrent female urinary incontinence. *J Endourol* 2008;**22**:1403–7.
[104] Wachter J, Henning A, Roehlich M, Marszalek M, Rauchenwald M, Madersbacher S. Adjustable continence therapy for female urinary incontinence: a minimally invasive option for difficult cases. *Urol Int* 2008;**81**:160–6.
[105] Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;**19**:881–3.
[106] Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;**26**:785–93.
[107] Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: an alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000;**164**:692–7.
[108] De Leat K, Wyndaele JJ. Adverse event after botulinum A toxin injection for neurogenic voidind disorders. *Spinal Cord* 2005;**43**:397–9.
[109] Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al., VESITOX study group in France. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxin A for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol* 2012;**61**: 520–9.
[110] Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, et al. Experience with 100 cases treated with botulinum A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006;**176**: 177–85.
[111] Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Stürzebecher B, Knispel HH. Botulinum A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Urology* 2005;**66**:82–7.
[112] Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Sèze M, Gamé X, Haab F, et al. Botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008;**53**:275–87.
[113] Tanagho EA, Schmidt RA. Bladder pacemaker: scientific basis and clinical future. *Urology* 1982;**20**:614–9.
[114] Chancellor MB, Chartier-Kastler E. Principles of sacral nerve stimulation (SNS) for the treatment of bladder and urethral sphincter dysfunctions. *Neuromodulation* 2001;**3**:16–26.
[115] Blok BF, Groen J, Bosch JL, Veltman DJ, Lammertsma AA. Different brain effects during chronic and acute sacral neuromodulation in urge incontinent patients with implanted neurostimulators. *BJU Int* 2006;**98**:1238–43.
[116] Spinelli M, Giardiello G, Gerber M, Arduini A, van den Hombergh U, Malaguti S. New sacral neuromodulation lead for percutaneous implantation using local anesthesia: description and first experience. *J Urol* 2003;**170**:1905–7.
[117] Kessler TM, Buchser E, Meyer S, Engeler DS, Al-Khodairy AW, Bersch U, et al. Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunction: results of a nationwide registry in Switzerland. *Eur Urol* 2007;**51**:1357–63.
[118] Cardot V, Cour F, Mozer P, Roupret M, Misrai V, Haertig A, et al. Résultats de la neuromodulation sacrée S3 à plus de 5 ans dans la prise encharge des troubles mictionnels chroniques. *Prog Urol* 2008;**18**:774.
[119] Spinelli M, Sievert KD. Latest technologic and surgical developments in using InterStim Therapy for sacral neuromodulation: impact on treatment success and safety. *Eur Urol* 2008;**54**:1287–96.
[120] Ballanger P. Traitement de l'incontinence urinaire féminine non neurologique : arbre décisionnel. *Prog Urol* 2010;**20**(Suppl.):S175–8.
[121] Schrepferman CG, Griebling TL, Nygaard IE, Kreder KJ. Resolution of urge symptoms following sling cystourethropexy. *J Urol* 2000;**164**:1628–31.

Pour en savoir plus

Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011;**59**:387–400.
Stöhrer M, Castro-Diaz D, Chartier-Kästler E, Kramer G, Mattiasson A, Wyndaele JJ. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. In: *Guidelines of the European Association of Urology (EAU)*. Urology eds. Arnhem, European Association of Urology, 2006.
Pariente JL, Conort P. Biomatériaux et génie tissulaire en urologie. *Prog Urol* 2005;**15**:803–1007.
Chartier-Kästler E, Ruffion A. Prise en charge urologique des vessies neurologiques. *Prog Urol* 2006;**17**:291–775.

Actualisation 2003 : Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale : www.has-sante.fr.

AFU (Association française d'urologie). Recommandations pour l'exploration d'une incontinence urinaire féminine non neurologique.2007 : www.urofrance.fr.

AFU. Traitement de l'incontinence urinaire féminine non neurologique. 2010 : www.urofrance.fr.

AFU. Incontinence urinaire de la femme : www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/incontinence-urinaire-de-la-femme.html.

AFU. Vessie neurologique : www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/vessie-neurologique.html.

AFU. Urétrocystoscopie chez la femme : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/uretrocystoscopie-chez-la-femme.html.

AFU. Imagerie du plancher pelvien : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/imagerie-du-plancher-pelvien.html.

AFU. Examen urodynamique : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/examen-urodynamique.html.

AFU. Bandelette TOT pour cure d'incontinence urinaire d'effort chez la femme : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/bandelette-tot-pour-cure-dincontinence-urinaire-deffort-chez-la-femme.html.

AFU. Bandelette TVT pour cure d'incontinence urinaire d'effort chez la femme : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/bandelette-tvt-pour-cure-dincontinence-urinaire-deffort-chez-la-femme.html.

AFU. Neuromodulation des racines sacrées (NMS) pour troubles mictionnels : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/neuromodulation-des-racines-sacrees-nms-pour-troubles-de-la-miction-2.html.

AFU. Injection de toxine botulique dans la paroi vésicale : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/toxine-botulique-injection-dans-la-paroi-vesicale.html.

AFU. Sphincter urinaire artificiel chez la femme : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/cure-dincontinence-urinaire-de-la-femme-par-implantation-dun-sphincter-urinaire-artificiel.html.

AFU. Cystectomie supratrigonale : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/cystectomie-supra-trigonale.html.

AFU. Entérocystoplastie (agrandissement de vessie) : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/enterocystoplastie-agrandissement-de-la-vessie-2.html.

AFU. Dérivation urinaire externe type Bricker : www.urofrance.org/nc/lurologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/derivation-urinaire-externe-type-bricker.html.

F. Cour, Urologue (f.cour@hopital-foch.org).
Service d'urologie, Hôpital Foch, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Cour F. Incontinence urinaire féminine non neurologique : physiopathologie, diagnostic et principes du traitement. EMC - Urologie 2014;7(4):1-26 [Article 18-207-D-20].



Prise en charge de l'incontinence urinaire postprostatectomie totale

P. Mouracade, C. Saussine

L'incontinence urinaire est une complication fréquente de la prostatectomie totale. Elle peut être secondaire à une atteinte sphinctérienne, à un dysfonctionnement vésical ou à l'association des deux. Son incidence rapportée dans la littérature est variable mais les dernières publications indiquent un taux d'incontinence définitive après prostatectomie totale de moins de 10 %. Les modifications de la technique chirurgicale se poursuivent afin d'améliorer ce taux. En l'absence de définition standard de l'incontinence urinaire, son évaluation par des questionnaires validés et des tests objectifs doit être privilégiée sur l'appréciation subjective. Les répercussions de l'incontinence urinaire sur l'activité, les rapports affectifs ou l'estime de soi des patients imposent une évaluation de leur qualité de vie. Le traitement de l'incontinence urinaire peut être conservateur notamment dans les mois qui suivent la prostatectomie totale et comprend l'expectative, l'utilisation de produits absorbants ou non absorbants, les modifications des habitudes de vie, les traitements médicamenteux ou la rééducation fonctionnelle périnéale. En l'absence de récupération suffisante après un délai d'environ un an le traitement sera chirurgical avec les injections péri- ou intra-urétrales dont fait partie la prometteuse thérapie cellulaire, les bandelettes sous-urétrales, les ballons périurétraux et le sphincter artificiel urinaire. L'indication thérapeutique dépendra de la clinique, du bilan complémentaire, de la demande du patient et de ses attentes.

Mots clés : Incontinence urinaire ; Prostatectomie totale ; Cancer de la prostate ; Traitement de l'incontinence urinaire

Plan

Introduction

La prostatectomie totale est un des traitements classiques du cancer localisé de la prostate. Depuis sa standardisation technique par Walsh [1], la morbidité de la prostatectomie totale a diminué. L'incontinence urinaire postopératoire reste une complication fréquente ; elle diminue de façon dramatique la qualité de vie des patients [2] et demeure extrêmement désagréable pour le chirurgien.

En l'absence d'une définition standard, l'évaluation de la continence avec des questionnaires validés et des tests objectifs doit être préférée à l'appréciation subjective de la continence par le patient ou le chirurgien.

L'incontinence urinaire après prostatectomie totale ne se résume pas à la seule incontinence par insuffisance sphinctérienne et un bilan d'évaluation est indispensable pour pouvoir proposer un traitement adéquat permettant d'améliorer la symptomatologie du patient.

Mécanismes de la continence urinaire après prostatectomie totale

La continence est le résultat de trois mécanismes :

- les propriétés viscoélastiques de la vessie qui permettent un remplissage vésical sans augmentation notable de la pression intracavitaire. La compliance vésicale est définie par la formule ΔV/ΔP où V désigne le volume et P la pression. La compliance vésicale normale se situe entre 30 et 50 ml/cmH_2O ;
- la stabilité vésicale lors du remplissage qui prévient toute augmentation de la pression vésicale traduisant une contraction involontaire, celle-ci définissant l'hyperactivité du détrusor ;
- les mécanismes sphinctériens. Le sphincter urétrovésical de l'homme est formé d'une musculature lisse à commande orthosympathique qui prédomine dans la région du col vésical et de l'urètre prostatique [3] et d'une musculature striée à commande volontaire qui prédomine autour de l'urètre membraneux appelé souvent sphincter distal [4]. Le rôle dans la continence du sphincter à musculature striée est minime dans les conditions normales. Ce rôle devient essentiel dans l'urgence mictionnelle où il assure presque entièrement la continence vésicale [5] ainsi que lors de l'interruption rapide d'une miction en cours et lors de l'adaptation au changement de position et à l'effort. Dans ces conditions ce sont surtout les fibres circulaires du sphincter strié de l'urètre qui contribuent à la pression de clôture urétrale active (les fibres à contraction lente en représentent 87 %, les fibres à contraction rapide 13 %). Le muscle élévateur de l'anus qui, chez l'homme, est en contact étroit avec l'urètre membraneux, joue aussi un rôle sphinctérien, par sa contraction active, volontaire, qui permet aux sujets incontinents après une prostatectomie totale d'interrompre leur miction.

Lors d'une prostatectomie totale, une partie de ces mécanismes sphinctériens et notamment une partie de la musculature lisse est retirée avec la pièce opératoire ; le col vésical est parfois conservé et le sphincter distal est normalement toujours préservé.

Longueur urétrale fonctionnelle

Les études de dissections sur des cadavres ainsi que les études urodynamiques et radiologiques ont permis de noter une grande variabilité de la longueur de l'urètre membraneux qui est indépendante de l'âge, de la taille et du poids des patients. Ceci pourrait, pour certains auteurs, expliquer la variabilité de la continence entre les patients après prostatectomie totale [6, 7]. Ainsi, Coakley et al. en 2002 ont proposé d'évaluer la longueur de l'urètre membraneux en préopératoire par une IRM endorectale pour guider le choix thérapeutique et ont conclu que les patients qui présentaient une longueur urétrale entre l'apex prostatique et le bulbe pénien de plus de 12 mm redevenaient plus rapidement continents après prostatectomie totale [8].

L'évaluation urodynamique des patients après prostatectomie totale a montré que plusieurs paramètres jouaient un rôle dans la continence [9, 10] comme la longueur urétrale fonctionnelle ou la pression de clôture urétrale [11]. Dans la zone de longueur urétrale fonctionnelle, l'intégrité de la muqueuse urétrale, de son coussinet vasculaire sous-muqueux et la souplesse des tissus fibroélastiques de la paroi urétrale sont indispensables à l'étanchéité vésicale en permettant une coaptation hermétique de la lumière urétrale sous l'action constrictive du sphincter [12, 13]. Les facteurs qui peuvent altérer (fibrose) ou réduire cette longueur fonctionnelle et donc diminuer l'effet de la coaptation urétrale peuvent aboutir à une incontinence après prostatectomie totale. Différentes études ont suggéré que les patients continents auraient une longueur urétrale fonctionnelle plus importante que celle des patients incontinents après prostatectomie totale. Rudy et al. ont postulé que la préservation de la continence après prostatectomie radicale nécessitait une longueur urétrale fonctionnelle d'au moins 2,8 cm [14].

Physiopathologie de l'incontinence après prostatectomie totale

L'incontinence après prostatectomie totale peut être due à une atteinte sphinctérienne, à une hyperactivité vésicale, à un trouble de la compliance, à l'association de deux de ces paramètres, voire des trois. L'incontinence urinaire par regorgement, liée à une rétention urinaire chronique reste une situation possible mais bien spécifique (Fig. 1).

Dans les études récentes, l'insuffisance sphinctérienne est présentée comme l'étiologie principale de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale [15, 16].

Auparavant, Groutz et al. avaient recherché les différents mécanismes de l'incontinence chez 83 patients opérés par prostatectomie totale en se basant sur l'anamnèse, le catalogue mictionnel, le *pad-test*, la vidéo urodynamique et l'étude pression-débit. Parmi les patients incontinents, 88 % avaient une insuffisance sphinctérienne considérée comme le facteur principal de l'incontinence et 7,2 % avaient une hyperactivité vésicale jugée responsable de l'incontinence alors que celle-ci était retrouvée chez 33,7 % des patients. La diminution de la compliance urétrale par une fibrose de l'urètre permettait dans cette étude d'expliquer l'insuffisance sphinctérienne chez 30,1 % des patients [17].

Atteinte sphinctérienne

Les facteurs susceptibles de compromettre l'intégrité du sphincter urétral sont l'ischémie, la fibrose ou l'atrophie des fibres musculaires, l'atteinte du nerf pudendal et la réduction de la longueur fonctionnelle de l'urètre.

Plusieurs modifications de la technique chirurgicale ont été proposées afin de préserver le plus possible le sphincter urétral pendant une prostatectomie totale. Walsh et al. ont décrit une modification de la dissection apicale en incorporant le tissu postérieur à l'urètre dans l'anastomose vésico-urétrale [18]. Par ailleurs, la meilleure connaissance de l'anatomie chirurgicale apportée par la laparoscopie ainsi que les progrès dans la technique chirurgicale avec moins de manipulations de l'urètre distal, la préservation du tissu périurétral en amont de l'apex [19], l'éversion du col vésical [20], la préservation d'un maximum d'urètre fonctionnel dans le pelvis, la préservation du plexus neurovasculaire, la préservation du col vésical [21] et la

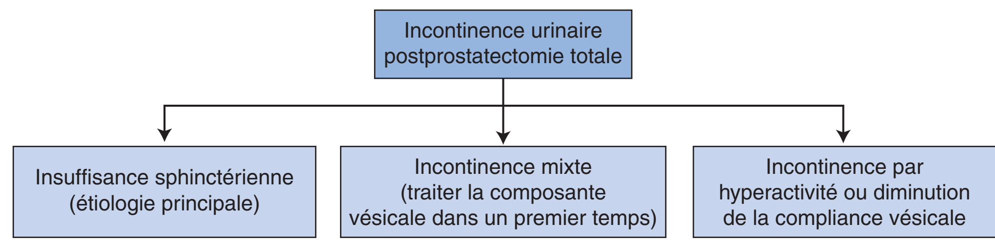


Figure 1. Physiopathologie de l'incontinence postprostatectomie.

préservation des ligaments puboprostatiques [22] ont été décrits comme des facteurs pouvant améliorer le taux de continence par insuffisance sphinctérienne après prostatectomie totale.

Hyperactivité vésicale

Leach et al. ont montré que l'hyperactivité vésicale retrouvée chez les patients après prostatectomie totale était une hyperactivité de novo. Ils ont proposé que cette hyperactivité soit secondaire à une dénervation de la base vésicale pendant la chirurgie [23]. La fréquence de cette hyperactivité vésicale reste diversement appréciée. Si certaines études [24] n'ont retrouvé une hyperactivité vésicale comme seule cause de l'incontinence après prostatectomie totale que dans 1,5 % des cas, d'autres ont avancé des taux de 49 % [25].

Incontinence par regorgement

Dans de rares cas, une incontinence par regorgement est la cause de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale. Son traitement est celui de la rétention chronique et n'a rien de spécifique.

■ Incidence de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale

L'incontinence urinaire est définie par la Société internationale de continence (ICS) comme : « toute perte d'urine involontaire, objectivable, entraînant des problèmes sociaux ou hygiéniques ». Rares sont les études qui rapportent l'incidence de l'incontinence urinaire postprostatectomie selon la définition de l'ICS.

L'incidence de cette incontinence dans la littérature varie de façon importante [26, 27]. Même si des taux d'incontinence de moins de 10 % ont été décrits dans certaines études récentes [27, 28], ils peuvent varier entre 10 et 87 % [29-31].

Les facteurs principaux qui jouent un rôle dans la variation de ces taux d'incontinence sont :

- la méthodologie utilisée pour déterminer la continence : appréciation par le chirurgien ou interrogatoire par un enquêteur externe, réalisation ou non d'un *pad-test*, utilisation de questionnaires validés autoadministrés ou envoyés par la poste à domicile ;
- le moment choisi pour évaluer l'incontinence : dans la littérature celui-ci varie entre 6 et 48 mois après la prostatectomie totale. Ce moment n'est pas neutre puisque si l'incontinence est très fréquente en postopératoire immédiat, elle disparaît en grande partie dans les 18 mois qui suivent. Ainsi après le premier mois postopératoire, 20 à 23 % des patients en moyenne sont continents, 50 à 56 % le seront à 3 mois, 66 % à 6 mois et 70 à 90 % à 1 an [32, 33]. C'est la raison pour laquelle une intervention chirurgicale pour incontinence urinaire après prostatectomie totale n'est habituellement proposée qu'après 1 an de suivi postopératoire afin de permettre à la récupération naturelle de s'exprimer pleinement ;
- la définition retenue de la continence. Pour certaines séries, un patient est continent si :
  - il n'utilise pas de garniture et a un contrôle total des urines ou des fuites exceptionnelles ;
  - il n'utilise pas de garniture mais a des fuites sous la forme de quelques gouttes ;
  - il utilise entre zéro et une garniture par jour.

C'est ainsi qu'en présentant les résultats de la continence après prostatectomie totale selon la première ou la troisième définition, on retrouve respectivement, dans la série de Wei et al., un taux de continence de 65 ou de 84 % [34] et dans celle de Kielb et al., un taux de 76 ou de 99 % [35].

> **Point fort**
>
> Après le premier mois postopératoire, 20 à 23 % des patients en moyenne sont continents, 50 à 56 % le seront à 3 mois, 66 % à 6 mois et 70 à 90 % à 1 an. C'est la raison pour laquelle une intervention chirurgicale pour incontinence urinaire après prostatectomie totale n'est habituellement proposée qu'après un an de suivi postopératoire.

■ Facteurs de risques préopératoires de l'incontinence après prostatectomie totale

Certains facteurs exposent au risque d'incontinence urinaire postopératoire.

Maladies neurologiques

Les patients souffrant d'une maladie neurologique telle qu'un accident vasculaire cérébral, une sclérose en plaques, une maladie de Parkinson sont susceptibles d'avoir une hyperactivité vésicale ou du détrusor et sont à risque d'incontinence urinaire après prostatectomie [36]. Une neuropathie périphérique d'origine diabétique ou alcoolique touchant le sphincter externe est également considérée comme un facteur de risque d'incontinence après prostatectomie [37].

Âge

Le rôle de l'âge reste controversé dans le développement d'une incontinence postopératoire. Plusieurs auteurs considèrent l'âge comme facteur de risque d'incontinence urinaire après prostatectomie totale [38, 39]. Cependant d'autres n'ont pas trouvé d'association entre l'âge et l'incontinence urinaire après prostatectomie totale [27, 40]. On note toutefois une corrélation entre l'âge et le délai de récupération de l'incontinence.

Radiothérapie préopératoire

La prostatectomie totale faite après une radiothérapie prostatique est associée à un taux plus élevé d'incontinence [41]. Ce taux est lié à l'atteinte sphinctérienne et neurologique pelvienne et à la diminution de la compliance vésicale secondaire à la radiothérapie [42].

Chirurgie prostatique

La prostatectomie totale chez les patients aux antécédents de résection transurétrale de prostate ou d'adénomectomie par voie haute est associée selon la littérature à un taux plus élevé d'incontinence urinaire par rapport à la prostatectomie totale chez les patients sans antécédents de chirurgie prostatique [43, 44].

Obésité

L'obésité est aussi un facteur controversé. En effet, pour certaines études, c'est l'indice de masse corporelle (IMC) qui affecte la continence urinaire après prostatectomie totale [34, 45]. Dans d'autres séries, aucune relation entre l'obésité et l'incontinence urinaire après prostatectomie totale n'a été retrouvée [46, 47].

Volume prostatique

Un volume prostatique supérieur à 50 ml affecte la récupération de la continence urinaire après prostatectomie totale. Chez

Tableau 1.
Taux de continence en fonction de la technique chirurgicale.

Technique chirurgicale	Taux d'incontinence urinaire
Prostatectomie totale rétropubienne [49-51]	10 à 40 %
Prostatectomie totale périnéale [52, 53]	4 à 35 %
Prostatectomie totale laparoscopique [49, 50, 54]	10 à 40 %
Prostatectomie totale laparoscopique robot-assistée [48, 51, 55]	10 à 25 %

ces patients la récupération de la continence est plus tardive par rapport à celle des patients avec un volume prostatique inférieur à 50 ml, mais à 2 ans, les taux de continence sont comparables [48].



Facteurs de risque préopératoires d'incontinence urinaire postprostatectomie totale
- Âge
- Maladies neurologiques
- Radiothérapie
- Chirurgie prostatique
- Obésité

■ Continence urinaire et technique chirurgicale utilisée

Les taux de continence urinaire après prostatectomie totale décrits dans la littérature en fonction de la technique chirurgicale sont groupés dans le Tableau 1 [48-55].

Préservation des bandelettes neurovasculaires et/ou greffe nerveuse

La préservation des bandelettes neurovasculaires est un facteur controversé pour le développement postopératoire d'une incontinence urinaire [38-40, 54, 56]. Aucune étude randomisée comparative n'a étudié le bénéfice de la greffe surale sur la continence. Les rares études publiées sur la greffe nerveuse lors d'une prostatectomie totale retrouvaient une amélioration des scores de qualité de vie lorsqu'une greffe nerveuse est faite en l'absence d'une préservation des bandelettes [57].

■ Évaluation de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale

Bilan clinique

Interrogatoire

L'interrogatoire recherche les antécédents de facteurs de risque d'incontinence ou des antécédents d'incontinence urinaire (une étude prospective a retrouvé que 27 % des patients présentant une incontinence urinaire après prostatectomie étaient incontinents en préopératoire [58]). Les prises médicamenteuses doivent être consignées car certaines d'entre elles, comme les diurétiques par exemple, peuvent retentir sur la continence.

La symptomatologie urinaire doit être décrite en détail, en précisant :
- le type d'incontinence : à l'effort, par impériosité, mixte ou par regorgement ;
- l'horaire des fuites : diurne et/ou nocturne ;
- la date d'apparition, la durée, l'évolution dans le temps ;
- le nombre de protections utilisées.

Catalogue mictionnel

Le catalogue mictionnel est un outil indispensable qui doit être rempli impérativement par le patient. Il renseigne sur la capacité vésicale, la fréquence des besoins et les volumes urinés. Il permet de dépister des habitudes hygiénodiététiques déviantes et sera utile dans le suivi thérapeutique.

Questionnaires

Certains questionnaires comme la mesure du handicap urinaire (MHU) évaluent l'incontinence en tant que symptôme. Les répercussions de l'incontinence urinaire sur l'activité, les rapports affectifs ou l'estime de soi des patients imposent également une évaluation de leur qualité de vie par des questionnaires adaptés. Différents questionnaires sont recommandés, comme par exemple l'incontinence qualité de vie (I-QoL) ou l'incontinence impact questionnaire (IIQ) qui ont la particularité d'être traduits en français.

Examen clinique et « pad-test »

L'examen clinique doit être complet et associé à la réalisation d'un *pad-test*.

La sévérité de l'incontinence urinaire doit être évaluée de façon objective par le *pad-test*. Ce test permet d'estimer le volume des fuites urinaires par la pesée des protections après 1 heure ou 24 heures d'activité.

L'avantage du *pad-test* de 1 heure est qu'il peut être réalisé en consultation en reproduisant les différentes activités journalières pendant une période de 1 heure (le *pad-test* standardisé selon l'ICS [59] ou le *pad-test* provoqué après remplissage vésical [60, 61]).

“ *À retenir*

***Pad-test* standardisé selon l'ICS**
Le test dure 1 heure et débute au temps 0 sans que le patient ait uriné.
- Temps 0 : mise en place d'un système absorbant préalablement pesé au gramme près.
- Pendant les 15 premières minutes, le patient boit 500 ml d'eau et reste allongé.
- Pendant les 30 minutes suivantes, le patient marche, monte et descend les escaliers.
- Pendant les 15 dernières minutes, le patient doit :
  - passer de la position debout à la position assise, 10 fois ;
  - tousser vigoureusement 10 fois ;
  - courir pendant 1 minute ;
  - ramasser cinq objets posés au sol ;
  - se laver les mains pendant 1 minute sous l'eau courante.

Au terme des 60 minutes, le système absorbant est pesé. Il est demandé au patient d'uriner et le volume recueilli est mesuré.

L'avantage du *pad-test* de 24 heures est qu'il reflète plus les pertes urinaires en fonction de l'activité journalière de chaque patient.

Concernant la standardisation du volume urinaire lors du *pad-test*, il a été montré que la standardisation de ce volume par un remplissage à 50 % de la capacité vésicale fonctionnelle permet une plus grande fiabilité du test [61].

> **Point fort**
>
> **Interprétation du *pad-test* de 1 heure standardisé selon l'ICS**
> • incontinence légère : 1 à 10 g
> • incontinence modérée : 11 à 50 g
> • incontinence sévère : > 51 g

Examens complémentaires

Échographie

L'échographie permet de vérifier l'appareil urinaire avec notamment la mesure du résidu postmictionnel et d'exclure une affection des organes pelviens pouvant interférer avec l'appareil vésicosphinctérien.

Cystoscopie

L'urétrocystoscopie permet de rechercher une sténose urétrale, une sténose anastomotique ou un corps étranger intravésical et de déterminer les patients qui peuvent bénéficier d'une injection périurétrale, la longueur urétrale sus-sphinctérienne devant mesurer au moins 0,5 mm pour que l'injection soit envisageable [62].

Urétrocystographie rétrograde et mictionnelle

L'urétrocystographie rétrograde permet d'éliminer une sténose urétrale ou une sténose anastomotique, une béance du col et de mesurer la longueur urétrale fonctionnelle.

Bilan urodynamique

Le rôle du bilan urodynamique dans l'incontinence urinaire postprostatectomie totale est de différencier une incontinence par insuffisance sphinctérienne d'un dysfonctionnement vésical (hyperactivité du détrusor/vessie non compliante).

Évaluation de la sévérité de l'incontinence urinaire

On distingue les incontinences légères (une à deux protections par jour), les incontinences modérées (trois à quatre protections par jour) et les incontinences sévères (cinq protections ou plus ou port permanent d'un étui pénien).

■ Cas de la sténose anastomotique

Les taux de sténose anastomotique après prostatectomie totale varient entre 0,5 % et 14 % et semblent plus conditionnés par les complications locales que par la technique de confection de l'anastomose [63]. Ces sténoses doivent être traitées et stabilisées avant d'envisager la prise en charge de l'incontinence dans un deuxième temps.

Le traitement recommandé est soit une dilatation urétrale (ballonnet endo-urétral) [64], soit une résection endoscopique du cal fibreux en cas de sténose anastomotique serrée [65] puis la réalisation de cathétérismes intermittents si la sténose récidive à court terme.

■ Traitement de l'incontinence urinaire postprostatectomie

Les options thérapeutiques et leurs indications sont représentées dans la Figure 2.

Traitement conservateur

Le traitement conservateur regroupe les traitements non chirurgicaux à visée curative ou palliative. Les traitements

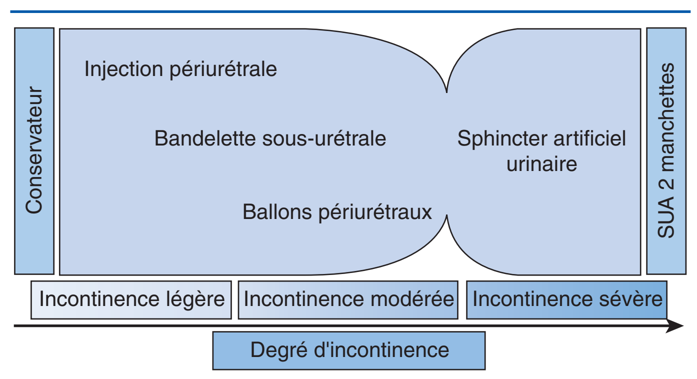


Figure 2. Options thérapeutiques.

> **À retenir**
>
> **Évaluation d'une incontinence urinaire postprostatectomie**
> • Interrogatoire : type d'incontinence, horaire des fuites, date d'apparition, évolution dans le temps, nombre de protections journalières, etc.
> • Catalogue mictionnel : fréquence des mictions, diurèse journalière, type de besoins, capacité vésicale.
> • Questionnaires : incontinence et qualité de vie, impact psychologique, contraintes, gêne sociale.
> • Examen clinique : examen neurologique, test à la toux, *pad-test*, etc.
> • Échographie : pathologie pelvienne, mesure du résidu postmictionnel.
> • Cystoscopie : sténose urétrale, sténose anastomotique, corps étranger, longueur urétrale sus-sphinctérienne.
> • Urétrocystographie : sténose urétrale, sténose anastomotique, béance du col, longueur urétrale fonctionnelle.
> • Bilan urodynamique : compliance vésicale, capacité vésicale, hyperactivité du détrusor, pression de clôture, longueur urétrale fonctionnelle.

palliatifs ne doivent pas être considérés comme des traitements définitifs. Leur rôle est d'aider les patients à mieux assumer leur incontinence et de diminuer l'impact psychologique de l'incontinence. Ils correspondent à l'utilisation de produits non absorbants (sonde vésicale à demeure, cathéter sus-pubien, étui pénien, clampe-pince), ou de produits absorbants communément appelés « protections » ou « couches » (protections anatomiques, changes complets, slips absorbants). Les traitements potentiellement curatifs comprennent la modification des habitudes de vie (arrêt de la cigarette, arrêt de la consommation de caféine, diminution des apports hydriques et perte de poids), le traitement médicamenteux, le *biofeedback* et la rééducation périnéale.

Sélection des patients

Le meilleur traitement reste préventif avec une bonne sélection des candidats à la prostatectomie en évitant d'opérer les patients présentant les facteurs de risques d'incontinence urinaire et en respectant une bonne technique chirurgicale.

Rééducation périnéale et sphinctérienne périopératoire

La rééducation périnéale doit être proposée dans les cas d'incontinence urinaire peu sévère, chez des patients motivés. Plusieurs études randomisées ont montré un raccourcissement du délai de retour à la continence et une amélioration de la qualité de vie des patients après rééducation [66, 67].

Tableau 2.
Complications des sphincters urinaires artificiels selon les séries.

Investigateurs	Nombre patients	Révision	Infection	Érosion	Atrophie	Satisfaction
Montague [79] (1992)	166	19,3 %	1,2 %	6,6 %	6,6 %	75 %
Fishman [80] (1992)	148	17 %	7 %	2 %	7,4 %	90 %
Leo et Barret [81] (1993)	144	13 %	2 %	2 %	0 %	92 %
Light [82] (1992)	126	27 %	7 %	0 %	19 %	95 %
Gundian [83] (1989)	117	32 %	2,5 %	7 %	18 %	83 %
Litwiller [84] (1996)	65	18 %	6 %	3,1 %	9 %	90 %
Simon [85] (2005)	47	40 %	10,6 %	4 %	NC	95 %

NC : non communiqué.

En effet la rééducation périnéale pré- et postopératoire entraîne une récupération plus précoce de la continence et permet une réduction des épisodes d'incontinence de 54 à 72 % [68] ; mais à 1 an, les résultats sur la continence sont comparables avec ou sans rééducation [66, 67, 69, 70]. On ne peut actuellement préconiser un type de rééducation plus qu'un autre.

L'avantage de la rééducation périnéale préopératoire est qu'elle est effectuée au moment où le sphincter strié est intact permettant ainsi une meilleure prise de conscience du rôle du sphincter dans la continence urinaire. Elle est bien acceptée des patients et leur propose une attitude active en attendant l'intervention.

Traitement pharmacologique

Les anticholinergiques n'ont leur place qu'en cas d'hyperactivité du détrusor qui est une circonstance peu fréquente par rapport à l'insuffisance sphinctérienne, mais qui peut être prédominante dans les premières semaines après la prostatectomie. Cinq molécules sont actuellement disponibles en France, l'oxybutynine (Ditropan®), le chlorhydrate de trospium (Ceris®), le flavoxate (Urispas®), la toltérodine (Détrusitol®) et la solifénacine (Vesicare®), ces deux dernières n'étant pas remboursées par la Sécurité sociale.

La duloxétine est un médicament de la classe des antidépresseurs, inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dont le rôle dans le traitement de l'incontinence urinaire par atteinte sphinctérienne commence à se préciser. L'effet de la duloxétine ne consiste pas en une augmentation du tonus sphinctérien au repos mais en une augmentation de l'activité réflexe au moment de l'effort [71]. Utilisée initialement dans le traitement de l'incontinence urinaire à l'effort de la femme, ce médicament a récemment montré son efficacité dans le traitement de l'incontinence après prostatectomie totale en diminuant de moitié le nombre de protections utilisées, et en permettant à 35 % des patients de n'avoir aucune ou qu'une seule protection quotidienne [72]. L'association de la duloxétine à la rééducation périnéale permet un meilleur résultat que la rééducation toute seule [73]. Le principal effet secondaire de la duloxétine est les nausées. La duloxétine n'est pour l'instant pas titulaire en septembre 2007 d'une autorisation de mise sur le marché en France et est non remboursée par la Sécurité sociale.

Traitement chirurgical de l'incontinence postprostatectomie

Sphincter urinaire artificiel

Le sphincter urinaire artificiel est considéré comme le traitement de référence de l'incontinence urinaire par insuffisance sphinctérienne. Cette intervention, conformément aux recommandations de la Haute autorité de santé, doit impérativement être réalisée dans des centres avec environnement urologique spécialisé.

En France en 2003, 520 implantations ont été recensées (programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI]) chez l'homme dont 430 poses périurétrales et 90 péricervicales. Aux États-Unis en 2005, 6 % des patients avec incontinence urinaire postprostatectomie totale ont bénéficié de la mise en place de sphincter urinaire artificiel [74].

Un seul dispositif est disponible : l'American Medical Systems 800 (AMS 800™) dont la prise en charge par la Sécurité sociale est totale.

Le sphincter et ses composants sont disponibles selon différents modèles :

- pour les manchettes occlusives : 12 longueurs sont proposées de 4 à 11 cm dont quatre longueurs principalement utilisées chez les hommes au niveau urétral (4 cm, 4,5 cm, 5 cm et 5,5 cm) ;
- pour les ballons régulateurs de pression : cinq plages de pression existent de 41 à 50 cmH_2O, de 51 à 60 cmH_2O, de 61 à 70 cmH_2O, de 71 à 80 cmH_2O et de 81 à 90 cmH_2O ;
- pour la pompe de contrôle : un seul modèle existe avec un bouton de désactivation.

Technique

Après prostatectomie totale, l'implantation de la manchette du sphincter urinaire artificiel se fait exclusivement au niveau de l'urètre bulbaire. Deux voies d'abord sont envisageables ; la voie périnéale ou la voie pénoscrotale.

Contre-indications

Les contre-indications à l'implantation de sphincter urinaire artificiel sont une mauvaise dextérité manuelle, une capacité mentale limitée, une sténose de l'anastomose urétrovésicale non contrôlée et la diminution de la compliance vésicale mettant en danger le haut appareil urinaire d'où l'indication dans ce cas précis d'associer la mise en place du sphincter urinaire artificiel à une entérocystoplastie d'agrandissement. La radiothérapie pelvienne reste une contre-indication relative.

Résultats

Le taux de continence après implantation de sphincter urinaire artificiel varie entre 75 et 90 % (défini par le port de zéro à une garniture par jour). Le taux de satisfaction des patients varie entre 85 et 95 % [75-77]. Le taux de révision est de 40 à 64 % à 10 ans [78].

Complications

Les complications peropératoires sont représentées par les plaies de l'urètre et les saignements périnéaux ; en postopératoire, on observe des hématomes périnéaux et scrotaux, des rétentions urinaires, des érosions de l'urètre, l'infection du sphincter urinaire artificiel et le dysfonctionnement mécanique du sphincter urinaire artificiel. L'érosion est la complication la plus redoutable ; elle survient entre le 3e et le 4e mois postopératoire. Les érosions qui se manifestent plus tôt sont secondaires à une plaie urétrale ou du col vésical passée inaperçue en peropératoire. Le taux d'érosion a diminué de 25 % à 5 % depuis l'introduction de l'activation différée du sphincter urinaire artificiel (Tableau 2) [79-85].

Récidive de l'incontinence après sphincter urinaire artificiel

La récidive d'incontinence urinaire après implantation de sphincter urinaire artificiel peut être due à une atrophie urétrale conduisant à une diminution de l'efficacité de la manchette ou à un dysfonctionnement mécanique qui intéresse en premier la manchette puis la pompe et enfin le système de connexion.

> **À retenir**
>
> **Facteurs de risque d'érosion d'un sphincter urinaire artificiel**
> • la radiothérapie pelvienne
> • l'instrumentation endo-urétrale sans désactivation préalable du sphincter urinaire artificiel
> • le mauvais choix de la taille de la manchette
> • l'utilisation de ballons de pression supérieure à 80 cmH_2O

Sphincter et radiothérapie

Dans une méta-analyse faite sur des études datant de 1989 à 1998, le taux d'érosion chez des patients ayant eu de la radiothérapie était de 11 % et le taux de continence de 68 %. L'augmentation du taux de complications liées à un antécédent de radiothérapie externe ou de brachythérapie reste controversée. Manunta et al. (2000) ont rapporté que l'irradiation prostatique après prostatectomie totale augmentait le taux de complications et réduisait le taux de succès du sphincter urinaire artificiel. Walsh et al. (2002) ont rapporté, dans une série de 98 patients opérés dont 22 patients avaient eu une irradiation pelvienne, un taux plus élevé de complications (41 % versus 11 %), un taux plus élevé de révisions 36 % versus 24 %, mais un même taux de succès de 70 % chez les patients irradiés ou pas. Gomha et Boone [86] ont noté des taux de complications identiques, des taux de révisions similaires et des taux de succès similaires. Pour ces auteurs, les taux de satisfaction, de révisions, d'infections et la technique de pose ne sont pas influencés par la radiothérapie pelvienne.

D'après les plus larges séries, l'irradiation prostatique ne compromet donc pas les chances de succès du sphincter urinaire artificiel, avec un éventuel surcroît de morbidité faible [86, 87].

Injections périurétrales

Le but des injections intra-urétrales de produits comblants est de créer une résistance à l'écoulement des urines en augmentant la coaptation urétrale.

Plusieurs produits ont été utilisés, le polytétrafluoroéthylène-PTFE (Téflon®), le collagène bovin (Contigen®), le silicone (Macroplastique®), le carbone zirconium (Durasphere®), l'acide hyaluronique/dextranomer (Zuidex®) et la graisse autologue.

Le produit le plus utilisé en France est le Macroplastique® qui est constitué de silicone élastomère, le polydiméthylsiloxane (PDMS), en suspension dans un gel non siliconé de polyvinyl-pyrrolidone (PVD). Le PDMS est constitué de particules de taille moyenne de 156,5 µm. Le Macroplastique® a la caractéristique d'être non résorbable et ne migre pas dans les tissus (ganglions, poumon ou cerveau) comme cela a été décrit pour le Téflon®.

Technique

L'injection peut se faire sous anesthésie locale à la Xylocaïne® 2 %, par voie endoscopique en injectant le Macroplastique® en sous-muqueux au niveau de l'urètre sus-sphinctérien jusqu'au comblement de la lumière urétrale. Plusieurs injections (trois ou quatre) sont souvent nécessaires avant de noter une amélioration [88].

Contre-indications

Il n'y a pas de véritables contre-indications aux injections périurétrales en dehors de l'allergie aux produits utilisés. Ces injections peuvent s'avérer difficiles, voire impossibles en cas de fibrose périurétrale sévère d'origine postradique par exemple.

Résultats

Le taux de continence rapporté chez l'homme après injection de silicone varie entre 25 à 45 %. Bugel et al. ont décrit une dégradation rapide des résultats avec le temps ; le taux de continence étant de 40 % à 1 mois, 33 % à 6 mois et 26 % à 1 an [89]. La durée moyenne de réponse après l'injection est de 7 mois seulement [88].



Figure 3. Ballon proACT®.

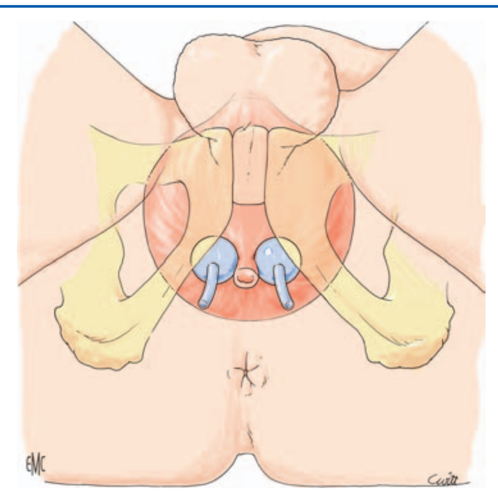


Figure 4. Principe du ballon proACT®.

Complications

Les complications rapportées sont des réactions vagales lors des injections périurétrales sous anesthésie locale, des infections urinaires non compliquées, une rétention aiguë des urines transitoire et paradoxalement une aggravation de l'incontinence après les injections.

Ballons périurétraux (adjustable continence therapy : proACT®)

De développement récent, le concept de ballons périurétraux a été développé fin 1999. Ils ont pour objectif de comprimer l'urètre dans la région du sphincter externe strié déficient. Les ballons périurétraux sont encore en phase d'évaluation chez l'homme (Fig. 3 , 4).

Technique

Il s'agit d'un système de deux ballons en silicone reliés par une tubulure de taille variable (9 à 12 cm) à un port ou chambre d'injection permettant de remplir ou de vider le ballon avec un liquide constitué d'un mélange d'eau stérile et de produit de contraste radio-opaque. Ces ballons sont implantés par voie percutanée sous-scrotale de part et d'autre de l'urètre sous le col vésical (proACT®). Pour les maintenir en place, ils sont remplis en peropératoire avec 1 à 1,5 ml. Le port est placé sous la peau scrotale de chaque côté du raphé médian. Selon le résultat observé, le volume de chaque ballon (2 à 5 ml) peut ensuite être ajusté par ponction percutanée du port après un délai de 6 à 8 semaines puis toutes les 4 semaines. Les avantages de cette méthode sont nombreux : possibilité de pose sous anesthésie locale, caractère mini-invasif, bonne tolérance par les patients, possibilité d'un réglage aisé en consultation et explantation facile en ambulatoire en cas de complications (Fig. 4).

Tableau 3.
Résultats des ballons proACT® dans les différentes séries.

	Nombre de patients	Recul moyen	Guérison (zéro à une garniture journalière)	Amélioré	Échec
Schlarp (2003)	60	10 mois	57 %	25 %	18 %
Gilling (2004)	64	8,7 mois	52,4 %	21,4 %	26,2 %
Hübner (2005)	117	13 mois	67 %	25 %	8 %
Trigo Rocha (2006)	25	22,4 mois	65,2 %	13 %	22 %

Tableau 4.
Complications des ballons périurétraux.

	Hübner	Trigo-Rocha	Crivellaro	Lebret	Schlarp
Nombre de patients	117	25	44	62	62
Rétention	6 %	4 %		1,6 %	
Rupture du ballon	10 %				
Migration du ballon sans érosion	7 %	12 %			
Érosion urétrale ou vésicale secondaire	6,4 %			1,6 %	
Explantation	26 %	4 %	13 %	11,2 %	
Révision	47,7 %	17,3 %			22,5 %

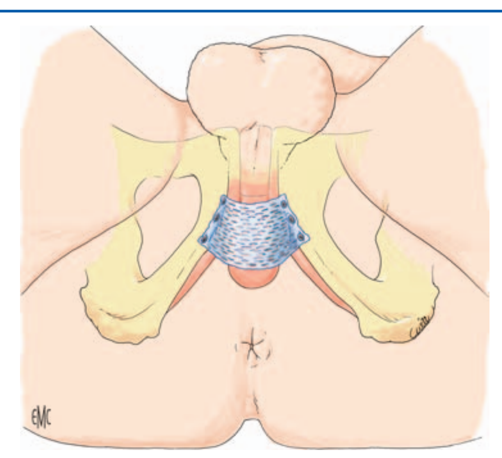


Figure 5. Bandelette sous-urérale type Invance™.

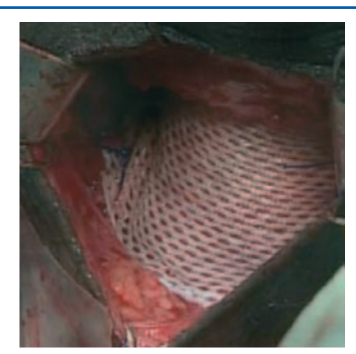


Figure 6. Bandelette bulbo-urétrale à ancrage osseux.

Résultats

Le taux de guérison défini par le port de zéro à une garniture journalière varie entre 52 et 67 % selon les séries. Le taux d'échec varie entre 8 et 26 % (Tableau 3).

Complications

Les complications peropératoires sont : la perforation vésicale ou urétrale.

Les complications postopératoires sont : la rupture du ballon, la rétention urinaire, l'érosion urétrale ou vésicale, la migration du ballon, l'infection du matériel exigeant son explantation avec réimplantation différée de 1 à 2 mois (Tableau 4).

Bandelettes sous-urétrales (BSU)

Actuellement en France il n'y a pas encore de tarification « classification commune des actes médicaux » (CCAM) de ces BSU et elles ne sont implantées que dans les hôpitaux publics qui acceptent de les prendre en charge. Parmi les modèles les plus utilisés, on distingue la bandelette Invance™ et la bandelette I-Stop® TOMS. Le principe de ces BSU est d'exercer une poussée vers le haut sur l'urètre bulbaire sans pour autant obstruer sa lumière. Le mécanisme exact de ces BSU sur la continence reste débattu (Fig. 5, 6).

Technique

Deux techniques de pose de BSU peuvent être décrites schématiquement.

- La technique de la BSU à ancrage osseux vissé : par une incision médiane de 4 cm entre scrotum et anus, on aborde les branches ischiopubiennes pour y fixer six vis en titane qui maintiennent la BSU Invance™ en tension pour exercer une poussée sur l'urètre bulbaire.
- La technique de la BSU transobturatrice I-Stop® TOMS : implantées par une incision identique. La bandelette est passée à travers les trous obturateurs et la poussée sur l'urètre est possible par une traction sur la bandelette, celle-ci étant maintenue en place par un fort coefficient de friction avec les tissus musculaires et aponévrotiques traversés.

Contre-indications

Les contre-indications des BSU sont rares en dehors des allergies aux matériaux utilisés.

Résultats

Le succès varie entre 50 et 80 % selon les séries (Tableau 5).

Complications

Le taux d'infection pour les BSU type Invance™ varie entre 1,3 et 8 %. Le taux de rétention aiguë des urines après mise en place de BSU varie entre 12 et 18 % mais tous les patients reprennent leurs mictions après sevrage. Le taux de douleur périnéale varie entre 4 et 22 % dans la plupart des séries. La radiothérapie semble être un facteur favorisant les érosions urétrales.

Bandelettes sous-urétrales ajustables

Une nouvelle BSU connue sous le nom de MRS (Male Remeex Sling) a été utilisée récemment dans le cadre de l'incontinence

Tableau 5.
Taux de succès des bandelettes sous-urétrales (BSU) à ancrage osseux.

	Type de BSU	Nombre de patients	Recul	Succès	Amélioration	Échec
Cerqueira (2005)	Six vis + bandelette en polyester enduit de silicone	10	9 mois (3-17)	80 %	20 %	0 %
Comiter (2005)	Quatre vis + bandelette de polypropylène	48	48 mois (24-60)	65 %	20 %	15 %
Fassi-Fehri (2004)	Six vis + bandelette en polyester enduit de silicone	22	3 mois (1-10)	50 %	22,7 %	27,3 %
Dikranian (2004)	Six vis + bandelette en polyester enduit de silicone	16	12 mois	87 %	13 %	0 %

urinaire postprostatectomie totale. La caractéristique de cette BSU est qu'elle peut être ajustée en postopératoire permettant de contrôler cliniquement les fuites urinaires. Après un recul de 32 mois, le taux de succès (pas de garniture) était de 64,7 % et le taux de continence (zéro à une garniture) était de 80,4 %. La complication principale était une perforation vésicale dans 9,8 % [90].

Thérapie cellulaire

Cette technique est encore dans le domaine expérimental même si des expériences cliniques ont déjà eu lieu. Le principe est bien établi et consiste en la restauration du sphincter urétral par un apport de tissu ou de cellules autologues. Les modalités restent en revanche variables. Schématiquement, on distingue la culture de cellules souches obtenues à partir d'un prélèvement de muscle strié, ces cellules étant ensuite réinjectées en péri- ou intrasphinctérien dans l'espoir d'une nouvelle différenciation. À l'opposé, certains défendent le principe du prélèvement de lambeaux de muscles striés réimplantés en périurétral en vue d'une autogreffe tissulaire.

Des essais cliniques sont en cours chez l'homme pour mieux évaluer la faisabilité et les résultats de ce nouveau procédé. Le travail le plus important provient du groupe de Strasser qui rapporte l'utilisation des cellules souches musculaires chez 130 patients dont 45 hommes [91]. Dans un premier temps, une biopsie musculaire était réalisée sous anesthésie locale suivie d'une croissance in vitro. Les fibroblastes étaient ensuite injectés en sous-muqueux et les myoblastes dans le sphincter par voie échoguidée : par ce procédé, 32 des 45 hommes étaient traités avec succès avec une amélioration significative de la qualité de vie. Après traitement, il y avait une augmentation de l'épaisseur du sphincter de 52 % et de l'urètre de 39 % ainsi que de l'activité et de la contractilité du sphincter de 265 %. Aucun effet secondaire n'était évoqué. Malheureusement, la publication officielle des travaux de cette équipe, non citée volontairement, a fait l'objet d'une radiation rétrospective après un audit qui a constaté des irrégularités graves dans la méthodologie.

■ Indications des différents traitements chirurgicaux

Le sphincter urinaire artificiel est destiné exclusivement au traitement des incontinences sévères d'origine sphinctérienne dont il n'existe pas d'alternative pour la correction de ce type d'incontinence. Dans le cas d'une hyperactivité du détrusor associée à une insuffisance sphinctérienne, l'implantation du sphincter urinaire artificiel doit être réalisée conjointement au traitement de l'hyperactivité du détrusor.

Les injections périurétrales permettent une amélioration de la continence chez les patients avec une incontinence urinaire minime ou chez ceux qui ne peuvent pas bénéficier d'autres techniques. L'avantage de cette technique chirurgicale est qu'elle est mini-invasive, simple à réaliser avec peu de complications. Les injections périurétrales étaient indiquées initialement chez les patients qui développent une incontinence urinaire après résection transurétrale de prostate. Les patients présentant une incontinence urinaire après prostatectomie totale bénéficient peu de ces injections. Dans aucun cas les injections ne doivent être utilisées pour une incontinence urinaire par hyperactivité du détrusor.

Les ballons périurétraux sont indiqués dans le traitement de l'incontinence urinaire par insuffisance sphinctérienne quel que soit son grade. Ils peuvent être proposés en première intention ou bien en cas d'échec des autres techniques.

Les BSU sont indiquées dans l'incontinence urinaire légère à modérée par insuffisance sphinctérienne.

■ Conclusion

L'incontinence urinaire après prostatectomie totale reste une complication fréquente. Un traitement conservateur est toujours indiqué en première intention. En cas d'échec, plusieurs traitements chirurgicaux sont désormais disponibles dont certains sont peu invasifs, permettant de choisir au mieux l'intervention la plus adaptée pour chaque patient. L'échec d'une technique n'empêche pas d'espérer un succès avec un autre procédé.



■ Références

[1] Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983;**4**:473-85.

[2] Augustin H, Pummer K, Daghofer F, Habermann H, Primus G, Hubmer G. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2002;**42**:112-7.

[3] Burnett AL, Mostwin JL. In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: relevance to continence preservation following major pelvic surgery. *J Urol* 1998;**160**:1301-6.

[4] Turner W, Arwick R. The sphincter mechanisms: their relation to prostatic enlargement and its treatment. In: Hinman F, editor. *Benign prostatic hypertrophy*. New York: Springer-Verlag; 1983. p. 809-28.

[5] Buzelin JM. *Urodynamique, bas appareil urinaire*. Paris: Masson; 1988.

[6] Myers RP. Male urethral sphincter anatomy and radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1991;**18**:211-27.

[7] Shah PJ, Abrams PH, Feneley RC, Green NA. The influence of prostatic anatomy and the differing effects of prostatectomy according to the surgical approach. *Br J Urol* 1979;**51**:549-55.

[8] Coakley FV, Eberhardt S, Kattan MW, Wei DC, Scardino PT, Hricak H. Urinary continence after radical retropubic prostatectomy: relationship with membranous urethral length on preoperative endorectale magnetic resonance imaging. *J Urol* 2002;**168**:1032-5.

[9] Kleinhans B, Gerharz E, Melekos M, Weingärtner K, Kälble T, Riedmiller H. Changes of urodynamic findings after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 1999;**35**:217-21.

[10] Ficazzola MA, Nitti VW. The etiology of post-radical prostatectomy incontinence and correlation of symptoms with urodynamic findings. *J Urol* 1998;**160**:1317-20.

[11] Presti JC, Schmidt RA, Narayan PA, Carroll PR, Tanagho E. Pathophysiology of urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1990;**143**:975-8.

[12] Hauri D. Urinary continence after radical prostatectomy: the urodynamic proof of an anatomical hypothesis. *Urol Int* 1977;**32**:149-60.

[13] Leach GE, Yun SK. Post prostatectomy incontinence: part I and II. *Neurourol Urodyn* 1992;**11**:91.

[14] Rudy DC, Woodside JR, Crawford ED. Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy. A prospective study. *J Urol* 1984;**132**:708-12.

[15] Kielb SJ, Clemens JQ. Comprehensive urodynamics evaluation of 146 men with incontinence after radical prostatectomy. *Urology* 2005;**66**:392-6.
[16] Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I. Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). *Neurourol Urodyn* 2006;**25**:2-7.
[17] Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. The Pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamics study. *J Urol* 2000;**163**:1767-70.
[18] Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;**152**:1831-6.
[19] Steiner MS. Anatomic basis for the continence-preserving radical retropubic prostatectomy. *Semin Urol Oncol* 2000;**18**:9-18.
[20] Walsh PC, Marschke PL. Intussusception of the reconstructed bladder neck leads to earlier continence after radical prostatectomy. *Urology* 2002;**59**:934-8.
[21] Srougi M, Nesrallah LJ, Kauffmann JR, Nesrallah A, Leite KR. Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial. *J Urol* 2001;**165**:815-8.
[22] Poore RE, Mccullough DL, Jarow JP. Puboprostatic ligament sparing improves urinary continence after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1998;**51**:67-72.
[23] Leach GE, Trockman B, Wong A, Hamilton J, Haab F, Zimmern PE. Post prostatectomy incontinence urodynamic findings and treatment outcomes. *J Urol* 1996;**155**:1256-9.
[24] Winters JC, Appell RA, Rackley RR. Urodynamic findings in post prostatectomy incontinence. *Neurourol Urodyn* 1998;**17**:493-8.
[25] Khan Z, Mieza M, Starer P, Singh VK. Post-prostatectomy incontinence. A urodynamic and fluoroscopic point of view. *Urology* 1991;**38**:483-8.
[26] Davidson PJ, Van Den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: Prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996;**29**:168-73.
[27] Burkhard FC, Kessler TM, Fleischmann A, Thalmann GN, Schumacher M, Studer UE. Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy-does it have an impact on urinary continence? *J Urol* 2006;**176**:189-95.
[28] Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Romics I. Urinary incontinence and voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy (prospective urodynamic study). *Neurourol Urodyn* 2006;**25**:2-7.
[29] Gray M, Petroni GR, Theodorescu D. Urinary function after radical prostatectomy: a comparison of the retropubic and perineal approaches. *Urology* 1999;**53**:881-90.
[30] Fowler FL, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson J, Roman A, Wennberg J. Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: results from a Medicare survey. *Urology* 1995;**45**:1007-13.
[31] Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: Morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994;**43**:47-51.
[32] Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1997;**158**:1470-5.
[33] Scott G, O'leary SM. Management considerations of urinary incontinence and erectile dysfunction after local therapy for prostate cancer. In: Kantoff P, editor. *Prostate cancer principle and practice*. Baltimore: Lippincott-Williams and Wilkins; 2002. p. 218-23.
[34] Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;**164**:744-8.
[35] Kielb S, Dunn RL, Rashid MG, Murray S, Sanda MG, Montie JE, et al. Assessment of early continence recovery after radical prostatectomy: patient reported symptoms and impairment. *J Urol* 2001;**166**:958-61.
[36] Staskin DS, Vardi Y, Siroky MB. Post-prostatectomy continence in the Parkinsonian patient: The significance of poor voluntary sphincter control. *J Urol* 1988;**140**:117-8.
[37] Khan Z, Mieza M, Starer P, Singh VK. Post-prostatectomy incontinence. A urodynamic and fluoroscopic point of view. *Urology* 1991;**38**:483-8.
[38] Kübler HR, Tseng TY, Sun L, Vieweg J, Harris M, Dahm P. Impact of nerve sparing technique on patient self-assessed outcomes after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 2007;**178**:488-92.
[39] Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996;**156**:1707-13.
[40] Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence, and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999;**162**:433-8.
[41] Rainwater LM, Zincke H. Radical prostatectomy after radiation therapy for cancer of the prostate: feasibility and prognosis. *J Urol* 1988;**140**:1455-9.
[42] Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;**153**:104-10.
[43] Colombo R, Naspro R, Salonia A, Montorsi F, Raber M, Suardi N, et al. Radical prostatectomy after previous prostate surgery: clinical and functional outcomes. *J Urol* 2006;**176**:2459-63.
[44] Karakiewicz PI, Tanguay S, Kattan MW, Elhilali MM, Aprikian AG. Erectile and urinary dysfunction after radical prostatectomy for prostate cancer in Quebec: a population- based study of 2415 men. *Eur Urol* 2004;**46**:188-94.
[45] Montgomery JS, Gayed BA, Hollenbeck BK, Daignault S, Sanda MG, Montie JE, et al. Obesity adversely affects health related quality of life before and after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006;**176**:257-61.
[46] Freedland SJ, Haffner MC, Landis PK, Saigal CS, Carter HB. Obesity does not adversely affect health-related quality-of life outcomes after anatomic retropubic radical prostatectomy. *Urology* 2005;**65**:1131-6.
[47] Anast W, Sadetsky N, Pasta D, Bassett WW, Latini D, Duchane J, et al. The impact of obesity on health related quality of life before and after radical prostatectomy (data from CaPSURE). *J Urol* 2005;**173**:1132-8.
[48] Konety BR, Sadetsky N, Carroll PR. CaPSURE Investigators. Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: the impact of prostate volume—analysis of data from the capsure™ database. *J Urol* 2007;**177**:1423-6.
[49] Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, Katz R, Saint F, de la Taille A, et al. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology* 2003;**61**:386-90.
[50] Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003;**169**:1689-93.
[51] Ahlering TE, Woo D, Eichel L, Lee DI, Edwards R, Skarecky DW. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology* 2004;**63**:819-22.
[52] Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, Powell CR, Pulos E, Moul JW, et al. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int* 2001;**87**:61-5.
[53] Ruiz-Deya G, Davis R, Srivastav SK, M Wise A, Thomas R. Outpatient radical prostatectomy: impact of standard perineal approach on patient outcome. *J Urol* 2001;**166**:581-6.
[54] Jacobsen NE, Moore KN, Estey E, Voaklander D. Open versus laparoscopic radical prostatectomy: a prospective comparison of postoperative urinary incontinence rates. *J Urol* 2007;**177**:615-9.
[55] Rodirguez E, Skarecky DW, Ahlering TE. Post-robotic prostatectomy urinary continence: caracterization of perfect continence versus occasional dribbilin in pad-free men. *Urology* 2006;**67**:785-8.
[56] Lepor H, Kaci L. The impact of open radical retropubic prostatectomy on continence and lower urinary tract symptoms: a prospective assessment using validated self-administered outcome instruments. *J Urol* 2004;**171**:1216-9.
[57] Namiki S, Saito S, Nakagawa H, Sanada T, Yamada A, Arai Y. Impact of unilateral sural nerve graft on recovery of potency and continence following radical prostatectomy: 3-year longitudinal study. *J Urol* 2007;**178**:212-6.
[58] Foote J, Yun S, Leach GE. Post prostatectomy incontinence. Pathophysiology, evaluation, and management. *Urol Clin North Am* 1991;**18**:229-41.
[59] Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardization of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardization of Terminology. *Scand J Urol Nephrol* 1988;**114**:5-19.
[60] Lose G, Rosenkilde P, Gammelgaard J, Schroeder T. Pad-weighing test performed with standardized bladder volume. *Urology* 1988;**32**:78-80.
[61] Hahn I, Fall M. Objective quantification of stress urinary incontinence: a short, reproducible, provocative pad-test. *Neurourol Urodyn* 1991;**10**:475-81.
[62] Cespedes RD, Leng WW, Mcguire EJ. Collagen injection therapy for postprostatectomy incontinence. *Urology* 1999;**54**:597-602.
[63] Doublet JD, Barreto H, Gattegno B, Thibault P. Sténoses unréthro-vésicales après prostatectomie radicale. *Prog Urol* 1994;**4**:357-61.
[64] Ramchandani P, Banner MP, Berlin JW, Dannenbaum MS, Wein AJ. Vesicourethral anastomtic strictures after radical prostatectomy: efficacy of transurethral balloon dilatation. *Radiology* 1994;**193**:345-9.

[65] Mark S, Perez LM, Webster GD. Synchronous management of anastomotic contracture and stress urinary incontinence following radical prostatectomy. *J Urol* 1994;**151**:1202-4.
[66] Van Kampen M, De Weerdt W, Van Poppel H, De Ridder D, Feys H, Baert L. Effect of pelvic floor reeducation on duration and degree on incontinence after radical prostatectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;**355**:98-102.
[67] Parek H, Feng MI, Kirages D, Bremner H, Kaswick J, Aboseif S. The role of pelvic floor exercises on post-prostatectomy incontinence. *J Urol* 2003;**170**:130-3.
[68] Hunter KF, Moore KN, Cody DJ, Glazener CM. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD001843.
[69] Filocamo MT, Li Marzi V, Del Popolo G, Cecconi F, Marzocco M, Tosto A, et al. Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2005;**48**:734-8.
[70] Burgio KL, Goode PS, Urban DA, Umlauf MG, Locher JL, Bueschen A, et al. Preoperative biofeedback assisted behavorial training to decrease postprostatectomy incontinence: a randomized, controlled trial. *J Urol* 2006;**175**:196-201.
[71] Boy S, Reitz A, Wirth B, Knapp P, Braun P, Haferkamp A, et al. Facilitatory neuromodulative effect of duloxetine on pudendal motor neurons controlling the urethral pressure: a functional urodynamic study in healthy women. *Eur Urol* 2006;**50**:119-25.
[72] Schlenker B, Gratzke C, Reich O, Schorsch I, Seitz M, Stief CG. Preliminary results on the off-label use of duloxetine for the treatment of stress incontinence after radical prostatectomy or cystectomy. *Eur Urol* 2006;**49**:1075-8.
[73] Filocamo MT, Li Marzi V, Del Popolo G, Cecconi F, Villari D, Marzocco M, et al. Pharmacologic treatment in postprostatectomy stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2007;**51**:1559-64.
[74] Reynolds WS, Patel R, Msezane L, Lucioni A, Rapp DE, Bales GT. Current Use of Artificial Urinary Sphincters in the United States. *J Urol* 2007;**178**:578-83.
[75] Montague DK, Angermeier KW, Paolone DR. Long-term continence and patient satisfaction after artificial sphincter implantation for urinary incontinence after prostatectomy. *J Urol* 2001;**166**:547-9.
[76] Venn SN, Greenwell TJ, Mundy AR. The long-term outcome of artificial urinary sphincters. *J Urol* 2000;**164**:702-7.
[77] Hajivassiliou CA. A review of the complications and results of implantation of the artificial urinary sphincter. *Eur Urol* 1999;**35**:36-44.
[78] Fulford SC, Sutton C, Bales G, Hickling M, Stephenson TP. The fate of the 'modern' artificial urinary sphincter with a follow-up of more than 10 years. *Br J Urol* 1997;**79**:713-6.
[79] Montague DK. The artificial urinary sphincter (AS 800): experience in 166 consecutive patients. *J Urol* 1992;**147**:380-2.
[80] Fishman IJ, Shabsigh R, Scott FB. Experience with the artificial urinary sphincter model AMS800 in 148 patients. *J Urol* 1989;**141**:307-10.
[81] Leo ME, Barret DM. Success of the narrow backed cuff design of the AMS800 artificial urinary sphincter: analysis of 144 patients. *J Urol* 1993;**150**:1412-4.
[82] Light JK, Reynolds JC. Impact of the new cuff design and reliability of the AS800 artificial urinary sphincter. *J Urol* 1992;**147**:609-11.
[83] Gundian JC, Barret DM, Parulkar BG. Mayo Clinic experience with the use of the AMS800 artificial urinary sphincter for urinary incontinence following radical prostatectomy. *J Urol* 1989;**142**:1459-61.
[84] Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Postprostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria success. *J Urol* 1996;**156**:1975-80.
[85] Simon P, Zerbib M, Debré B, Peyromaure M. Résultats du sphincter artificiel AMS 800 chez l'homme : à propos d'une série de 47 patients. *Prog Urol* 2005;**15**:244-9.
[86] Gomha MA, Boone TB. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence in men who had prior radiotherapy: a risk and outcome analysis. *J Urol* 2002;**167**:591-6.
[87] Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. *J Urol* 1996;**156**:1975-80.
[88] Westney OL, Bevan-Thomas R, Palmer JL, Cespedes RD, McGuire EJ. Transurethral collagen injections for male intrinsic sphincter deficiency: the university of Texas-Houston experience. *J Urol* 2005;**174**:994-7.
[89] Bugel H, Pfister C, Sibert L, Cappele O, Khalaf A, Grise P. Les injections de Macroplastique dans le traitement de l'incontinence urinaire après chirurgie prostatique. *Prog Urol* 1999;**9**:1068-76.
[90] Sousa-Escandon A, Cabrera J, Mantovani F, Moretti M, Ioanidis E, Kondelidis N, et al. Adjustable suburethral sling (Male Remeex System®) in the treatment of male stress urinary incontinence: a multicentric european study. *Eur Urol* 2007;**52**:1473-9.
[91] Strasser H, Marksteiner R, Mitterberger M, Pinggera GM, Margreiter E, Hering S, et al. Transurethral ultrasound guided application of autologous myo-and fibroblasts in treatment of incontinence. *J Urol* 2006:179 [abstract].

Pour en savoir plus

http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/haab_incontinence/rapport.pdf.
International Continence Society (ICS). http://www.icsoffice.org/.

P. Mouracade.
C. Saussine (christian.saussine@chru-strasbourg.fr).
Service d'urologie, Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Mouracade P., Saussine C. Prise en charge de l'incontinence urinaire postprostatectomie totale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-207-D-31, 2009.



Énurésie de l'enfant

H. Lottmann, I. Alova

L'énurésie nocturne se définit comme une incontinence intermittente pendant le sommeil chez des enfants âgés d'au moins 5 ans. L'énurésie nocturne est à la fois un symptôme et un état pathologique. L'énurésie est dite primaire si l'enfant n'a jamais eu de période de continence d'au moins 6 mois consécutifs durant le sommeil et qualifiée d'isolée ou monosymptomatique s'il n'existe aucun autre symptôme associé, en particulier diurne, relevant du bas appareil urinaire. On distingue schématiquement deux formes principales d'énurésie isolée : une forme polyurique pure avec capacité fonctionnelle vésicale normale et une forme non polyurique caractérisée par une faible capacité vésicale. Diverses combinaisons existent entre ces deux formes. Le diagnostic positif d'énurésie nocturne est avant tout clinique. Il repose sur l'interrogatoire et l'examen physique. L'interrogatoire élimine les troubles mictionnels diurnes et précise les caractéristiques de l'énurésie. L'examen clinique élimine une pathologie neurologique ou une malformation urologique. La prise en charge de l'énurésie passe en première approche par une démarche d'information et d'éducation. Les patients motivés et non guéris par les seules prescriptions hygiénodiététiques devraient recevoir en complément un traitement spécifique, par desmopressine et/ou alarme, en fonction du type d'énurésie. Des traitements combinés et d'autres alternatives thérapeutiques non spécifiques peuvent être proposés dans les énurésies réfractaires. Le suivi pendant et à l'arrêt du traitement est un élément essentiel du succès, qui reste inconstant.

Mots clés : Énurésie de l'enfant ; Incontinence ; Polyurie nocturne ; Capacité vésicale ; Desmopressine

Plan

Introduction

Les troubles mictionnels constituent un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Ils sont source d'inquiétude et/ou d'agacement, du fait de leurs répercussions sur la vie familiale ou sociale. L'énurésie nocturne, désignée familièrement par l'expression « pipi-au-lit », a longtemps été considérée comme une affection appartenant aux troubles du comportement ou aux troubles psychiatriques de l'enfant avant d'être reconnue comme un trouble mictionnel à part entière. Sa prise en charge suppose une définition consensuelle, une compréhension des mécanismes physiopathologiques, une évaluation clinique simple mais rigoureuse et un éventuel traitement adapté à chaque cas.

Définition

Les définitions utilisées dans cet article sont celles établies en 2006 par l'International Children's Continence Society (ICCS) [1] et celles de l'Association française d'urologie [2]. L'incontinence urinaire désigne une perte d'urine incontrôlable, permanente ou intermittente. L'énurésie nocturne se définit comme une incontinence intermittente survenant pendant le sommeil chez des enfants âgés d'au moins 5 ans. Le terme d'énurésie nocturne désigne à la fois un symptôme et un état pathologique. L'enfant atteint d'énurésie nocturne urine dans son lit alors qu'il est endormi et n'est généralement pas réveillé par le fait d'être mouillé. En fonction de critères nosologiques, des sous-classifications ont été définies, avec des prises en charge adaptées à chaque catégorie. L'énurésie nocturne primaire correspond à des enfants qui n'ont jamais eu de période de continence nocturne pendant au moins 6 mois consécutifs (sans traitement) ; elle s'oppose à l'énurésie nocturne secondaire, définie comme la réapparition d'une incontinence nocturne après 6 mois ou plus de contrôle mictionnel. L'énurésie, d'autre

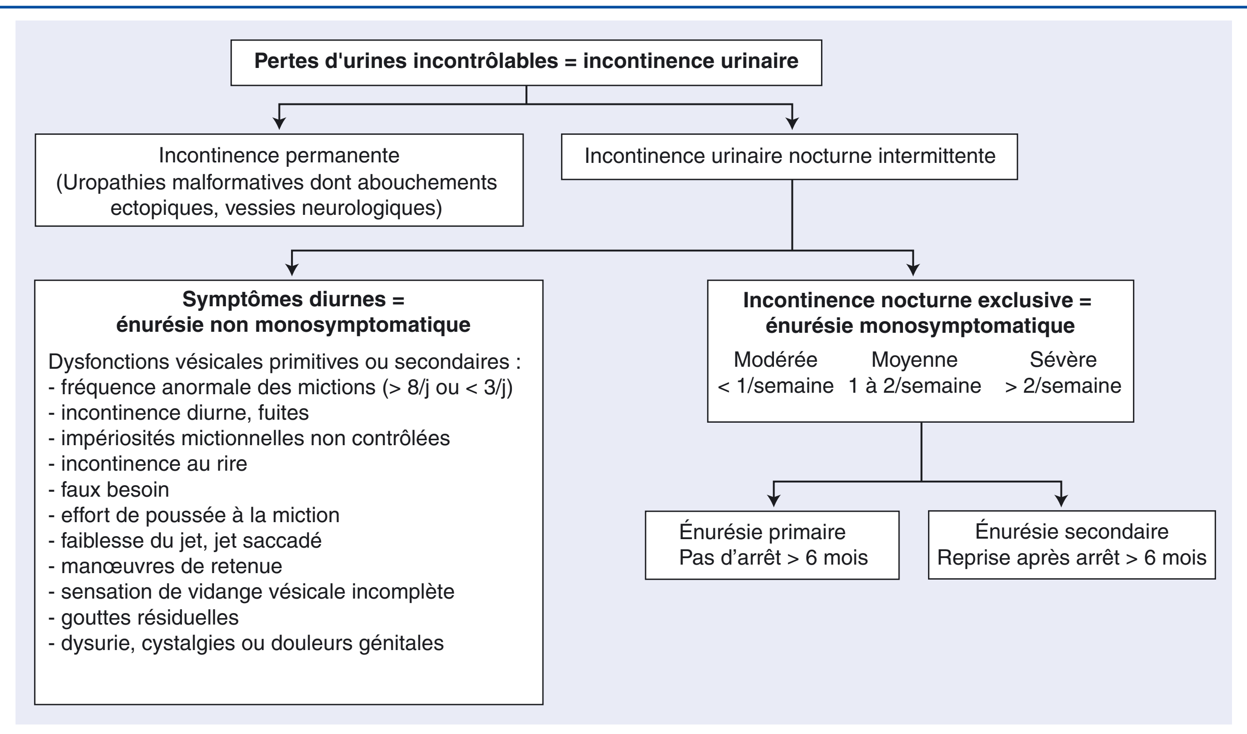


Figure 1. Arbre décisionnel. Algorithme de définition de l'énurésie nocturne primaire isolée (d'après Aubert et al. [3]).

Tableau 1.
Épidémiologie de l'énurésie nocturne.

			Prévalence de l'énurésie nocturne (%)				
Auteur	*Année*	*Nombre*	*5 ans*	*7 ans*	*9 ans*	*11-12 ans*	*16-17 ans*
Yeung et al.[6]	2006	16 512	16,1	10,1	3,1	-	-
Spee-van der et al.[7]	1998	7 931	15	8	-	4,6	-
Cher et al.[8]	2002	7 225	-	9 ,3	-	1 -7	-
Hellstrom et al. [9, 10]	1990/1995	3 556/1 034	-	9 ,5	-	-	0,5
Kanaheswari[11]	2003	2 488	-	10,3	9,7	4,0	-
Swithinbank et al. [12, 13]	1994/1998	1 176	-	-	-	4,7	1,1
Lottmann[14]	2000	3 803	-	11,2	-	-	-
Collet et al.[15]	1993	1 677	8,7	7,3	4	0,9	-
Fergusson et al.[16]	1986	Ne précise pas la taille de l'échantillon		10,3			

part, est qualifiée d'isolée ou monosymptomatique s'il n'existe aucun autre symptôme associé, en particulier diurne, relevant du bas appareil urinaire. Ainsi, la présence de symptômes cliniques survenant la journée tels qu'une fréquence anormale des mictions, une incontinence diurne, une impériosité mictionnelle, des efforts de poussée à la miction, des manœuvres de retenue (accroupissement, pincement de la verge), des cystalgies ou encore la présence de douleurs génitales, est évocatrice d'un dysfonctionnement du bas appareil urinaire et permet d'éliminer le diagnostic d'énurésie monosymptomatique (Fig. 1). En outre, on définit l'intensité de l'énurésie selon la fréquence des nuits mouillées. En se basant sur les seuils le plus souvent utilisés dans les études épidémiologiques ou thérapeutiques, il est possible de définir trois sous-groupes, en fonction du degré de sévérité : l'énurésie mineure (moins d'un épisode par semaine), l'énurésie moyenne (un ou deux épisodes par semaine) et l'énurésie sévère (au moins trois épisodes par semaine). Il n'existe toutefois pas de consensus sur cette définition.

■ Épidémiologie

L'incidence réelle de l'énurésie est actuellement inconnue puisque la plupart des études épidémiologiques ont été conduites avant la standardisation des définitions et la distinction des divers sous-groupes d'énurésie. Une enquête récente, conduite en France en 2007 par TNS-Healthcare [4] sur 6 455 enfants âgés de 6 à 14 ans, a révélé une prévalence de l'énurésie de 4,6 % (5,8 % dans le sous-groupe des enfants âgés de 6 à 10 ans), les deux tiers (67 %) correspondant à une énurésie nocturne primaire. Dans presque la moitié des cas (46 %), l'énurésie était sévère (de trois à sept nuits mouillées par semaine). Ces résultats, observés 10 ans après la précédente enquête TNS de 1997 [5], réalisée sur 3 803 enfants scolarisés âgés de 5 à 10 ans, suggèrent une évolution positive des pratiques médicales puisque la prévalence de l'énurésie primaire, dans cette précédente étude, était alors de 9,2 % (11,2 % dans le sous-groupe des enfants âgés de 5 à 7 ans). Ces chiffres sont également similaires à ceux d'autres études (Tableau 1) [6-16]. Il existe néanmoins possiblement, lors des interrogatoires des familles ou des enfants, une sous-déclaration, l'énurésie étant considérée comme dévalorisante pour l'enfant et sa famille. L'énurésie nocturne est plus fréquente chez les garçons que chez les filles dans la petite enfance, mais cette différence tend à s'atténuer à l'adolescence. Des études longitudinales sur l'histoire naturelle de l'énurésie ont montré que l'affection a tendance à guérir spontanément et chaque année environ 15 % des enfants voient disparaître leurs mictions nocturnes. Cependant, le concept selon lequel tous les

énurétiques sont guéris à la puberté est faux : l'énurésie existe aussi chez l'adulte. La prévalence de l'énurésie nocturne chez l'adulte, estimée à partir d'une population de jeunes adultes de 19 ans en bonne santé, atteint 2,23 % [6]. Le risque, en outre, de rester énurétique à l'âge adulte pour un enfant de 7 ans souffrant d'énurésie primaire et non traité est estimé à 3 % [17].

■ Physiopathologie

L'acquisition du contrôle mictionnel correspond à une maturation progressive des commandes neurologiques vésicosphinctériennes. Chez le nourrisson, le fonctionnement vessie-sphincter est automatique et sous le contrôle prépondérant de centres médullosacrés. Puis, cette automaticité se trouve progressivement modulée par des centres bulbaires et encéphaliques supérieurs qui possèdent essentiellement un rôle inhibiteur sur la miction réflexe primitive. Chez l'enfant ayant acquis une maturation complète des voies nerveuses, lorsque la miction est autorisée, la relaxation sphinctérienne est synchrone de la contraction vésicale. Le fonctionnement vésicosphinctérien est coordonné. La continence normale est la résultante d'une maturation physiologique globale de la fonction mictionnelle entre l'âge de 1,5 an et 5 ans [18]. Les études épidémiologiques montrent qu'à l'âge de 5 ans 81 ± 1,8 % des enfants ont acquis leur continence nocturne [19]. L'énurésie n'est donc généralement considérée comme pathologique qu'au-delà de 5 ans.

La physiopathologie de l'énurésie primaire monosymptomatique est complexe, multifactorielle, et fait intervenir trois composantes essentielles, étroitement intriquées et associées à des degrés variables : l'excès de volume d'urine produit durant le sommeil, la réduction de la capacité vésicale fonctionnelle et l'élévation du seuil d'éveil nocturne. L'énurésie monosymptomatique correspond ainsi à une inadéquation entre le volume d'urine produit durant le sommeil et la capacité vésicale fonctionnelle. L'absence de réveil suite aux signaux de « vessie pleine » conduit à l'accident énurétique. L'identification de la forme prédominante – forme polyurique pure avec capacité fonctionnelle vésicale normale ou production d'urine normale avec faible capacité vésicale – est essentielle afin d'orienter le choix thérapeutique.

Polyurie nocturne

Une polyurie nocturne relative est retrouvée chez environ deux tiers des enfants ayant une énurésie nocturne monosymptomatique. Le terme de polyurie nocturne signifie que le ratio d'urine produite le jour par rapport à la quantité produite la nuit est inférieur à 1. Plusieurs facteurs semblent impliqués dans la survenue d'une polyurie nocturne chez l'enfant énurétique. En tout premier, une mauvaise répartition des boissons dans la journée : beaucoup d'enfants énurétiques boivent peu ou pas (adolescents) au petit déjeuner ; pratiquement rien durant la journée : le seul point d'eau offert par la plupart des écoles est un robinet dans les toilettes dont l'hygiène est souvent tellement douteuse que les enfants évitent de les fréquenter ; il est généralement interdit d'amener une bouteille d'eau dans son cartable et chez beaucoup d'enfants, dont les énurétiques, la charge hydrique quotidienne est absorbée dans la deuxième moitié de la journée après le retour de l'école. Malgré de nombreux rapports, aucune solution rationnelle et efficace n'a été proposée à ce jour à ce problème d'hygiène publique. Cependant, bien que tous les enfants soient concernés, tous ne sont pas énurétiques et d'autres facteurs interviennent chez ces derniers : l'inversion du rythme nycthéméral de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, les troubles de régulation de l'excrétion ionique urinaire, une charge osmotique excessive du régime alimentaire ou un faible pouvoir de concentration du rein.

L'existence d'un rythme nycthéméral du débit urinaire, avec réduction de la diurèse nocturne et augmentation correspondante de l'osmolarité, est connue chez le sujet normal (Fig. 2). Ce rythme est essentiellement contrôlé, chez l'enfant, par l'augmentation de sécrétion nocturne d'hormone antidiurétique

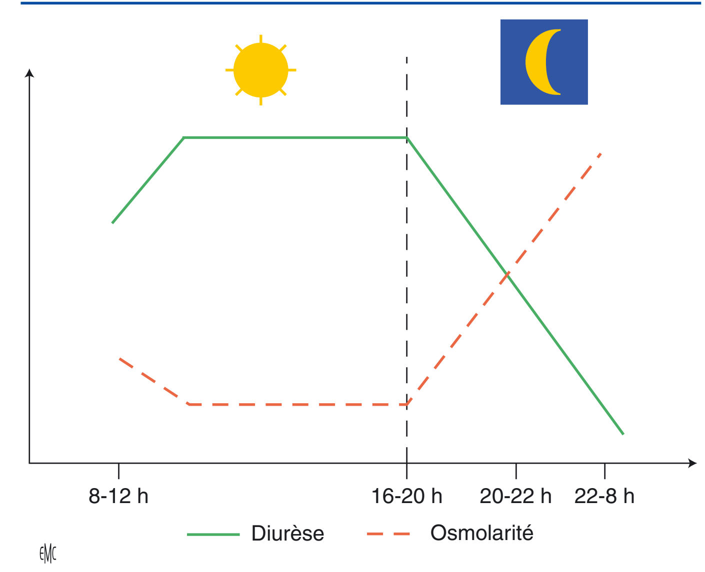


Figure 2. Excrétion urinaire et osmolarité chez un enfant non énurétique.

ou d'arginine-vasopressine [20]. L'hormone antidiurétique, en effet, facilite la réabsorption de l'eau dans les tubes collecteurs rénaux via l'activation des récepteurs V2 à la vasopressine qui induit la translocation du canal hydrique aquaporine 2 des vésicules intracellulaires à la membrane plasmique. Chez beaucoup d'énurétiques, le volume d'urine nocturne est anormalement élevé. Dans les formes polyuriques avec osmolarité matinale basse (inférieure à 800 mosm/l), le mécanisme physiopathologique de la polyurie nocturne passe par une inversion du rythme nycthéméral de sécrétion de vasopressine. Une insuffisance fonctionnelle en arginine-vasopressine explique l'augmentation de la diurèse nocturne et, parallèlement, la baisse de l'osmolarité urinaire. Ce type d'énurésie est sensible à la réduction des apports hydriques et à la desmopressine. L'inversion du rythme nycthéméral de la sécrétion de vasopressine est le facteur le mieux connu, mais n'est probablement pas le seul. Dans les formes polyuriques résistantes à la desmopressine, certains auteurs relient les accidents énurétiques à une baisse de l'excrétion du potassium et du chlore [21] ou, à l'inverse, à une excrétion accrue du sodium dans les urines [22], suggérant un rôle prépondérant de l'aldostérone et du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le rôle des prostaglandines dans l'énurésie a également été étudié dans une série de 46 énurétiques sévères résistants à la desmopressine [22]. L'excrétion urinaire de prostaglandine E_2 est ainsi plus forte chez les enfants polyuriques, ce qui évoque clairement un rôle de l'augmentation de la synthèse des prostaglandines dans la pathogénie de l'énurésie avec polyurie. La prostaglandine E_2, en inhibant l'action de l'arginine-vasopressine, possède une action diurétique. À côté de l'aldostérone et des prostaglandines, il faut évoquer le rôle du facteur « peptide atrial natriurétique », clairement en cause dans l'énurésie après transplantation cardiaque ou associée aux apnées obstructives du sommeil. L'obstruction des voies aériennes supérieures, surtout si elle s'accompagne d'apnées obstructives, est un facteur reconnu d'énurésie primaire [23]. De nombreuses interventions chirurgicales ou médicamenteuses supprimant l'obstruction entraînent des taux de disparition de l'énurésie immédiate deux à trois fois plus fréquente que l'évolution naturelle de la maladie. Une étude publiée en 2006 [24] confirme les faits chez 86 enfants ayant fait l'objet d'une adénotonsillectomie. L'étude montre, dans cette population, une fréquence de l'énurésie de 42 % et une guérison complète ou une réduction très nette des épisodes nocturnes, après chirurgie, chez deux tiers des patients. L'hypercalciurie nocturne, quant à elle, définie par un rapport Ca^{2+} /créatinine dans les urines supérieur à 0,21, n'est observée que rarement au cours de l'énurésie et semble davantage liée à des apports excessifs en calcium (lait, laitages) ou des excès en vitamine D. L'allaitement maternel prolongé plus de 3 mois,

Tableau 2.
Exemple de calendrier mictionnel.

Jour Date :	As-tu fait pipi ?		Fuites		Boisson
	Oui	Non	Oui	Non	
Lever					
Récré					
Midi					
Récré					
Dîner					
Coucher					

La tenue d'un calendrier mictionnel de 48 heures est le moyen recommandé pour confirmer ou corriger le diagnostic. On demande à l'enfant de consigner sur ce calendrier : la fréquence des mictions et la quantité d'urine émise (reflet de la capacité vésicale fonctionnelle), les nuits sèches ou mouillées. On peut aussi évaluer la production nocturne d'urine (poids de la couche mouillée le matin moins poids de la couche sèche plus volume d'urine émise au réveil).

enfin, pourrait jouer un rôle dans la prévention de l'énurésie [25]. Le type de lait donné dans la première période du nourrisson jouerait un rôle inducteur sur les mécanismes de régulation de la diurèse et l'installation de la propreté chez l'enfant. Ces observations restent toutefois à confirmer.

Capacité vésicale fonctionnelle

Kawauchi et al. ont montré que la capacité vésicale fonctionnelle est identique entre énurétiques et enfants témoins pendant la journée, mais significativement moindre chez les énurétiques la nuit [26].

La capacité vésicale peut être appréciée par différentes méthodes. Jusqu'à l'âge de 8 ans, la capacité vésicale (CV) théorique peut être calculée par la formule proposée par l'ICCS : CV (ml) = 30 × (âge en années + 1) [27]. La capacité vésicale fonctionnelle, quant à elle, correspond au plus gros volume mictionnel émis au cours d'une journée, y compris celui de la première miction du matin [28]. Chez l'énurétique, le consensus de l'ICCS de 2006 [1] préconise un calendrier mictionnel sur au moins 24 heures relevant la fréquence des mictions, la production d'urine diurne, le volume moyen uriné ainsi que le volume de la plus grosse miction sur 24 heures et enfin, chaque fois que possible, la production d'urine nocturne (poids de la couche mouillée moins poids de la couche sèche, plus le volume uriné au lever). Les formes d'énurésie à faible capacité vésicale sont définies par une réduction à moins de 70 % de la capacité fonctionnelle. Cette dernière, selon les critères de ICCS est définie comme le plus grand volume uriné en une seule fois sur une période d'observation de 48 heures, d'après les données fournies par le calendrier mictionnel (Tableau 2) et rapporté à la capacité vésicale théorique [28]. Les énurésies à faible capacité vésicale sont généralement réfractaires à la desmopressine et s'accompagnent dans un tiers des cas environ d'une hyperactivité nocturne du detrusor [29]. Cette hyperactivité nocturne pourrait correspondre à une hyperactivité parasympathique nocturne globale [30]. Dans la mesure où il n'existe aucune symptomatologie diurne associée à cette hyperactivité vésicale nocturne, il s'agit bien, selon la classification ICCS 2006, d'une énurésie nocturne monosymptomatique. Ces énurésies à capacité fonctionnelle faible sont traitées en première approche par les alarmes, associées secondairement dans les formes réfractaires à l'oxybutinine.

Sommeil et éveil

La grande énigme de l'énurésie concerne le sommeil et l'éveil puisque certains enfants, lorsque leur vessie est pleine, se lèvent pour uriner, ce qui en soi est anormal (nicturie – la nuit, en particulier chez les enfants, est faite avant tout pour dormir) alors que d'autres urinent dans leur lit. De nombreux parents disent que leur enfant énurétique est très difficile à réveiller ou qu'il dort de façon très profonde. Le sommeil des enfants comporte des séquences égales de sommeil paradoxal avec mouvements oculaires rapides et de sommeil calme avec mouvements oculaires lents. Les épisodes d'énurésie surviennent surtout durant la phase de sommeil lent, dans la première partie de la nuit. Chez l'enfant énurétique, aucune anomalie spécifique et objective du sommeil n'a pu être mise en évidence. Cependant, l'enfant énurétique a un seuil d'éveil trop élevé et ne se réveille pas avant une miction nocturne, comme le prouve sa résistance au réveil par stimuli auditifs (9,3 % de réveil chez les énurétiques versus 39,7 % chez les témoins) [31]. Différents travaux ont montré chez les patients énurétiques des signes infracliniques d'immaturité corticale du système nerveux central [32]. De discrètes perturbations des capacités motrices de coordination (dysdiadochocinésies, mouvements choréiformes) témoignent d'un déficit de maturation des motoneurones corticaux et de leur coordination [33]. La réduction du réflexe de sursaut à la stimulation [32] suggère un dysfonctionnement central portant sur la région du manteau pontique (noyau tegmental pédonculopontique), à proximité immédiate du centre mictionnel chargé de l'inhibition physiologique du detrusor. La région du manteau pontique, chargée de contrôler l'éveil, est activée par la distension vésicale seulement chez les patients en sommeil profond et non pas en sommeil léger. Ces observations suggèrent que chez les enfants énurétiques le sommeil est normal tandis que le mécanisme d'éveil est immature.

Facteurs génétiques

L'énurésie nocturne doit faire rechercher des antécédents familiaux d'énurésie. L'énurésie est, en effet, souvent une affection héréditaire. Dans une population de 106 enfants ayant une énurésie nocturne, von Gontard et al. retrouvent une histoire familiale dans 63,2 % des cas, incluant 22,2 % des pères, 23,9 % des mères, et 16,5 % des frères et sœurs [34]. Chez les enfants dont les deux parents ont une histoire d'énurésie nocturne, l'acquisition de la propreté nocturne est retardée de 1,5 an [16]. Ces études confirment bien le rôle prédominant des facteurs génétiques, prédominance renforcée par l'étude de jumeaux mono- et hétérozygotes. Sur 53 couples de jumeaux, l'atteinte conjointe est de 68 % pour les monozygotes et de 36 % pour les hétérozygotes. La transmission autosomale dominante avec une pénétrance élevée (90 %) est le mode de transmission le plus fréquent (44 %), suivie par une transmission autosomique dominante avec une faible pénétrance (23,3 %) et par une transmission autosomique récessive (4,4 %). Les formes réellement sporadiques sont de 28,3 % [35]. Les études génétiques ont montré qu'il existe une grande hétérogénéité des chromosomes atteints. Plusieurs microdélétions géniques ont pu être mises en évidence sur des loci variables portant sur les chromosomes 12, 13 et 22. Actuellement, aucun génotype précis n'a été retrouvé dans l'énurésie, et il n'existe pas de relation entre le génotype et le phénotype [36], tous ces loci pouvant être porteurs d'une même expression phénotypique (locus hétérogène). Du fait des variations du rythme circadien de l'arginine vasopressine dans l'énurésie, le gène de l'arginine vasopressine a été exploré mais n'est pas en cause. L'anamnèse chez un enfant énurétique doit donc faire rechercher des antécédents familiaux d'énurésie, qui existent dans 30 % à 60 % des cas. Cependant, la transmission génétique hétérogène et inconstante ne permet pas d'avis prédictif génétique précis et n'explique pas la prédominance masculine.

Autres causes

Obstruction des voies aériennes supérieures

Elle peut favoriser l'énurésie par l'accroissement de la polyurie nocturne et un sommeil perturbé.

Facteurs psychologiques

L'énurésie a longtemps été considérée, à tort, comme un symptôme d'origine exclusivement psychologique et a fait classer l'énurésie dans la rubrique « psychiatrie » de la Classification internationale des maladies. Un trouble psychique spécifique n'est pourtant pas plus fréquent chez les enfants énurétiques que dans la population des enfants non énurétiques

du même âge ; cette incidence est évaluée à 10 % (par opposition à l'énurésie secondaire, associée, dans 70 % des cas, à une origine psychologique primitive). Quand un trouble psychique primitif est identifié chez un enfant énurétique, il s'agit essentiellement d'un syndrome d'hyperactivité motrice de type syndrome trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité (TDAH).

Énurésie et TDAH

Les enfants souffrant de TDAH sont 2,7 fois plus sujets à l'énurésie que la population générale. Ainsi, en moyenne, 20 % des enfants souffrant de TDAH souffrent d'énurésie et environ 10 % d'enfants énurétiques souffrent de TDAH [3]. Une étude, réalisée par Baeyens et al. en 2004 et portant sur 120 patients énurétiques (dont 39 présentant aussi des troubles diurnes), a pu mettre en évidence des TDAH chez 40 % des énurétiques, contre 3 % à 5 % estimés dans la population générale [37]. Cette comorbidité, observée plus fréquemment chez les garçons, augmente avec l'âge, et doit donc être recherchée. Toutefois, il semblerait qu'énurésie et TDAH soient deux entités séparées, médiées par un facteur étiologique commun.

Constipation

Elle est fréquemment associée à une immaturité vésicale. Elle peut donc contribuer, par l'intermédiaire de contractions vésicales désinhibées, à favoriser l'énurésie.

Diabète sucré

Par la polyurie qu'il entraîne, il est une cause d'énurésie secondaire.

Abus sexuels

Cette éventualité doit rester toujours présente à l'esprit du clinicien lors de son examen clinique. Certains troubles mictionnels font partie des symptômes révélateurs possibles d'abus sexuels. Il s'agit le plus souvent d'énurésies secondaires associées à d'autres symptômes.

> “ *Points essentiels*
>
> **Physiopathologie de l'énurésie monosymptomatique**
>
> Elle est multifactorielle mais fait intervenir trois composantes essentielles :
> • l'excès du volume d'urine produite durant le sommeil ;
> • la réduction de la capacité vésicale fonctionnelle, associée dans un cas sur trois à une hyperactivité vésicale nocturne ;
> • l'élévation du seuil d'éveil nocturne par déficit de la maturation neurologique centrale.
>
> Le rôle de ces trois composantes doit être identifié cliniquement chez chaque patient afin de proposer la thérapeutique la mieux adaptée.

■ Retentissement psychosocial de l'énurésie

L'énurésie est très souvent vécue de façon culpabilisante par l'enfant et son entourage. De ce fait, elle est très souvent cachée et doit, en particulier devant des signes d'inhibition chez un jeune patient, être recherchée plutôt que négligée par le clinicien qui a trop longtemps considéré que l'énurésie ne faisait pas partie de sa sphère d'activité.

Répercussions sur l'enfant

La baisse de l'estime de soi est en effet le symptôme le plus fréquemment retrouvé dans les questionnaires soumis à des populations d'enfants énurétiques comparés à des enfants non énurétiques. Cette baisse de l'estime de soi est d'ailleurs fréquemment associée à un sentiment de honte, de culpabilité, d'humiliation, d'anxiété, et d'isolement [38]. L'étude de Van Tijen et al. rapporte la perception de l'impact psychologique de l'énurésie chez 98 enfants et adolescents âgés de 8 à 18 ans : l'énurésie apparaît comme un événement particulièrement stressant, qui le situe en troisième position après le divorce et les querelles entre parents, bien avant les moqueries, les mauvais résultats scolaires, la petite taille ou le port de lunettes [39]. Ceci peut être à l'origine de la demande, par l'enfant, d'une prise en charge qui doit lui être accordée. En effet, même si aujourd'hui aucun lien de causalité n'a été formellement prouvé entre l'énurésie et ces symptômes psychiques, certaines études, en dépit de leurs limites méthodologiques, ont montré que le ressenti de l'enfant paraît globalement amélioré par la prise en charge de l'énurésie, quel que soit le résultat du traitement [40]. Une étude chinoise [41] s'est également penchée sur la fréquence des troubles dépressifs chez les enfants énurétiques et a montré, sur une population de 1 920 adolescents âgés entre 11 et 16 ans, une relation entre deux items d'un questionnaire : l'envie de se tuer (ou les propos parlant de se tuer) et l'âge tardif d'acquisition de la propreté nocturne. Quinze pour-cent des enfants ayant eu un contrôle vésical après 5 ans ont eu une tendance suicidaire contre 2,4 % chez ceux dont le contrôle mictionnel a été acquis à 3 ans. Il s'agit toutefois d'une étude rétrospective, ne portant pas sur le risque suicidaire lui-même.

Autres corrélations

Les études portant sur le développement staturopondéral des enfants sont très contradictoires et ne semblent pas confirmer de corrélation entre l'énurésie et une taille, un poids ou un poids de naissance plus faibles chez l'enfant. D'autres études, en revanche, suggèrent une corrélation entre énurésie, retard d'acquisition du langage et de la marche, et difficultés scolaires. Une étude turque de 2004 [42] a ainsi montré une baisse des performances scolaires chez des enfants énurétiques âgés de 6 à 11 ans. Il s'agit d'une étude avec groupe contrôle, mais rétrospective, réalisée sur questionnaires parentaux, sans distinction entre énurésie primaire et secondaire, énurésie nocturne et troubles diurnes. Si la relation entre énurésie et troubles du développement a été évoquée, elle est cependant loin d'avoir été démontrée. Les troubles cutanés, enfin, sont classiques chez les énurétiques. Conséquences d'irritations ou de macérations au contact de l'urine, ils s'observent principalement au périnée, aux plis inguinaux ou sur la face interne des cuisses.

Répercussions sociofamiliales

Les couches, le lavage et les traitements représentent une charge financière non négligeable. Certaines familles limitent également leur mobilité et réduisent leurs sorties, ce qui explique que la diminution des relations sociales soit un des problèmes les plus importants rapportés par les familles d'enfants énurétiques. Les parents présentent souvent un sentiment de culpabilité et d'échec éducatif, comme le montre l'enquête française de 2007 réalisée par TNS Healthcare [4]. Quel que soit leur ressenti, les parents en grande majorité (91 %) ne restent pas indifférents au problème de leur enfant : 86 % des parents sont gênés que leur enfant soit énurétique et 44 % d'entre eux développent un sentiment de culpabilité. Dans 47 % des cas, ils réagissent en grondant l'enfant, en lui faisant changer les draps (32 %), contre 46 % qui adoptent l'attitude « ce n'est rien, ça passera tout seul ». Dans cette même enquête, 86 % des enfants ont déclaré être gênés par leur énurésie et près de deux tiers avouent n'avoir jamais parlé de leur problème à un ami. Concernant la perspective d'un séjour en collectivité, une proportion significativement plus élevée d'enfants énurétiques refusent d'y participer (13 % versus 7 % pour les enfants témoins). Dormir chez des amis et partir en voyage scolaire figurent, en effet, parmi les activités que s'interdisent les enfants énurétiques.

> “ *Points essentiels*
>
> **L'étude de la littérature permet de retenir quelques points importants.**
>
> • La baisse de l'estime de soi est le symptôme psychique le mieux reconnu, qui semble amélioré par la seule prise en charge, quel que soit le résultat du traitement sur l'énurésie.
>
> • L'énurésie est souvent associée au TDAH, évoquant un facteur étiologique commun.
>
> • Les troubles du développement (langage en particulier) ne sont pas prouvés.
>
> • Les perturbations de la vie familiale et sociale de l'enfant énurétique sont une réalité et justifient la prise en charge de ces patients.

Orientation diagnostique

Le diagnostic positif d'énurésie monosymptomatique est avant tout clinique. Il repose sur l'interrogatoire et l'examen physique au cours d'une consultation initiale nécessairement de longue durée.

Interrogatoire

L'interrogatoire doit s'attacher à rechercher les modalités d'acquisition de la propreté, tant pour l'enfant que pour les membres de la famille. Ceci permet de préciser si le trouble est primitif ou secondaire, et dans ce cas de rechercher les facteurs ayant pu favoriser la réapparition de l'énurésie (naissance d'un autre enfant, séparation, décès dans la famille, racket à l'école, etc.). L'interrogatoire précise l'histoire clinique du patient, ses antécédents personnels et familiaux, la fréquence des accidents énurétiques, les habitudes alimentaires (qualité, quantité et répartition des prises de boissons dans la journée), ses habitudes mictionnelles, la fréquence de ses selles. Il est essentiel d'exclure tous les symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement du bas appareil urinaire, afin de confirmer le caractère monosymptomatique de l'énurésie. L'interrogatoire doit également collecter des informations sur la qualité du sommeil de l'enfant (profondeur et durée du sommeil, difficultés d'éveil, ronflement nocturne), le retentissement de l'énurésie sur sa vie sociale, sur la vie familiale, et l'existence d'autres affections éventuelles en cours et de leur traitement pouvant interférer, le cas échéant, avec l'évolution de l'énurésie. Sont précisés également les modes de prise en charge antérieurs de l'énurésie et les résultats obtenus. Le comportement de l'enfant durant la consultation aide à apprécier sa motivation et à détecter d'éventuels signes de déficit de l'attention. Dans l'énurésie nocturne primaire isolée, aucun symptôme de dysfonctionnement du bas appareil urinaire ne s'observe. Cependant, les habitudes alimentaires et mictionnelles de l'enfant étant souvent difficiles à préciser par le seul interrogatoire, la tenue d'un calendrier mictionnel de 48 heures est un moyen recommandé pour confirmer ou corriger le diagnostic. En effet, il n'est pas rare de rencontrer de « fausses énurésies » monosymptomatiques : chez un enfant ne buvant pratiquement rien de la journée, une authentique immaturité vésicale peut se trouver « masquée » et ne se présenter que sous la forme d'une énurésie isolée ; c'est par une période d'observation par les parents du comportement mictionnel de leur enfant sous une charge hydrique appropriée à son âge et harmonieusement répartie tout au long de la journée avec relevé de la fréquence des mictions, de leur volume et de l'apparition d'une impériosité voire de fuites diurnes que le diagnostic est rectifié et qu'est prescrit un traitement approprié à l'hyperactivité du detrusor (anticholinergiques à faible dose fractionnée).

Examen clinique

L'examen clinique doit idéalement comporter l'observation d'une miction. La palpation de l'abdomen apprécie la présence éventuelle d'une rétention stercorale, d'un globe vésical. L'inspection de la région dorsale, en particulier de la colonne vertébrale et de la région sacrée, recherche toute anomalie tégumentaire évocatrice d'une anomalie du contenu du canal rachidien ou des racines nerveuses du plexus sacré (lipome, tache pigmentaire, touffe de poils, fossette sacrococcygienne haute et profonde). L'étude de la marche, de la voûte plantaire, de la trophicité musculaire et des réflexes complète l'examen neurologique. Toute anomalie identifiée conduirait à la prescription d'un cliché du rachis lombosacré de face et de profil, voire d'une imagerie par résonance magnétique de la moelle lombosacrée et exclurait le diagnostic d'énurésie nocturne isolée. Les organes génitaux, enfin, et le méat urétral doivent être inspectés, chez la fille comme chez le garçon. La normalité de l'examen clinique et l'absence de troubles mictionnels diurnes permettent de retenir le diagnostic d'énurésie monosymptomatique. Dans ce contexte, faut-il réaliser des examens complémentaires ?

Examens complémentaires

Si le diagnostic d'énurésie monosymptomatique apparaît certain, aucune imagerie ou examen complémentaire n'est nécessaire en première intention, hormis éventuellement une bandelette urinaire pour éliminer une infection (leucocytes, nitrites), un diabète sucré débutant (glycosurie) ou une hyperconcentration des urines la journée (densité). Une échographie de l'arbre urinaire avec mesure de résidu après miction est un examen non invasif, non irradiant et peu coûteux ; elle peut à la rigueur être prescrite et doit être normale. Aucun autre examen complémentaire (type cysto-urétrographie mictionnelle, exploration urodynamique) n'est justifié en première intention. Ces examens sont éventuellement prescrits en milieu spécialisé en cas d'énurésies réfractaires à une prise en charge cohérente.

Prise en charge

La prise en charge de l'énurésie passe en première approche par une démarche d'information et d'éducation. Dès que le diagnostic d'énurésie est évoqué sur les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, le patient et ses parents doivent être informés sur la maladie et ses diverses présentations, dans le but d'obtenir la coopération du patient pour se conformer aux conseils d'hygiène de vie. Les patients motivés et non guéris par les seules prescriptions hygiénodiététiques doivent recevoir en complément un traitement spécifique.

Conseils hygiénodiététiques

La prise en charge de l'énurésie passe, en premier lieu, par des mesures visant à réduire le volume de la diurèse nocturne : contrôle de la répartition des apports liquidiens et renforcement de l'activité antidiurétique de l'hormone antidiurétique. Les apports liquidiens recommandés chez l'enfant énurétique doivent rester normaux (de 45 à 60 ml/kg) mais être absorbés entre 7h et 18h. Il convient d'inciter l'enfant à boire sa ration hydrique en première partie de journée avec, au petit-déjeuner, un apport liquidien représentant un tiers des besoins quotidiens, suivi d'une diminution, à partir de 18 heures, des apports en eau et en électrolytes (boissons ou aliments : soupe, laitages). L'apport liquidien, tout au long de la journée, doit tenir compte du pouvoir de concentration des urines, peu élevé chez l'enfant énurétique, et privilégier les eaux de boissons peu minéralisées. Les boissons sucrées et/ou gazeuses, riches en calcium, ainsi que les aliments très salés sont à éviter, particulièrement en fin de journée, car susceptibles d'entraîner une diurèse osmotique. Il faut également promouvoir des mictions régulières dans la journée et recommander au patient d'aller aux toilettes cinq ou six fois par jour, sans oublier au lever et au coucher, ou dès qu'il en ressent le besoin. Lorsque le patient urine, il doit être

détendu autant que possible et laisser couler le jet librement. Ces conseils doivent être suivis au minimum 2 semaines, pendant lesquelles l'enfant remplit un calendrier des accidents nocturnes où sont notées les nuits sèches et les nuits mouillées ; les volumes urinés dans la journée sont mesurés chaque fois que possible, ainsi que la production d'urine nocturne. Le calendrier mictionnel se présente comme un outil non invasif essentiel permettant de faire participer le patient et ses parents à la prise en charge de l'énurésie, et d'évaluer leur motivation et leur observance aux conseils d'hygiène de vie. Il permet également de suivre les progrès au cours de la prise en charge et d'évaluer l'efficacité des traitements proposés. Avec une bonne observance des conseils d'hygiène de vie, près de 20 % des patients souffrant d'énurésie guérissent dans un délai moyen de 8 semaines. Enfin, nous avons déjà souligné le rôle de ces mesures hygiénodiététiques et de la tenue d'un calendrier mictionnel pour démasquer une immaturité vésicale et rectifier le diagnostic.

Traitements

Traitements spécifiques

Les patients motivés et non guéris par les seules prescriptions hygiénodiététiques doivent recevoir un traitement spécifique complémentaire.

Desmopressine

La desmopressine est le traitement de choix dans l'énurésie monosymptomatique associée à une polyurie nocturne chez l'enfant âgé de plus de 6 ans. La desmopressine est un nanopeptide de synthèse. C'est un analogue structural synthétique de l'hormone antidiurétique naturelle, la vasopressine ou hormone antidiurétique d'origine hypophysaire. Par rapport à l'hormone antidiurétique, la desmopressine présente deux variations structurales : la désamination de la cystéine en position 1 et la substitution de la L-arginine par une D-arginine en position 8. Ces deux modifications rendent la desmopressine plus efficace, et d'action plus longue que l'hormone antidiurétique, résistante à la dégradation enzymatique. En outre, la desmopressine est spécifique du récepteur V2, d'action vasopressive pratiquement inexistante. Une étude suédoise multicentrique relativement ancienne [43] avait évalué l'efficacité à long terme de la desmopressine nasale chez des enfants énurétiques âgés de 6 à 12 ans sur une période de 12 mois. À la fin de cette période, 69 % des enfants étaient soit répondeurs (46 %), soit guéris (23 %). Plus récemment, un essai canadien [44] a évalué l'efficacité à long terme de la desmopressine chez des patients énurétiques de 6 à 18 ans pendant une période de 3 à 12 mois. Sur 236 patients éligibles, 75 % ont montré une réduction du nombre de nuits mouillées de plus de 50 % à 3 mois, puis pendant toute la durée de l'étude. Le nombre moyen de nuits mouillées par semaine a diminué de 82,6 %, passant de 5,75 nuits mouillées/semaine à une à la fin de l'étude. La proportion d'enfants ayant maintenu une réponse complète sans rechute à la fin de la période sans traitement a augmenté de 5,8 % à 37,5 % tout au long de l'étude, ce qui correspond à plus de deux fois le taux de guérison spontané. Les facteurs prédictifs de réponse à la desmopressine sont un âge supérieur à 8 ans, un nombre de nuits mouillées limité, un seul épisode énurétique par nuit et une réponse initiale à la plus petite dose de desmopressine. La desmopressine est actuellement disponible sous forme de comprimés dosés à 0,1 mg ou de lyophilisats dosés à 60, 120 et 240 µg de desmopressine. Les formes endonasales, en revanche, ne sont pas indiquées dans l'énurésie monosymptomatique. La forme lyophilisat, hautement hydrophile, se dissout instantanément dans la bouche et permet, en particulier, le respect de la restriction hydrique vespérale. Les lyophilisats 60 µg, 120 µg et 240 µg sont bioéquivalents aux dosages 0,1 mg, 0,2 mg et 0,4 mg respectivement. Une récente étude de 2006 [45] comparant six doses différentes de lyophilisat a conclu qu'en utilisant une dose de desmopressine comprise entre 120 et 240 µg, l'effet antidiurétique était atteint après une heure et durait de 7 à 11 heures, ce qui correspond à la durée du sommeil des enfants. Une autre étude [46] a évalué la préférence du lyophilisat par rapport au comprimé chez 221 enfants et adolescents âgés de 5 à 15 ans. Chez les enfants de moins de 12 ans, la préférence pour le lyophilisat était statistiquement significative. La tolérance de la desmopressine est bonne. Néanmoins, devant la survenue de symptômes évocateurs d'une intoxication à l'eau avec hyponatrémie (céphalées, nausées, vomissements, anorexie, prise de poids rapide, état confusionnel et, dans les cas sévères, convulsions), il convient d'arrêter le traitement. Afin de limiter la survenue de ces complications, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible recommandée (120 µg pour la forme lyophilisat ou 0,2 mg pour la forme comprimé) et augmentée progressivement, par palier (de 60 µg ou 0,1 mg) sans dépasser la posologie maximale conseillée (de 240 µg ou 0,4 mg, exceptionnellement 360 µg ou 0,6 mg), en respectant la restriction hydrique vespérale. Le traitement est habituellement prescrit pour une période de 3 mois, renouvelable une fois. Cependant, au moins sur le plan théorique, il n'y a pas d'inconvénient à poursuivre le traitement chez les enfants répondeurs mais non guéris au bout de deux cures, des études ayant montré que des traitements de longue durée sont parfaitement tolérés [43, 44] ; par ailleurs, la desmopressine est prescrite à vie chez les patients souffrant de diabète insipide. Il paraît logique dans ce cas de renouveler le traitement à la plus petite dose efficace avec une fenêtre thérapeutique tous les 3 mois jusqu'à guérison de la maladie.

Alarmes

Les alarmes constituent le traitement de première intention de l'énurésie monosymptomatique avec capacité vésicale réduite [40]. Il s'agit d'une méthode dite de conditionnement qui utilise la conduction électrique de l'urine. Une alarme sonore, constituée d'un circuit électrique ouvert, est intégrée dans le pyjama de l'enfant (capteur d'humidité sous forme de miniserviette en coton ou en feutre). Dans le cas où un accident énurétique se produit, les premières gouttes d'urine ferment le circuit électrique et la sonnerie retentit. L'enfant doit alors couper celle-ci, terminer sa miction aux toilettes et réinstaller l'appareil pour le restant de la nuit. En pratique, durant une période pouvant atteindre 1 mois, c'est l'entourage et non le patient qui est réveillé par l'alarme et doit se charger de réveiller l'enfant, le conduire aux toilettes et l'aider à réinstaller le système. Le mécanisme d'action exact est inconnu mais le traitement par alarme semble avoir un effet sur l'éveil, la production d'urine nocturne et la capacité vésicale nocturne. Le système se révèle également efficace par un phénomène d'anticipation et de prise de conscience du besoin. Il existe plusieurs systèmes. En France, Pipi-stop® est le plus connu : il utilise une couche en coton placée dans les sous-vêtements et un boîtier avec alarme à côté de l'enfant.

Des dispositifs plus simples sont actuellement disponibles, en particulier via Internet, avec de petits boîtiers adaptables au poignet de l'enfant, les fils du dispositif pouvant être glissés dans la manche du pyjama. La prise en charge par les systèmes d'alarme suppose une forte motivation de la part de toute la famille, qui doit être prête à être réveillée plusieurs nuits consécutives et parfois plusieurs fois par nuit. Après une période qui peut donc atteindre 1 mois, l'enfant énurétique commence à se réveiller et finalement l'alarme cesse de sonner pendant les nuits sèches. La propreté est atteinte soit en se réveillant chez 35 % des enfants, soit sans se réveiller, avec des nuits sèches complètes, dans 65 % des cas [47]. Mellon et Mac Grath [48] ont passé en revue 70 études contrôlées et ont rapporté un taux global de succès de 77,9 % sur l'ensemble des études. La probabilité d'atteindre 14 nuits sèches consécutives est 13,3 fois plus élevée que sans traitement. Selon une étude [49] réalisée chez 505 enfants présentant une énurésie monosymptomatique, le traitement par alarme, en association avec un support environnemental, a permis d'obtenir un succès complet (au moins 14 jours sans nuits mouillées) à 16 semaines dans 79,7 % des cas pour les formes sévères et dans 75,3 % des cas pour les formes modérées. Les meilleures chances de réussite sont liées à une faible capacité vésicale, la motivation de l'enfant et de sa famille, et une plus grande fréquence de nuits mouillées [48]. En

outre, les effets du traitement par alarme peuvent être accrus par une thérapie comportementale associée.

Traitements de recours

Oxybutinine

L'oxybutinine n'est pas indiquée dans le traitement de l'énurésie monosymptomatique. Elle peut néanmoins présenter, du fait de son action anticholinergique, un intérêt pour un petit sous-groupe de patients chez qui on suspecte une vessie hyperactive uniquement pendant le sommeil. Ainsi, l'oxybutinine peut être prescrite en deuxième intention, en monothérapie ou en traitement combiné, chez les patients résistant à un traitement spécifique et suspectés d'avoir une faible capacité vésicale nocturne.

Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine sont efficaces chez plus de 50 % des patients pendant le traitement, avec, cependant, un taux élevé de rechute après arrêt puisque moins de 20 % des enfants restent secs 6 mois après arrêt du traitement. Compte tenu de leur toxicité potentielle, les antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine ne doivent pas être prescrits en première intention. Il faut les réserver à des cas exceptionnels, chez l'adolescent, après évaluation des risques, en particulier réalisation d'un électrocardiogramme afin d'éliminer un trouble de conduction ; il faut également clairement informer le patient et ses parents sur les dangers d'un surdosage pouvant éventuellement conduire à un décès par toxicité cardiaque [17].

Traitements combinés

Certaines énurésies sont réfractaires à la monothérapie. Chez ces patients, l'énurésie nocturne résulte probablement de l'association de différents facteurs physiopathologiques (association polyurie nocturne et faible capacité vésicale par exemple) dont certains sont encore inconnus. Chez ces patients, la combinaison de plusieurs traitements peut se révéler plus efficace que la monothérapie. Différents traitements combinés peuvent être proposés, généralement en milieu spécialisé après réévaluation des causes d'échec des traitements antérieurs.

Association desmopressine/alarme

L'association desmopressine/alarme est indiquée en cas de polyurie nocturne associée à une capacité vésicale faible pour l'âge. Leebeek-Groenewegen et al. [50] ont évalué la combinaison alarme et desmopressine versus alarme seule dans le traitement de l'énurésie nocturne et ont montré une diminution significative, bien que transitoire, du nombre de nuits mouillées dans le groupe sous traitement combiné par rapport au groupe alarme seule. Les auteurs suggèrent que l'effet positif initial de la desmopressine pourrait être cliniquement utile pour maintenir la motivation des enfants pour la thérapie par alarme. Lorsque les enfants ne sont toujours pas secs après 2 à 3 semaines de traitement par alarme, le consensus hollandais sur l'énurésie recommande ainsi d'ajouter la desmopressine pour leur éviter d'arrêter le traitement. En cas de traitement combiné, les auteurs recommandent deux comprimés de 0,2 mg (équivalent à un lyophilisat de 240 µg) de desmopressine au coucher comme le dosage le plus efficace. Naitoh et al. [51] ont également comparé l'efficacité d'un traitement par alarme seule, versus un traitement combiné associant alarme et desmopressine ou alarme et imipramine, dans l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique. Les auteurs ont conclu que, bien que les taux d'amélioration n'étaient pas différents entre les groupes à 3 mois, les taux de succès à 6 mois étaient plus élevés dans le groupe desmopressine (80 %) et imipramine (79 %) que dans le groupe en monothérapie (59 %). Cherry Fai-Ngo et al. [41], d'autre part, ont publié les résultats d'un essai multicentrique randomisé contrôlé qui comparait l'efficacité à 12 semaines des alarmes, de la desmopressine orale et du traitement combiné chez 105 enfants chinois, âgés de 7 à 15 ans, présentant une énurésie nocturne primaire monosymptomatique. La fréquence des épisodes énurétiques a diminué sous traitement respectivement de 46 % sous alarme seule, 52 % sous desmopressine et 73 % sous traitement combiné.

Association desmopressine/oxybutinine

L'association desmopressine/anticholinergique est indiquée quand une production élevée d'urine nocturne est associée à des symptômes d'hyperactivité vésicale. Neveus et al. [52] ont comparé la capacité de concentration rénale et la capacité vésicale de 55 enfants contrôles à celles d'enfants énurétiques monosymptomatiques, répondant soit à la desmopressine seule, soit à l'oxybutinine seule, soit à l'association desmopressine/oxybutinine, ou résistant à toutes les alternatives thérapeutiques. Il a confirmé que les enfants répondant à l'oxybutinine présentent une petite vessie et un detrusor probablement hyperactif, alors que ceux répondant à la desmopressine ou nécessitant un traitement combiné sont polyuriques. Lee et Suh [53] ont évalué prospectivement l'efficacité d'une combinaison de desmopressine et d'oxybutinine dans le traitement de l'énurésie nocturne, par rapport à un traitement en monothérapie par imipramine ou desmopressine. Les auteurs ont conclu que le traitement combiné a été bien toléré et a donné des résultats significativement plus rapides et d'un meilleur rapport coût-efficacité que la monothérapie avec desmopressine ou imipramine, que les enfants présentant une énurésie monosymptomatique ou polysymptomatique. Radvanska et al. [54], d'autre part, ont évalué le traitement combiné avec desmopressine et oxybutinine chez les patients présentant une énurésie qui n'a pas répondu à la desmopressine en monothérapie. Chez les non-répondeurs à la desmopressine, le traitement combiné avec desmopressine et oxybutinine a encore diminué le nombre de nuits mouillées. L'étude propose la prescription d'oxybutinine en association avec la desmopressine chez les enfants qui ne répondent pas à la desmopressine seule.

Autres traitements

Différentes modalités thérapeutiques alternatives ont été essayées dans l'énurésie nocturne du fait des résultats imparfaits des traitements spécifiques actuellement disponibles. Une méta-analyse [55], regroupant 15 études randomisées contrôlées et 1 389 patients (dont 703 ayant bénéficié d'un traitement complémentaire pour une énurésie rebelle), a conclu que les

> **“ *Points forts***
>
> • En cas d'énurésie nocturne monosymptomatique, les alternatives thérapeutiques se résument aujourd'hui aux alarmes et à la desmopressine. Le choix entre ces traitements impose, au préalable, d'avoir parfaitement analysé les conditions mictionnelles, et expliqué aux parents les avantages et inconvénients respectifs de ces traitements.
> • La desmopressine est le traitement de choix lorsque l'on évoque une énurésie associée à une polyurie nocturne.
> • Les alarmes ne doivent être proposées que dans les familles motivées et acceptant la contrainte temporaire d'un à plusieurs réveils nocturnes. Les alarmes devraient être préférées chez les enfants présentant des fuites fréquentes (plus de trois par semaine) ou chez lesquels il existe une forte suspicion de capacité fonctionnelle réduite.
> • L'association desmopressine et alarme doit être proposée devant une polyurie nocturne associée à une capacité vésicale faible pour l'âge et l'association desmopressine/oxybutinine indiquée devant une polyurie nocturne associée à des symptômes nocturnes ou diurnes d'hyperactivité vésicale.

résultats obtenus par l'hypnose, la psychothérapie, l'acupuncture, l'homéopathie ou la chiropraxie ne sont actuellement pas validés car les séries sont insuffisantes et la méthodologie insuffisamment rigoureuse.

■ Conclusion

L'énurésie nocturne repose sur une multitude de facteurs intriqués : polyurie nocturne, capacité vésicale fonctionnelle réduite et élévation du seuil de réveil nocturne. Parce qu'elle est fréquente et mal tolérée par un nombre important d'enfants et/ou de familles, elle nécessite une prise en charge précoce et adaptée. Cette prise en charge passe en première approche par une démarche d'information et d'éducation. Les patients motivés et non guéris par les seules prescriptions hygiénodiététiques doivent recevoir en complément un traitement spécifique reposant sur l'utilisation d'alarme et/ou de desmopressine. L'efficacité de ces traitements étant toutefois limitée chez certains patients, avec des rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement, il est nécessaire de souligner l'importance d'un accompagnement de ces enfants et de ces familles, bénéfique même en cas d'échec thérapeutique.

? ■ Références

[1] Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;**176**:314-24.

[2] Haab F, Amarenco G, Coloby P, Grise P, Jacquetin B, Labat JJ, et al. Terminologie des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire : adaptation française de la terminologie de l'International Continence Society. *Prog Urol* 2004;**14**:1103-11.

[3] Aubert D, Berard E, Blanc JP, Lenoir G, Liard F, Lottmann H. Consensus d'experts dans l'énurésie nocturne primaire isolée réalisé selon une méthodologie reconnue. *Le Pédiatre* 2009;**232**:1-7.

[4] Lottman H. Observatoire français sur les répercussions et la prise en charge de l'énurésie nocturne chez l'enfant et l'adolescent. *Med Enf* 2009;**29**:1-7.

[5] Lottmann H. Enuresis treatment in France. *Scand J Urol Nephrol* 1999;**202**:66-9 [suppl].

[6] Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK, Lau J. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU Int* 2006;**97**:1069-73.

[7] Spee-van der Wekke J, Hirasing RA, Meulmeester JF, Radder JJ. Childhood nocturnal enuresis in The Netherlands. *Urology* 1998;**51**:1022-6.

[8] Cher TW, Lin GJ, Hsu KH. Prevalence of nocturnal enuresis and associated familial factors in primary school children in Taiwan. *J Urol* 2002;**168**:1142-6.

[9] Hellström AL, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr* 1990;**149**:434-7.

[10] Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmäs K, Jodal U. Micturition habits and incontinence at age 17--reinvestigation of a cohort studied at age 7. *Br J Urol* 1995;**76**:231-4.

[11] Kanaheswari Y. Epidemiology of childhood nocturnal enuresis in Malaysia. *J Paediatr Child Health* 2003;**39**:118-23.

[12] Swithinbank LV, Carr JC, Abrams PH. Longitudinal study of urinary symptoms in children. Longitudinal study of urinary symptoms and incontinence in local schoolchildren. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;**163**:67-73.

[13] Swithinbank LV, Brookes ST, Shepherd AM, Abrams P. The natural history of urinary symptoms during adolescence. *Br J Urol* 1998;**81**(Suppl 3):90-3.

[14] Lottmann HB. Traitement de l'énurésie nocturne en France. *Presse Med* 2000;**29**:987-90.

[15] Collet JP, Simore MF, Cochat P. Prévalence de l'énurésie nocturne chez l'enfant d'âge scolaire. *Pédiatrie* 1993;**48**:701-4.

[16] Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control: an 8-year longitudinal study. *Pediatrics* 1986;**78**:884-90.

[17] Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004;**171**(6Pt2):2545-61.

[18] Van de Walle J, Hoebeke P, Van Laecke E, Castillo D, Milicic D, Maraina C, et al. Persistent enuresis caused by nocturnal polyuria is a maturation defect of the nyctihemeral rhythm of diuresis. *Br J Urol* 1998;**81**(suppl3):40-5.

[19] Oppel WC, Harper PA, Rowland VR. The age of attaining bladder control. *Pediatrics* 1968;**42**:614-26.

[20] Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989;**256**(4Pt2):F664-F671.

[21] Unuvar T, Sonmez F. The role of urine osmolality and ions in the pathogenesis of primary enuresis nocturna and in the prediction of responses to desmopressin and conditioning therapies. *Int Urol* 2005;**37**:751-7.

[22] Kamperis K, Rittig S, Jorgensen KA, Gjurhuus JC. Nocturnal polyuria in monosympomatic enuresis refractory to desmopressin treatment. *Am J Physiol* 2006;**291**:F1232-F1240.

[23] Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I, Zintzaras E, Gourgoulianis K, Kaditis AG. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology* 2006;**68**:406-9.

[24] Firoozi F, Batniji R. Resolution of diurnal incontinence and nocturnal enuresis after adenotonsillectomy in children. *J Urol* 2006;**175**:1885-8.

[25] Barone JG, Ramasamy R, Farkas A, Lerner E, Creenan E, Salmon D, et al. Breastfeeding during infancy may protect against bed-wetting during childhood. *Pediatrics* 2006;**118**:254-9.

[26] Kawauchi A, Tanaka Y, Naito Y, Yamao Y, Ukimura O, Yoneda K, et al. Bladder capacity at the time of enuresis. *Urology* 2003;**61**:1016.

[27] Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983;**21**:248.

[28] Hagstroem S, Kamperis K, Rittig S, Djurhuus JC. Bladder reservoir function in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and healthy controls. *J Urol* 2006;**176**:759-63.

[29] Averous M, Robert M, Billiard M, Guiter J, Grasset D. Le contrôle mictionnel au cours du sommeil. *Rev Prat* 1991;**41**:2282-7.

[30] Unalacak M, Aydin M, Ermis B, Ozeren A, Sogut A, Demirel F, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis by analysis of heart rate variability. *Tohoku J Exp Med* 2004;**204**:63-9.

[31] Wolfish NM. Sleep/arousal and enuresis subtypes. *J Urol* 2001;**166**:2444-9.

[32] Freitag CM, Röhling D, Seifen S, Pukrop R, von Gontard A. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Dev Med Child Neurol* 2006;**48**:278-83.

[33] von Gontard A, Freitag CM, Seifen S, Pukrop R, Röhling D. Neuromotor development in nocturnal enuresis. *Dev Med Child Neurol* 2006;**48**:744-50.

[34] Von Gontard A, Plück J, Berner W, Lehmkuhl G. Clinical behavioral problems in day and night wetting children. *Pediatr Nephrol* 1999;**13**:662-7.

[35] Von Gontard A, Schamburg H, Hollmann E, Eiberg H, Rittig S. The genetics of enuresis: a review. *J Urol* 2001;**165**:2438-43.

[36] Loeys B, Hoebeke P, Raes A. Does monosymptomatic enuresis exist? A molecular genetic exploration of 32 families with enuresis/incontinence. *Br J Urol* 2002;**90**:76-83.

[37] Baeyens D, Roeyers H, Hoebeke P, Verte S, Van Hoecke E, Walle JV. Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2004;**171**(6Pt2):2576-9.

[38] Van Egroo A, Foulard M. Aspects sociaux. In: Cochat P, editor. *Énurésie et troubles mictionnels de l'enfant*. Paris: Elsevier; 1997. p. 64-73.

[39] Van Tijen NM, Messer AP, Namdar Z. Perceived stress of nocturnal enuresis in childhood. *Br J Urol* 1998;**81**:985-95.

[40] ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en santé). Évaluation des systèmes d'alarme dans le traitement de l'énurésie nocturne primaire monosymptomatique. Mars 2003. 120p.

[41] Cherry Fai-Ngo Ng. Sik-Nin Wong and the Hong Kong Childhood Enuresis study Group. Comparing alarms, desmopressin and combined treatment in Chinese enuretic children. *Pediatr. Nephrol.* 2005;**20**:163–9.

[42] Özkan KU, Garipardic M, Toktamis A, Karabiber H, Sahinkanat T. Enuresis prevalence and accompanying factors in schoolchildren: a questionnaire study from southeast Anatolia. *Urol Int* 2004;**73**:149-55.

[43] Hjälmås K, Hanson E, Hellström AL, Kruse S, Sillén U. Long-tem treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicentre study. Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. *Br J Urol* 1998;**82**:704-8.

[44] Wolfish NM, Barkin J, Gorodzinsky F, Schwarz R. The Canadian Enuresis Study and Evaluation-short and long-term safety and efficacy of an oral desmopressin preparation. *Scand J Urol Nephrol* 2003;**37**:22-7.

[45] Van de Walle JG, Bogaert GA, Mattsson S, Schurmans T, Hoebeke P, Deboe V, et al. A new fast-melting oral formulation of desmopressin (MinirinMelt): a pharmacodynamic study in children with primary nocturnal enuresis. *BJU Int* 2006;**97**:60-6.

[46] Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, El-Radhi AS, Rittig S, Riis A, et al. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int J Clin Pract* 2007;**61**:1454-60.

[47] Kristensen G, Jensen IN. Meta-analysis of results in alarm treatment of nocturnal enuresis: reporting practice, criterions, and frequency of bedwetting. *Scand J Urol Nephrol* 2003;**37**:232-9.

[48] Mellon MW, McGrath ML. Empirically supported treatments in pediatric psychology: nocturnal enuresis. *J Pediatr Psychol* 2000;**25**:193-9.

[49] Cutting DA, Pallant JF, Cutting FM. Nocturnal enuresis: application of evidence-based medicine in community practice. *J Paediatr Child Health* 2007;**43**:167-72.

[50] Leebeek-Groenewegen A, Blom J, Sukhai R, Van der Heijden B. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 2001;**166**:2456-8.

[51] Naitoh Y, Kawauchi A, Yamao Y, Seki H, Soh J, Yoneda K, et al. Combination therapy with alarm and drugs for monosymptomatic nocturnal enuresis not superior to alarm monotherapy. *Urology* 2005;**66**:632-5.

[52] Neveus T, Tuvemo T, Lackgren G, Stenberg A. Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis: pathogenic implications. *J Urol* 2001;**165**:2022.

[53] Lee T, Suh HJ. Comparison of effects of treatment of primary nocturnal enuresis with oxybutinin plus desmopressin, desmopressin alone or imipramine alone: a randomized controlled clinical trial. *J Urol* 2005;**174**:1084-7.

[54] Radvanska E, Kovacs L, Rittig S. The role of bladder capacity in antidiuretic and anticholinergic treatment for nocturnal enuresis. *J Urol* 2006;**176**:764-9.

[55] Glazener CM, Evans JH, Cheuk DK. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005;(**2**):CD005230.

H. Lottmann (henrilottmann@wanadoo.fr).
I. Alova.
Service de chirurgie viscérale pédiatrique (Pr Yann Révillon), Hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lottmann H., Alova I. Énurésie de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-207-E-10, 2011.

Disponibles sur www.em-consulte.com

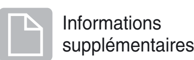
 Arbres décisionnels

 Iconographies supplémentaires

 Vidéos / Animations

 Documents légaux

 Information au patient

 Informations supplémentaires

 Auto-évaluations

 Cas clinique



Place des investigations urodynamiques chez l'enfant

P. Buisson, M.-D. Leclair, L. Lenormand, Y. Héloury

Le bilan urodynamique chez l'enfant est un examen difficile à réaliser et à interpréter, du fait de l'évolution des valeurs normales en fonction de l'âge et de l'absence de référence. Il ne sera donc demandé que lorsque l'examen clinique et la radiologie n'auront pas permis d'étiqueter un trouble mictionnel. Cet examen doit être réalisé dans un laboratoire habitué à prendre en charge les enfants. La débitmétrie et la cystomanométrie sont réalisées selon des règles propres à la pédiatrie. En revanche, la profilométrie urétrale est très difficile à effectuer car le retrait de la sonde le long de l'urètre provoque des contractions réflexes du périnée. Les principales indications sont : les vessies neurologiques, les troubles mictionnels, les infections urinaires, les malformations congénitales du périnée et les tumeurs pelviennes. Comme chez l'adulte, l'urodynamique est une aide précieuse dans le choix d'une thérapeutique.

Mots clés : Bilan urodynamique ; Débitmétrie ; Cystomanométrie ; Profilométrie

Plan

Introduction

Les troubles de la miction et de la continence chez l'enfant sont fréquents, en rapport avec une cause anatomique, fonctionnelle vésicale ou neurologique. Leur prise en charge nécessite un interrogatoire de l'enfant et de ses parents, et un examen clinique (urologique, neurologique et orthopédique) extrêmement précis. Cette première consultation est essentielle et permet déjà de répondre à de nombreuses interrogations que se pose le clinicien. Les examens radiologiques compléteront l'exploration du patient.

L'examen urodynamique expertisera le trouble mictionnel. Il permet une meilleure approche des troubles et une prise en charge plus précise. Néanmoins, il est difficile à réaliser chez l'enfant, mais également à interpréter. C'est pour cela qu'il faut bien en connaître les indications et les limites.

L'objectif de tout examen urodynamique est de fournir une explication physiopathologique à la symptomatologie. Il cherche à définir la relation entre les variations de pression et les variations de volume, afin de répondre à une question essentielle : cette vessie est-elle dangereuse (pour le haut-appareil) ?

> **Point fort**
>
> Une vessie normale est un réservoir (notion de capacité vésicale adéquate) continent (appareil sphinctérien), conservant des urines à basse pression (protection du haut-appareil), capable de se vider sur commande (continence sociale) en totalité (sans résidu postmictionnel). Ce sont ces caractéristiques que le bilan urodynamique explore.

Rappels de physiologie vésicosphinctérienne

Mise en place des voies nerveuses [1]

Classiquement, la vessie du nouveau-né fonctionne selon un mode réflexe, organisé au niveau médullaire. Le stimulus déclenchant la miction est la sensibilité proprioceptive de la distension vésicale, mais également la stimulation cutanée périnéale, le changement de couche. Cette vessie est donc caractérisée par une hyper-réflectivité.

Au cours des deux premières années de vie, les voies nerveuses vont se myéliniser. Petit à petit, le réflexe mictionnel va s'intégrer dans le tronc cérébral. Ce contrôle supramédullaire est de type inhibiteur. L'automatisme vésicosphinctérien s'acquiert.

L'apprentissage de la propreté est la dernière étape : l'enfant est capable d'uriner quand il le souhaite, même à bas volume. Cette intégration se fait au niveau limbique et cortical. Vers l'âge de 3-4 ans, l'enfant est propre de nuit comme de jour.

Physiologie de la miction [1]

Lors du remplissage vésical, la pression reste stable et faible, inférieure à 15 cm d'eau, grâce aux propriétés viscoélastiques de sa paroi. Il est classiquement admis qu'une pression de remplissage dépassant 40 cm d'eau est dangereuse pour le haut appareil. En effet, elle constitue alors un obstacle au jet urétéral [2] et peut induire un reflux vésico-urétéral. [3] Dans le même temps, les sphincters lisses et striés maintiennent une pression urétrale élevée, qui augmente légèrement pendant le remplissage.

> **“ Point fort**
>
> Lors de la vidange, le réflexe mictionnel associe une contraction vésicale et un relâchement sphinctérien. Dans les conditions normales, la vidange vésicale est complète.

■ Réalisation du bilan urodynamique chez l'enfant

Nous n'aborderons que les particularités pédiatriques de cet examen, ses modalités de réalisation ayant déjà été décrites dans un autre fascicule de ce volume. [4] Le bilan urodynamique, en particulier chez l'enfant, ne se résume pas à la réalisation d'une cystomanométrie. Il s'agit là d'une étude invasive, qui n'est éventuellement indiquée qu'après analyse de la fonction vésicale par des méthodes non invasives. L'objectif de tout bilan urodynamique est de comprendre le mode de fonctionnement du bas-appareil urinaire, d'expliquer les symptômes et, in fine, de guider la thérapeutique, ce qui peut être obtenu dans un grand nombre de cas par des méthodes non invasives.

Analyse non invasive de la fonction vésicale

Elle regroupe un ensemble de mesures simples et faciles à réaliser, non invasives, et constitue un excellent bilan de « débrouillage » dans bon nombre de troubles mictionnels de l'enfant.

L'*interrogatoire* est bien sûr le point de départ de ce bilan, permettant de préciser la symptomatologie.

Le *calendrier mictionnel* est un élément fondamental de ce bilan, ce qui doit avoir été expliqué à la famille et compris par celle-ci. Il précise, heure par heure, la fréquence et les volumes mictionnels, l'existence de fuites, et les quantités et nature des boissons ingérées. Rempli sur 48 heures ou plus, il donne une idée assez précise de la fréquence mictionnelle, du volume total de diurèse, de la capacité vésicale fonctionnelle moyenne (volume moyen des mictions), et de la capacité vésicale maximale (première miction du matin), dans des conditions certainement plus physiologiques qu'une cystomanométrie avec un seul remplissage, réalisée sous prémédication.

L'*analyse de la fonction vésicale* proprement dite repose sur l'observation d'au moins deux cycles mictionnels physiologiques, et vise à mesurer le volume uriné, le débit par débitmétrie (cf. infra) et l'existence d'un résidu postmictionnel par échographie. L'observation directe de la miction est un élément important : le garçon se met-il sur la pointe des pieds, baisse-t-il bien ses sous-vêtements, la fillette assise sur les toilettes écarte-t-elle suffisamment les genoux, etc. Autant de détails qui peuvent modifier la miction. Chez le petit enfant qui n'est pas encore propre pour lequel la débitmétrie est impossible, l'analyse non invasive de la fonction vésicale est réalisée au cours d'une observation de 4 à 6 heures, où une alarme, placée dans la couche, couplée à l'échographie et à une pesée des couches, renseignera efficacement sur la fréquence, les volumes mictionnels, et le caractère complet ou non de la vidange vésicale.

Débitmétrie

C'est l'examen le plus simple à réaliser et le plus pratiqué. Il fait partie de l'examen clinique de tout urologue pédiatre. Il peut être fait indépendamment d'un bilan urodynamique. Il est indispensable que l'enfant se présente vessie pleine à la consultation. Il est préférable d'installer le système de recueil dans des toilettes normales afin d'être le plus proche possible des conditions habituelles de miction. Si l'enfant urine en position assise, un appareil réglable en hauteur est utilisé, pour que ses pieds reposent sur le sol. Le débit maximum est mesuré, et la forme de la courbe analysée.

Le débit dépend du volume uriné, de la force de contraction du détrusor et des résistances urétrales. Il varie avec l'âge de l'enfant, sa surface corporelle et entre garçons et filles. Il fait appel à des tables de référence [5, 6] ou à des formules. Ainsi, Hjalmas [7] a montré qu'il existait une relation linéaire entre le débit maximum et la racine carrée du volume de miction :

$$Q\text{max} = \sqrt{\textit{Volume uriné}} + 7\ ml/s$$

Plus le patient est jeune, plus il est difficile d'interpréter le débit maximum car le volume uriné est alors souvent faible. Dans cette situation, l'aspect de la courbe a plus d'importance. Normalement, elle est monophasique et a un aspect en forme de cloche. Elle peut être aplatie avec un temps de miction long, témoignant d'un obstacle ou d'une vessie hypocontractile, ou polyphasique traduisant une dyssynergie vésicosphinctérienne ou des poussées abdominales. Néanmoins, lorsque la courbe est anormale, il convient de répéter l'examen afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un artefact ou d'une variante de la normale. Bower [8] a montré, à partir de 98 enfants âgés de 4 à 16 ans et indemnes de toute pathologie, que seuls 63 % d'entre eux avaient une courbe en forme de cloche, même en répétant l'examen. De façon surprenante, 5 % présentaient un aspect évocateur de dyssynergie sans aucun symptôme clinique, et sans résidu postmictionnel.

L'activité musculaire globale du périnée peut être enregistrée dans le même temps, en collant sur le périnée des électrodes. Cela permet de dépister une dyssynergie vésicosphinctérienne, ou plus précisément une dyssynergie vésicopérinéale, puisque les capteurs, n'étant pas positionnés directement dans le sphincter urétral, enregistrent de manière globale l'activité musculaire du plancher pelvien. Cet examen est moins fiable s'il est réalisé avec une sonde urétrale en place ou juste après son ablation, car on peut observer une activité réflexe du sphincter strié et du périnée.

Cystomanométrie [9, 10]

Cet examen est difficile à réaliser chez l'enfant en raison d'une coopération pas toujours évidente à obtenir, en particulier chez l'enfant de moins de 5 ans. Il peut être réalisé sous prémédication, sous réserve d'utiliser une molécule n'agissant pas sur la réflectivité vésicale et sphinctérienne (protoxyde d'azote, midazolam). Cet examen doit être pratiqué au calme, avec du personnel habitué à prendre en charge des enfants. Il nécessite au moins 1 heure par patient. Il faut savoir recommencer l'enregistrement si les premières mesures sont ininterprétables en raison du stress de l'enfant.

Cystomanométrie conventionnelle

Elle doit être réalisée chez un enfant calme et coopératif. Le plus souvent, le patient est installé en position couchée. La

sonde utilisée est de petit calibre, 6 ou 8 charrières, souple et à double courant, l'un pour la perfusion, l'autre pour la mesure des pressions. La présence de la sonde dans l'urètre peut créer une obstruction artificielle, et entraîner des contractions périnéales liées à la gêne occasionnée. Ces inconvénients peuvent être contournés en utilisant deux cathéters sus-pubiens ou mieux, un cathéter double courant sus-pubien, mais leur mise en place nécessite chez l'enfant une anesthésie générale. Un cathéter monocourant peut également être utilisé sous réserve d'utiliser un débit très faible pour réduire les pertes de charge du circuit de perfusion.

Les sondes vésicales à trois voies, pour l'enregistrement simultané des pressions urétrale et vésicale, sont rarement utilisées chez l'enfant, car elles sont difficiles à positionner et qu'elles disposent de voies d'enregistrement très fines ce qui rend les résultats moins fiables. L'enregistrement simultané de la pression abdominale est réalisé à l'aide soit d'une sonde à ballonnet, soit d'une sonde perfusée, positionnée au niveau rectal.

Le remplissage de la vessie doit être lent : 5 à 10 ml min^{-1} et fait au sérum physiologique tiédi. Si le débit est plus important, une hypertonie vésicale peut survenir, faussant l'examen. Il ne faut pas hésiter à faire un second remplissage si les résultats sont artefactés, ou difficiles à interpréter.

Tous les événements survenant lors de l'examen doivent être notés (pleurs, mouvements, cris), pour pouvoir interpréter une augmentation brutale de la pression vésicale.

Cystomanométrie ambulatoire

Son principe est de placer des capteurs de pression dans la vessie et de réaliser l'étude manométrique avec un remplissage naturel de la vessie et en condition normale d'activité de l'enfant. [11-13] Le cathéter de prise de pression est mis en place dans la vessie par voie sus-pubienne 24 heures avant le début de l'enregistrement, sous sédation. L'interprétation nécessite au moins trois phases de remplissage-vidange. La durée de l'examen peut donc être longue, 4,5 heures en moyenne pour Yeung, [11] 11 heures pour Zermann. [12] En comparant les résultats obtenus par cette méthode avec ceux d'un bilan urodynamique classique, on constate qu'avec la méthode ambulatoire, la capacité fonctionnelle vésicale et la pression de remplissage sont moins importantes, la pression détrusorienne mictionnelle est plus élevée, et le nombre de vessies instables détectées est plus important. Néanmoins, même si cet examen est davantage physiologique que la cystomanométrie classique, il est plus invasif et apporte peu d'informations supplémentaires.

Différentes mesures effectuées

Volume instillé

Il est mesuré en continu, et au mieux représenté sur un graphique.

Pressions

Trois pressions sont enregistrées en continu :
- pression vésicale = pression régnant à l'intérieur de la vessie ;
- pression abdominale = pression régnant autour de la vessie, mesurée par le capteur intrarectal ;
- pression détrusorienne = pression vésicale – pression abdominale, qui correspond à la part de pression vésicale liée uniquement au détrusor.

Ces trois mesures sont réalisées simultanément.

La pression intravésicale est une donnée fondamentale puisqu'à partir de 40 cm d'eau, le risque d'altération du haut appareil urinaire est élevé. [2, 3, 14]

Le *« leak point pressure »*, ou seuil de pression de fuite, correspond à la pression à laquelle surviennent soit une fuite d'urine, soit une miction, et reflète donc les résistances urétrales. Il n'est interprétable qu'en présence d'une vessie neurologique (défaut de compliance ou de vidange). Là encore, une valeur supérieure à 40 cm d'eau est de pronostic défavorable. [15, 16] Au contraire, plus il est bas, plus il témoigne de résistances urétrales basses.

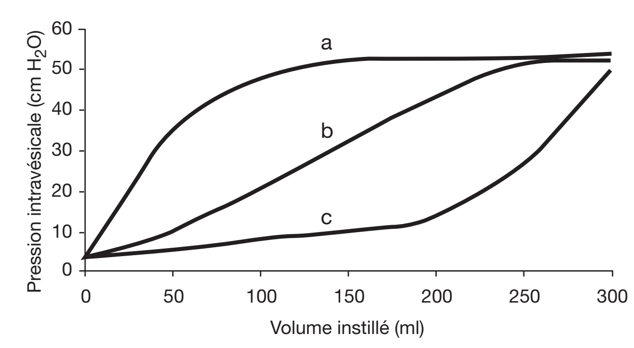


Figure 1. Défaut de compliance. Ces trois enregistrements ont une même compliance. Néanmoins, la courbe a est beaucoup plus inquiétante que les courbes b et c car la pression maximale est atteinte pour un volume de remplissage faible, et l'exposition des voies urinaires aux hautes pressions est plus longue.

Besoin d'uriner

Il correspond à ce que ressent le patient lors du remplissage de la vessie. On décrit classiquement quatre besoins : le premier besoin (B1), le besoin normal (B2), le besoin impérieux (B3), le besoin douloureux (B4). Bien sûr, il est illusoire de penser qu'un enfant puisse différencier ces sensations. Son seul intérêt est de savoir si l'enfant a une sensibilité vésicale ou pas.

Capacité vésicale

Pour pouvoir interpréter un examen urodynamique, il est nécessaire d'estimer la capacité vésicale théorique du patient. Malheureusement, chez l'enfant, elle varie avec l'âge, le poids et le sexe. De multiples formules ont été décrites pour l'évaluer. [7, 17-19] Après l'âge de 2 ans, les meilleures approximations sont données par les formules de Hjälma : [7]
- capacité vésicale (en ml) = (âge en années + 1) × 30 ;
- ou de S. Koff : [19] capacité (ml) = (âge + 2) × 30.

Avant 2 ans, une estimation grossière peut être calculée en fonction du poids :
- capacité (ml) = poids (kg) × 7 ;
- ou par la formule capacité (ml) = (âge en mois × 2,5) + 38.

La capacité vésicale fonctionnelle est le volume vésical à partir duquel une fuite ou une miction survient.

Compliance vésicale

Elle représente la capacité de la vessie à se laisser distendre durant la phase de remplissage. Elle est le rapport de l'augmentation de volume vésical à l'augmentation de pression, pendant la phase de remplissage. Sa valeur n'est valable qu'en l'absence de fuite lors de l'examen. Normalement, $\Delta V/\Delta P$ est supérieur à 30 ml cm^{-1} d'H_2O. L'interprétation de la compliance est indissociable de l'aspect de la courbe de manométrie. En effet, pour une même compliance pathologique, plusieurs degrés de gravité peuvent être observés. Ainsi, sur la Figure. 1, les compliances de ces trois enregistrements sont similaires, mais la courbe a est la plus inquiétante, car la pression de 60 cm d'eau est atteinte très précocement, pour un faible remplissage, menaçant le haut appareil pendant une longue période. Les courbes b et c sont également pathologiques, mais le temps d'exposition du haut appareil à des pressions élevées est moins long.

Activité vésicale

Normalement, le remplissage vésical se fait à basse pression grâce aux propriétés viscoélastiques du détrusor et à l'absence de contraction vésicale, ne dépassant pas 15 cm d'eau.

La courbe de cystomanométrie détecte la présence, l'amplitude et le volume vésical d'apparition des contractions détrusoriennes lors du remplissage vésical. On parle de vessie hyperactive ou instable lorsque des contractions désinhibées

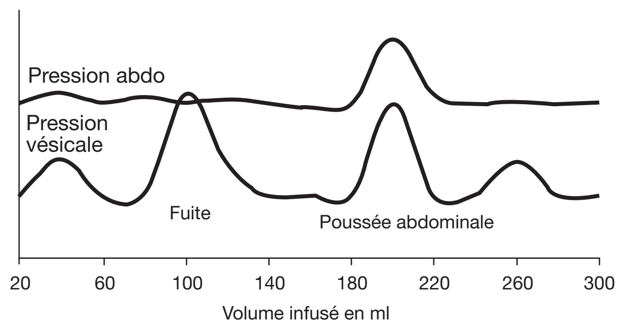


Figure 2. Hyperactivité vésicale. Normalement, lors du remplissage, la pression vésicale augmente peu. En cas d'hyperactivité vésicale, les variations de pression sont fréquentes et parfois accompagnées de fuites. Il convient de les distinguer d'une poussée abdominale où l'on observe, dans ce cas, une augmentation simultanée de la pression abdominale.

surviennent pour des faibles volumes. Elles sont classiquement supérieures à 15 cm d'eau. Il faut bien sûr s'assurer que ce pic de pression intravésicale n'est pas en rapport avec une augmentation de la pression abdominale (Fig. 2).

Au contraire, on parle de vessie hypoactive lorsque les contractions vésicales surviennent pour des volumes anormalement élevés. Néanmoins, la notion d'hypoactivité doit être interprétée en fonction du débit : celui-ci doit être faible, avec une pression mictionnelle basse. Sinon, on pourrait qualifier d'hypoactive une vessie soumise en fait à une inhibition psychogène liée aux conditions stressantes de l'examen.

Phase de miction

Elle résulte de la contraction vésicale et du relâchement simultané des sphincters urétraux et du plancher pelvien. La pression détrusorienne de miction a été mesurée en moyenne à 66 cm d'eau chez le garçon et à 57 cm d'eau chez la fille. [20]

L'enregistrement électromyographique de l'activité musculaire périnéale est réalisé à l'aide d'électrodes de surface. Il permet de détecter une dyssynergie vésicopérinéale si l'activité musculaire ne diminue pas lors de la miction.

L'enregistrement simultané de la pression abdominale permet de savoir si la miction observée n'est pas en rapport avec une poussée abdominale.

Résidu postmictionnel

Il est mesuré par le sondage en fin de miction.

Pressions urétrales

La profilométrie urétrale permet un enregistrement des pressions le long de l'urètre et donc de mesurer les résistances s'opposant aux fuites urinaires. [21] Cet examen est en pratique très peu utilisé chez l'enfant car il est de réalisation difficile. Le retrait progressif du capteur dans l'urètre entraîne une contraction réflexe des sphincters et biaise l'examen. De plus, la petite taille des sondes à trois voies rend les mesures imprécises. Néanmoins, les résistances cervico-urétrales peuvent être évaluées indirectement par la pression de fuite *(leak point pressure)* : [15, 16] elle correspond à la pression vésicale à laquelle survient la première fuite d'urine.

L'urétromanométrie statique consiste à placer le capteur au niveau de l'urètre postérieur et à mesurer les variations de pression lors du remplissage vésical et de la miction. Là encore, elle nécessite l'utilisation d'une sonde à trois voies dont on a vu les limites.

Examen vidéo-urodynamique

Il couple en temps réel l'analyse du fonctionnement vésical et le comportement anatomique de la vessie. [22-26] La vessie est remplie avec un produit radio-opaque et des clichés sont pris lors du remplissage vésical et de la miction. Cela permet une analyse morphologique de l'urètre, du retentissement sphinctérien sur l'urètre, de dépister l'apparition d'un reflux vésico-urétéral et de le coupler à la pression et au volume vésical. Cette technique complique l'examen urodynamique standard et est irradiante. Elle nécessite de plus une coopération encore plus grande du patient.

■ Indications des examens urodynamiques chez l'enfant

L'examen urodynamique chez l'enfant est difficile à réaliser. Il ne doit être fait que lorsque l'examen clinique complet et les examens radiologiques standards n'ont pas permis de répondre à toutes les questions. Son but est de parfaire la reconnaissance d'un trouble mictionnel, afin d'y apporter la thérapeutique la plus appropriée. La fonction vésicosphinctérienne est caractérisée par un équilibre entre la pression vésicale et les résistances urétrales. Le but de l'urodynamique n'est pas de porter un diagnostic, mais d'analyser le rapport des forces en présence.

L'examen clinique est le temps essentiel lors de la prise en charge des troubles mictionnels. L'interrogatoire s'attache à connaître les antécédents du patient, en particulier infectieux urinaires, y compris la notion d'une anomalie urinaire transitoire dépistée en période anténatale. Il précise l'âge d'acquisition de la propreté, les habitudes mictionnelles (fréquence, durée, volume, fuite, notion de poussées et d'instabilité vésicale), les habitudes alimentaires (prise de boissons, régime alimentaire), la notion d'une constipation. Le retentissement social et scolaire est à prendre en compte. L'examen clinique prend une place prépondérante. Il recherche une anomalie des voies urinaires (globe vésical, anomalies des organes génitaux, vulvite, posthite,...), de la sphère digestive (constipation, fécalome, ...). L'examen neurologique est complet, à la recherche d'un dysraphisme spinal occulte (spina bifida oculta, moelle attachée, lipome intracanalaire, diastématomyélie.....) : anomalie neurologique clinique, pied creux, anomalie cutanée de la région lombosacrée (fossette sacrée, touffe de poils, angiome). Une débitmétrie et une échographie pré- et postmictionnelle peuvent être facilement réalisées à la consultation.

Bien sûr, on s'attache à rechercher un retentissement sur la tension artérielle, la croissance de l'enfant, son état général.

Troubles vésicosphinctériens fonctionnels

Leur prévalence dans la population générale est difficile à estimer, mais en reprenant la littérature, elle oscille entre 1 et 2,3 % des enfants âgés de 7 ans. [27] Ces troubles sont variés : instabilités vésicales, dyssynergie vésicosphinctérienne, vessie paresseuse *(lazy bladder)*. L'interrogatoire, l'examen clinique, le bilan radiologique sont essentiels et permettent souvent de porter un diagnostic. En revanche, si le tableau clinique n'est pas clair, si la réponse au traitement proposé n'est pas parfaite, si les symptômes s'aggravent, il ne faut pas hésiter à recourir à l'urodynamique. [28-30] Un tiers de ces patients auront néanmoins un bilan normal. [29, 31]

Immaturité vésicale

Elle est liée à l'apparition de contractions vésicales importantes alors que la vessie n'est pas remplie. Cela est perçu par l'enfant qui contracte son périnée pour éviter une fuite d'urine. Cliniquement, cela se manifeste par des fuites d'urine, un enfant qui se tortille, s'accroupit, bloque son périnée sur son talon lorsque la contraction vésicale survient. Lorsqu'il urine, le jet est explosif, la miction rapide. [32] Sur le plan urodynamique, on observe une vessie hyperactive pour un faible remplissage. Lors de la miction en revanche, le périnée est bien relâché. Le débit urinaire est très élevé, le maximum très rapidement atteint et la miction courte.

Dyssynergie vésicosphinctérienne et mauvais relâchement périnéal

Normalement, lors de la miction, la contraction détrusorienne est accompagnée d'un relâchement des muscles

sphinctériens et périnéaux. L'absence de relâchement, voire l'augmentation de leur activité lors de la vidange vésicale caractérise la dyssynergie. Cela est observé lors des traumatismes médullaires suprasacrés. De la même façon, chez l'enfant entraîné à se retenir d'uriner, on observe une pseudodyssynergie : les sphincters sont relâchés mais pas la musculature périnéale. Cela crée un obstacle au flux urinaire et donc une hyperpression intravésicale, délétère pour le haut appareil et à l'origine d'infection. La vessie évolue vers une vessie de lutte. Sur le plan urodynamique, on observe une augmentation de l'activité électromyographique lors de la miction, une pression vésicale mictionnelle élevée, un résidu postmictionnel et, en présence d'une forme évoluée, une compliance souvent diminuée. [29] Dans le cadre des pseudodyssynergies, l'urodynamique permet également de suivre le résultat de la rééducation par *biofeedback*. [33]

Vessie paresseuse ou « lazzy bladder » [34]

Elle peut être l'évolution terminale des deux tableaux précédents. L'enfant a pris des mauvaises habitudes mictionnelles : à force de se retenir d'uriner, il ne perçoit plus le besoin et a deux mictions par jour. On peut constater des fuites par regorgement. Sur le plan urodynamique, on observe une vessie de grande capacité, hypoactive, avec des contractions détrusoriennes faibles et courtes. La miction est réalisée à l'aide d'une poussée abdominale, avec un débit faible. Le résidu postmictionnel est important. [35] Là encore, le bilan urodynamique permet de suivre la rééducation de ces patients.

Vessie neurologique

La cause peut être connue, acquise (traumatisme spinal ou cérébral, encéphalite, myélite, tumeur pelvienne, neuroblastome en sablier, ...) ou congénitale (spina bifida, agénésie sacrée, malformation vertébrale.....). Cependant, elle peut également être inconnue, l'enfant consultant pour une symptomatologie urinaire fonctionnelle ou infectieuse.

L'examen urodynamique est réalisé lors de la prise en charge de ces patients afin d'avoir un bilan de départ. Chez le nouveau-né, il est difficile à réaliser et encore plus à interpréter, car il n'existe pas de norme. Néanmoins, il ne faut pas hésiter à le faire si une altération du haut appareil apparaît sur les examens radiologiques standards (dilatation importante des voies excrétrices, résidu postmictionnel). En pratique, dans cette tranche d'âge, seule l'étude de la pression vésicale en cours de remplissage et pendant la miction est utilisée.

Il n'existe pas un comportement fonctionnel typique pour les vessies neurologiques. Les vessies périphériques (spina bifida, agénésie sacrée, ...) présentent surtout une altération de la compliance, alors que les vessies centrales (paraplégie) présentent plutôt une altération de la coordination vésicosphinctérienne et une mauvaise vidange. L'examen urodynamique initial permet de définir le type de dysfonctionnement vésical et l'équilibre vésicosphinctérien. Cela a une valeur pronostique puisqu'une vessie hypertonique est dangereuse pour le haut appareil. [13]

L'examen urodynamique permet également d'orienter la thérapeutique : agrandissement de vessie en cas d'hypertonie, anticholinergiques en cas d'hyperactivité vésicale, cathétérisme intermittent en cas de vidange vésicale inefficace. Une vessie à haute pression chez un nourrisson nécessite sa dérivation, par vésicostomie le plus souvent, si l'hétérosondage est impossible.

Dans le suivi de ces patients, l'examen est répété car le comportement de ces vessies évolue dans le temps, [26] avec des modifications des symptômes et des examens radiologiques. Cette évolution peut être rapide et importante, d'où la nécessité de répéter les bilans urodynamiques en présence d'une vessie dangereuse (compliance faible). Ces examens permettent également de juger l'efficacité d'un traitement.

Vessie neurologique dans un contexte de malformation anorectale

L'association d'une malformation anorectale à une anomalie de la moelle épinière (moelle attachée en particulier) et/ou du sacrum (agénésie partielle ou totale) a une fréquence évaluée, selon les séries, entre 18 et 50 %. [36] Ces anomalies peuvent bien sûr être à l'origine d'une vessie neurologique de type périphérique qu'il convient de dépister cliniquement et par urodynamique. [37, 38] Néanmoins, des troubles vésicosphinctériens peuvent être rencontrés en l'absence d'anomalie sacrée. [39] Ceux-ci sont plus fréquents dans les formes hautes de malformation anorectale [40] ou en présence d'une fistule recto-urétrale, car la chirurgie correctrice de ces formes peut davantage léser les plexus hypogastriques. [37, 38]

Ainsi, tout patient porteur d'une malformation anorectale doit être suivi de près pour dépister un trouble mictionnel ou une anomalie urologique (hydronéphrose, reflux vésico-urétéral) qui imposeraient une exploration de la fonction vésicosphinctérienne. [40]

Vessie neurologique après chirurgie tumorale pelvienne

Les tumeurs pelviennes sont rares chez l'enfant. Il s'agit principalement du rhabdomyosarcome, du tératome sacrococcygien et du neuroblastome pelvien. Elles se développent au milieu de structures nerveuses somatiques (nerf pudendal), sympathiques (plexus hypogastrique supérieur et nerfs hypogastriques) et parasympathiques (nerfs érecteurs, plexus hypogastrique inférieur). Elles peuvent donc être à l'origine de troubles mictionnels soit par la masse elle-même qui étire et détruit ces éléments nerveux, soit par les conséquences de la chirurgie d'exérèse qui peut également les léser. [41-43] Dans une revue de patients traités pour rhabdomyosarcome, Yeung constate également que ceux ayant reçu une radiothérapie ont tous des troubles mictionnels ou une vessie de plus petite capacité. [44] Tout type de trouble mictionnel peut être rencontré : de l'instabilité vésicale à la vessie neurologique sévère. Ces patients doivent donc être suivis de façon aussi précise sur le plan urinaire que sur le plan oncologique. Un bilan urodynamique doit être réalisé devant toute anomalie mictionnelle, ou apparition d'une dilatation des voies urinaires.

Infection urinaire

En présence d'une infection urinaire fébrile ou non, il est essentiel de rechercher un trouble fonctionnel mictionnel. On connaît son rôle dans la genèse et l'entretien d'une infection urinaire, d'un reflux vésico-urétéral, [45] par l'hyperpression et le résidu postmictionnel qu'il induit. Sa prise en charge est essentielle : la correction anatomique d'un reflux est inefficace si la cause n'est pas corrigée. [46] Son incidence est plus importante en présence d'un reflux bilatéral. [47, 48] Parfois, c'est l'aspect des clichés de cystographie qui doit nous faire suspecter un trouble mictionnel : grande vessie, diverticules, résidu postmictionnel significatif, urètre fin lors des clichés mictionnels. L'urodynamique peut trouver sa place si l'interrogatoire ne les dépiste pas alors que la cystographie les suspecte, ou en cas d'infection à répétition sans reflux vésico-urétéral. On met alors en évidence une instabilité vésicale, une dyssynergie, une vessie peu compliante de faible capacité, une pression mictionnelle anormalement élevée, un résidu important. En cas de reflux de haut grade (4 et surtout 5), la compliance mesurée correspond à la compliance de la vessie, de l'uretère et du bassinet, et peut être faussement rassurante.

Valves de l'urètre postérieur

Elles correspondent à des replis muqueux situés au niveau de l'urètre postérieur, à l'origine d'une obstruction sévère avec dilatation des voies urinaires sus-jacentes et altération de la fonction rénale. Leur diagnostic prénatal permet une résection néonatale. Malgré cela, les conséquences sur le fonctionnement de la vessie sont majeures, puisque des troubles fonctionnels vésicaux temporaires ou permanents sont observés chez près de 75 % des patients. [49] Leur prise en charge est essentielle afin de ne pas accélérer l'évolution vers l'insuffisance rénale, observée chez 25 % des patients en raison de la dysplasie rénale. [50, 51]

Le bilan urodynamique doit être réalisé dès qu'apparaissent des troubles de la vidange vésicale : résidu postmictionnel, vessie de petite taille, infections à répétition, incontinence. Trois types de comportement vésical sont classiquement observés chez ces patients : [52] vessie instable, vessie hypertonique à faible compliance, ou grande vessie hypocontractile en cas de défaillance du détrusor. Le comportement de ces vessies évolue dans le temps avec, semble-t-il, le passage pour certains patients d'une vessie hyperactive à une vessie hypoactive, hypotonique à l'adolescence. [53] Néanmoins, des études prospectives sur des séries plus importantes sont à réaliser. Le bilan urodynamique a également une valeur pronostique, puisque les vessies hypocompliantes et celles hypoactives et hypocontractiles sont plus à risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale. [51]

■ Conclusion

La place du bilan urodynamique dans l'arsenal des examens complémentaires est essentielle, mais il doit être demandé dans un but précis. Il est difficile à réaliser chez l'enfant et nécessite une bonne coopération du patient. Une relation de confiance doit s'installer entre le médecin et l'enfant, afin que ses résultats soient interprétables et orientent la thérapeutique.

Le bilan urodynamique trouve ses meilleures indications à la phase diagnostique de certains troubles fonctionnels vésicosphinctériens (immaturité vésicale complexe ou réfractaire au traitement, dyssynergie vésicosphinctérienne, vessie neurologique non neurogène), et dans la surveillance de certaines pathologies où la dysfonction vésicale est connue ou anticipée (valves de l'urètre, vessies neurologiques au sens large). Dans ce dernier cas, elle est indiquée au diagnostic, en tant que bilan de référence, puis au cours de la surveillance quand surviennent des événements cliniques (infections, modification de la continence) ou radiologiques (apparition d'une hydronéphrose, de cicatrices rénales au DMSA) laissant craindre une modification des conditions de fonctionnement du bas appareil-urinaire.

■ Références

[1] Buzelin JM. *Urodynamique. Bas appareil urinaire*. Paris: Masson; 1984 (200p).

[2] Buzelin JM, Le Normand L. Physiologie et exploration fonctionnelle de la voie excrétrice supérieure. *Prog Urol* 1991;**1**:611-736.

[3] Galloway NT, Mekras JA, Helms M, Webster GD. An objective score to predict upper tract deterioration in mylodysplasia. *J Urol* 1991;**145**: 535-7.

[4] Le Normand L, Buzelin JM, Glemain P. Explorations urodynamiques du bas appareil urinaire. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-206-B-10, 2001: 10p.

[5] Gaum LD, Wese FX, Liu TP, Wong AK, Hardy BE, Churchill BM. Age related flow rate normograms in a normal pediatric population. *Acta Urol Belg* 1989;**57**:457-66.

[6] Toguri AG, Uchida T, Bee DE. Pediatric uroflow rate normograms. *J Urol* 1982;**127**:727-31.

[7] Hjalmas K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol* 1988;**114**(suppl):20-7.

[8] Bower WF, Kwok B, Yeung CK. Variability in normative urine flow rates. *J Urol* 2004;**171**:2657-9.

[9] Moscovici J. Les explorations urodynamiques chez l'enfant. *Ann Urol (Paris)* 1993;**27**:321-5.

[10] Le Normand L, Buzelin JM, Labat JJ, Glemain P. Examens urodynamiques chez l'enfant. In: Heloury Y, editor. *Pathologie fonctionnelle de la vessie chez l'enfant*. Montpellier: Sauramps Médical; 2000. p. 37-65.

[11] Yeung CK, Godley PG, Duffy PG, Ransley PG. Natural filling cystometry in infants and children. *Br J Urol* 1995;**75**:531-7.

[12] Zermann DH, Lindner H, Huschke T, Schubert J. Diagnostic value of natural fill cystometry in neurogenic bladder in children. *Eur Urol* 1997;**32**:223-8.

[13] Yeung CK. Continuous real-time ambulatory urodynamic monitoring in infants and young children using infrared telemetry. *Br J Urol* 1998; **81**(suppl3):76-80.

[14] Mc Guire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Pronostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981;**126**: 205-9.

[15] Ghoniem GM, Roach MB, Lewis VH, Harmon EP. The value of leak pressure and bladder compliance in the urodynamic evaluation of myelomeningocele patients. *J Urol* 1990;**144**:1440-2.

[16] McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. Leak point pressures. *Urol Clin North Am* 1996;**23**:253-62.

[17] Houle AM, Gilmour RF, Churchill BM, Gaumond M, Bissonnette B. What volume can a child normally store in the bladder at a safe pressure? *J Urol* 1993;**149**:561-4.

[18] Kaefer M, Zurakowski D, Bauer SB, Retik AB, Peters GA, Atala A, et al. Estimating normal bladder capacity in children. *J Urol* 1997;**158**: 2261-4.

[19] Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology* 1983;**21**: 248.

[20] Wen JG, Tong EC. Cystometry in infants and children with no apparent voiding symptoms. *Br J Urol* 1998;**81**:468-73.

[21] Meunier P, Mollard P. Manometric and electromyographic assessment of urethral resistances in children. *Br J Urol* 1977;**49**:303-14.

[22] McGuire EJ, Woodside JR. Diagnostic advantages of fluoroscopic monitoring during urodynamic evaluation. *J Urol* 1981;**125**:830-5.

[23] Passerini-Glazel G, Cisternino A, Camuffo MC, Ferrarese P, Aragona F, Artibani W. Video urodynamic studies of minor voiding dysfunctions in children: an overview of 13 years'experience. *Scand J Urol Nephrol* 1992;**141**(suppl):70-84.

[24] Glazier DB, Murphy DP, Fleisher MH, Cummings KB, Barone JG. Evaluation of the utility of video-urodynamics in children with urinary tract infection and voiding dysfunction. *Br J Urol* 1997;**80**:806-8.

[25] Parekh DJ, Pope JC, Adams MC, Brock JW. The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. *J Urol* 2001;**165**:215-8.

[26] Roach MB, Switters DM, Stone AR. The urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. *J Urol* 1993;**150**:944-7.

[27] Nijman RJ. Classification and treatment of functional incontinence in children. *Br J Urol* 2000;**85**(suppl3):37-42.

[28] Meunier P, Mollard P, Nemoz-Behncke C, Genet JP. Exploration urodynamique des troubles mictionnels fonctionnels de l'enfant. *Arch Pediatr* 1995;**2**:483-91.

[29] Mayo ME, Burns MW. Urodynamic studies in children who wet. *Br J Urol* 1990;**65**:641-5.

[30] Gool JD, Vijverberg MA, De Jong TP. Functional daytime incontinence. Clinical and urodynamic assessment. *Scand J Urol Nephrol* 1992;**141**(suppl):58-69.

[31] Bauer SB, Retik AB, Colodney AH, Hallett M, Khoshbin S, Dyro FM. The unstable bladder of childhood. *Urol Clin North Am* 1980;**7**:321-36.

[32] Averous M. Le syndrome d'immaturité vésicale : à propos de 1 097 observations. *J Urol* 1985;**91**:257-67.

[33] Rushton HG. Wetting and functional voiding disorders. *Urol Clin North Am* 1995;**22**:75-93.

[34] De Luca FG, Swenson O, Fisher JH, Loufti AH. The dysfunctional lazy bladder syndrome in children. *Arch Dis Child* 1962;**37**:117-20.

[35] Kinn AC. The lazy bladder: appraisal of surgical reduction. *Scand J Urol Nephrol* 1985;**19**:93-9.

[36] Shaul DB, Harrison EA. Classification of anorectal malformations. Initial approach, diagnosis tests, and colostomy. *Semin Pediatr Surg* 1997;**6**:187-95.

[37] Mosiello G, Capitanucci ML, Gatti C, Adorisio O, Lucchetti MC, Silveri M, et al. How to investigate neurovesical dysfunction in children with anorectal malformation. *J Urol* 2003;**170**:1610-3.

[38] Boemers TM, Beek FJ, Van Gool JD, De Jong TP, Box KM. Urologic problems in anorectal malformations. Part 1: Urodynamic findings and significance of sacral anomalies. *J Pediatr Surg* 1996;**31**:407-10.

[39] De Filippo RE, Shaul DB, Harrison EA, Xie HW, Hardy BE. Neurogenic bladder in infants born with anorectal malformations: comparison with spinal and urologic status. *J Pediatr Surg* 1999;**34**: 825-8.

[40] Emir H, Soylet Y. Neurovesical dysfunction in patients with anorectal malformations. *Eur J Pediatr Surg* 1998;**8**:95-7.

[41] Mosiello G, Catti C, De Gennaro M, Capitanucci ML, Silveri M, Inserra A, et al. Neurovesical dysfunction in children after treating pelvic neoplasms. *Br J Urol* 2003;**92**:289-92.

[42] Boemers TM, Van Gool JD, De Jong TP, Bax KM. Lower urinary tract dysfunction in children with benign sacrococcygeal teratoma. *J Urol* 1994;**151**:174-6.

[43] Crucetti A, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Pritchard J, Pieero A. Pelvic neuroblastoma: low mortality and high morbidity. *J Pediatr Surg* 2000; **35**:724-8.

[44] Yeung CK, Ward HC, Ransley PG, Duffy PG, Pritchard J. Bladder and kidney function after cure of pelvic rhabdomyosarcoma in childhood. *Br J Cancer* 1994;**70**:1000-3.

[45] Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998;**160**:1019-22.
[46] Noe HN. The role of dysfunctional voiding in failure or complication of ureteral reimplantation for primary reflux. *J Urol* 1985;**134**:1172-5.
[47] Soygur T, Arikan N, Yesilli C, Gogus O. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology* 1999;**54**:905-8.
[48] Sillen U, Hjalmas K, Aili M, Bjure J, Hanson E, Hansson S. Pronouced detrusor hypercontractility in infants with gross bilateral reflux. *J Urol* 1992;**148**:598-9.
[49] Parkhouse HF, Woodhouse CR. Long-term status of patients with posterior urethral valves. *Urol Clin North Am* 1990;**17**:373-8.
[50] Ghanem MA, Wolffenbuttel KP, De Vylder A, Nijman RJ. Long-term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valves based on urodynamic findings. *J Urol* 2004;**171**:2409-12.
[51] Lopez Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Espinosa L, Lobato M, Navarro M, Jaureguizar E. Bladder dysfunction as a prognostic factor in patients with posterior urethral valves. *Br J Urol* 2002;**90**: 308-11.
[52] Peters CA, Bolkier M, Bauer SB, Hendren WH, Colodny AH, Mandell J, et al. The urodynamic consequences of posterior urethral valves. *J Urol* 1990;**144**:122-6.
[53] De Gennaro M, Capitanucci ML, Mosiello G, Caione P, Silveri M. The changing urodynamic pattern from infancy to adolescence in boys with posterior urethral valves. *Br J Urol* 2000;**85**:1104-8.

P. Buisson.
M.-D. Leclair.
Service de chirurgie pédiatrique, hôpital Mère-Enfant, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 01, France.

L. Lenormand.
Clinique urologique, hôpital Mère-Enfant, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 01, France.

Y. Héloury (yves.heloury@chu-nantes.fr).
Service de chirurgie pédiatrique, hôpital Mère-Enfant, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 01, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Buisson P., Leclair M.-D., Lenormand L., Héloury Y. Place des investigations urodynamiques chez l'enfant. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-207-E-30, 2005.



Vessies neurologiques de l'enfant : approche diagnostique et thérapeutique

J.-M. Guys, A. Camerlo, G. Hery

Le diagnostic de vessie neurologique peut être évident en cas de pathologie congénitale de type myéloméningocèle, mais beaucoup plus difficile en cas de dysraphisme occulte ou d'étiologie médicale. Un examen clinique minutieux et des explorations urodynamiques sont souvent obligatoires pour le diagnostic et le traitement de ces patients, car les corrélations anatomocliniques sont pauvres. Si la fuite urinaire est le symptôme le plus apparent et celui qui conduit souvent la thérapeutique, la préservation de l'appareil urinaire supérieur est le principal but du chirurgien pédiatre. L'histoire naturelle de la vessie neurologique conduit à une destruction du détrusor, une paralysie du trigone, une dyssynergie vésicosphinctérienne et est en fait une véritable uropathie obstructive. La fuite urinaire doit être intégrée dans le contexte global de la fonction vésicale, de façon à caractériser le type d'incontinence urinaire. La miction idéale est volontaire, complète et ne peut se concevoir que s'il existe une synergie d'action entre un réservoir vésical de bonne capacité, une compliance normale et des résistances sphinctériennes suffisantes. La continence est alors obtenue en réalisant un équilibre entre ces différentes fonctions et l'association d'un traitement médical et chirurgical est le plus souvent nécessaire. Le cathétérisme intermittent est la clef pour obtenir dans la plupart des cas une évacuation complète de la vessie, et par là même une protection de l'appareil urinaire supérieur. L'augmentation de la capacité vésicale traitée au départ par anticholinergiques est le plus souvent obtenue par une cystoplastie d'agrandissement. L'augmentation des résistances sphinctériennes nécessite, elle, une reconstruction chirurgicale dans la majorité des cas associée chez certains à une suspension du col vésical, à un sphincter artificiel ou des injections endoscopiques. Toutes ces techniques tiennent compte du sexe du patient, de son âge et de son environnement social mais doivent être intégrées aussi dans une prise en charge plus complète car ces patients présentent très souvent des troubles orthopédiques, digestifs et sexuels. Le but ultime étant d'obtenir pour ces patients une vie sociale la plus acceptable possible.

Mots clés : Incontinence urinaire ; Vessie neurologique ; Dysraphisme spinal ; Dyssynergie vésicosphinctérienne ; Cathétérisme intermittent ; Entérocystoplastie ; Anticholinergique ; Sphincter artificiel ; Injection du col ; Neuromodulation

Plan

Introduction

La prise en charge d'un enfant porteur d'un dysfonctionnement vésicosphinctérien d'origine neurologique ne doit pas être ponctuelle mais prospective, s'attachant à définir des facteurs pronostiques, afin d'anticiper l'évolution naturelle toujours péjorative et proposer des thérapeutiques adaptées.

En dehors d'un contexte neurologique évident, le diagnostic précoce de lésions par dysfonctionnement vésicosphinctérien n'est pas toujours facile. Derrière le plus banal des troubles mictionnels chez l'enfant, peut se cacher une étiologie organique.

Nous discuterons dans ce chapitre des circonstances du diagnostic, des particularités pédiatriques du bilan paraclinique conduisant à une classification « urologique fonctionnelle » permettant d'envisager les différents moyens thérapeutiques à mettre en œuvre. Dans une dernière partie, nous survolerons les indications thérapeutiques actuelles de la prise en charge de ces enfants qui, sans mettre en cause les grandes acquisitions du passé, s'est modifiée et certainement améliorée au cours de ces dernières années.

Ce chapitre ne doit être considéré que comme une ébauche simplifiée de la prise en charge d'une telle pathologie. Nous l'avons donc clairement exprimé dans notre titre par le terme « approche ».

Circonstances diagnostiques

Acquisition de la continence [1]

L'acquisition de la continence urinaire est un phénomène physiologique de maturation progressive des commandes nerveuses du bas appareil, lui permettant d'assurer un cycle continence-miction coordonné, sous contrôle en partie volontaire. Comme l'acquisition de la marche, celle-ci a une chronologie variable et se fait généralement entre l'âge de 18 mois et 3 ans. La miction chez le petit enfant met en jeu tout d'abord un simple arc réflexe spinal (ganglion parasympathique de S2 à S4) car les voies ascendantes et descendantes en provenance des centres pontiques et suprapontiques ne sont pas encore fonctionnelles.

Lorsque la vessie est pleine, le sphincter urétral se relâche concomitamment à la contraction détrusorienne facilitant la vidange. Lors d'un cycle normal, le remplissage de la vessie se fait à basse pression, le tonus sphinctérien urétral augmente progressivement jusqu'à ce que la capacité totale vésicale (variable en fonction de l'âge) soit atteinte.

Au fil des années et essentiellement entre 2 et 4 ans, tous les centres supérieurs vont progressivement devenir fonctionnels : il existe essentiellement une action inhibitrice sur les contractions réflexes du détrusor et facilitatrice sur le relâchement synergique des résistances sphinctériennes (tonus involontaire du col vésical, fonctionnement plus soumis au contrôle volontaire du sphincter strié). L'innervation vésicale comprend aussi une composante sympathique (T10 – L2) non négligeable.

La mise en jeu progressive de ces différents centres mictionnels, les innervations variées expliquent à la fois que l'incontinence ne puisse être mise en évidence que tardivement mais surtout qu'un dérèglement ou une atteinte même minime de la moelle ou des voies de conduction puissent conduire à une vessie dite neurologique. Tant que l'enfant porte des couches, le handicap n'est que peu perceptible par l'entourage. Entre 2 et 4 ans, sur le plan familial, en cas de problème, c'est le début d'une « inquiétude ». Au-delà de 5 ans apparaît le handicap social avec tous les problèmes d'admission scolaire.

Les circonstances cliniques de découverte sont variables. La vessie neurologique peut faire partie intégrante d'une affection connue, qu'elle soit congénitale ou acquise.

Causes congénitales [1, 2]

Myéloméningocèle (spina bifida)

Ce défaut de fermeture postérieure du tube neural a été longtemps la principale étiologie des vessies neurologiques retrouvées chez l'enfant. L'anomalie siège le plus souvent au niveau lombosacré et le diagnostic est évident à la naissance. [3] Sa fréquence est actuellement faible car souvent dépisté in utero. Elle conduit alors le plus souvent à une interruption médicale de la grossesse (Fig. 1).



Figure 1. Myéloméningocèle dorsale à la naissance.

Dysraphismes occultes

Ils deviennent la cause majeure des vessies neurologiques et peuvent être suspectés par l'existence d'anomalies cutanées médianes lombosacrées (fossette même borgne, sinus dermique, tache pigmentée avec pilosité, hémangiome, masse lipomateuse) (Fig. 2). L'anomalie peut être affirmée dans les 2 premiers mois de la vie par une simple échographie médullaire, mais le plus souvent le diagnostic est réalisé plus tardivement devant l'apparition de troubles mictionnels, voire de troubles moteurs sensitifs des membres inférieurs, une attitude scoliotique, un pied creux, une amyotrophie localisée, un déficit de la sensibilité périnéale, des réflexes ostéotendineux diminués ou au contraire trop vifs sont évocateurs. On inclut dans ce cadre toutes les moelles fixées avec ou non lipome intradural et les diastomatomyélies.

Hypoplasies et agénésies sacrées (le plus souvent partielles)

Elles sont de diagnostic plus tardif. Les manifestations neurologiques sont variables. Dans les formes majeures, ces anomalies correspondent souvent à une régression caudale et alors sont associées très fréquemment à des anomalies anorectales (Fig. 3).

Vessies neurologiques acquises

Si les traumatismes médullaires sont rares chez l'enfant (ils peuvent survenir même sans fracture osseuse), les compressions médullaires d'origine tumorale ne sont pas exceptionnelles. Des altérations irréversibles de l'innervation vésicale peuvent compliquer la chirurgie pelvienne dans certaines malformations urologiques (de l'uretère ectopique à l'extrophie vésicale), mais aussi après cure de maladie de Hirschsprung, malformation

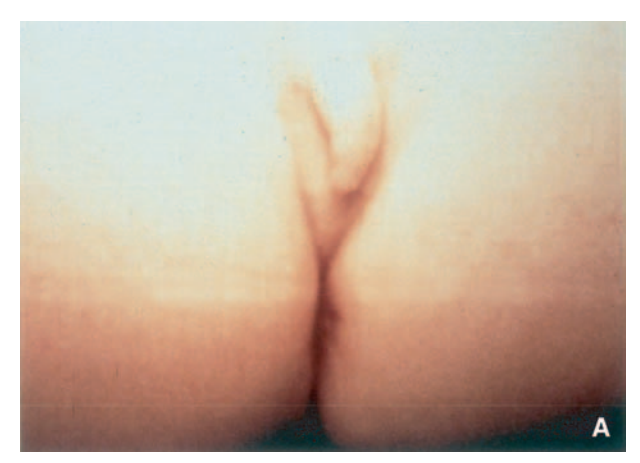


Figure 2.
A. Masse lipomateuse coccygienne.
B. Hémangiome sacré avec fossette.





Figure 3.
A. Agénésie sacrée quasi totale.
B. Agénésie sacrée partielle.

anorectale haute, tératome sacrococcygien. Enfin des myélites et radiculonévrites peuvent entraîner là encore des vessies neurologiques transitoires ou définitives. Une anorexie cérébrale néonatale, un syndrome infectieux sévère (méningite) peuvent être retrouvés.

Troubles mictionnels

Le diagnostic peut également être évoqué devant des troubles mictionnels considérés comme bénins plus ou moins anciens et ayant bénéficié parfois d'un traitement médical, voire chirurgical (par exemple en cas de reflux associé). C'est en règle devant l'échec itératif de la thérapeutique entreprise que l'étiologie neurologique est évoquée. Elle doit l'être systématiquement lorsque la situation et l'évolution clinique, voire urodynamique et radiologique ne correspondent pas à l'hypothèse étiologique proposée. [4]

Vessie immature

La vessie immature, associant une pollakiurie à des mictions impérieuses avec des fuites d'urines diurnes mais avec des mictions normales, peut se compliquer d'une véritable dyssynergie vésicosphinctérienne liée à un renforcement paradoxal de l'activité du sphincter externe lors de la miction. Les conséquences de ce phénomène sur l'appareil urinaire peuvent être équivalentes à celles d'une véritable vessie neurologique organique congénitale. La symptomatologie d'appel est variée : infection urinaire, pollakiurie, mauvais contrôle des urines, voire épisodes de rétention d'urines.

Grandes vessies hypotoniques

En contraste avec ce type de petites vessies « instables » on observe parfois de grandes vessies hypotoniques chez les enfants urinant peu souvent. Anomalie plus fréquente chez la fille, sa signification pathologique est variable mais leur traitement fait souvent appel aux mêmes méthodes que celles que nous détaillons plus loin.

- Il peut s'agir aussi d'un simple phénomène d'immaturité secondaire à une surinhibition vésicale d'origine comportementale mais une telle mégavessie peut survenir dans certaines circonstances pathologiques médicales comme par exemple dans le cadre d'un diabète insipide par simple accroissement de la diurèse.
- Un important reflux vésico-urétéral peut être associé à une grande vessie réalisant le syndrome mégavessie/méga-uretère. La vessie se vide certes à la miction mais est remplie rapidement par le contenu des gros uretères refluants, ce qui maintient une réplétion vésicale permanente et aboutit à une distension et une stase : la cure du reflux suffit habituellement à redonner à la vessie une fonction normale si elle est précoce.
- Une autre entité pathologique associe une mégavessie à un microcôlon et un défaut de péristaltisme intestinal. Ce syndrome peut se manifester très tôt par une distension abdominale. Une dysplasie rénale est souvent associée, le pronostic est le plus souvent péjoratif. Y sont associés les problèmes urologiques rencontrés dans le cadre mal défini de toutes les pseudo-obstructions intestinales chroniques. Le syndrome de Prune-Belly est rare et touche presque exclusivement le garçon chez qui il associe une mégavessie, une

dilatation importante du système collecteur urinaire, une cryptorchidie et un défaut musculaire de la paroi abdominale antérieure donnant un abdomen flasque et large.

Vessie neurologique idiopathique

La vessie neurologique peut être suspectée à l'occasion d'un bilan pratiqué pour une autre symptomatologie, associée ou non à un trouble mictionnel, par exemple devant une constipation sévère ou des troubles psychiques avec encoprésie. Certaines vessies peuvent être ainsi considérées comme neurologiques mais idiopathiques et si elles ne sont pas dénombrées actuellement, nombreuses sont les situations où le diagnostic de dysfonctionnement vésical est porté sur la constatation d'une exploration fonctionnelle perturbée. Dans ce cadre, le syndrome de Hinman associe un dysfonctionnement vésical dont l'évolution est tout à fait superposable à celle des vessies neurologiques organiques et ceci malgré l'apparente absence d'anomalie organique retrouvée. [5] Le contexte psychologique de ces patients est particulier et la maltraitance peut être retrouvée comme cause possible dans un certain nombre de cas. Ce n'est cependant que lorsqu'un bilan complet aura été réalisé, que l'on pourra parler de ces dysfonctionnements neurologiques idiopathiques appelés indifféremment : pseudovessie neurologique, mégavessie paresseuse, neurovessie occulte, vessie neurologique infraclinique, toutes dénominations qui ne traduisent en fait que l'insuffisance de nos connaissances actuelles dans ce domaine.

Évolution naturelle : l'incontinence

Quelle que soit l'origine d'une vessie dite neurologique, son évolution se fait le plus souvent vers l'altération de la fonction de stockage des urines et la dyssynergie vésicosphinctérienne. Un travail excessif au niveau du détrusor souvent insensible à l'action inhibitrice des centres pontiques et suprapontiques du contrôle mictionnel est responsable de l'instauration d'un régime à haute pression. Hypertrophie musculaire, puis détérioration de ce même muscle par la fibrose et l'infection chronique vont faire diminuer inexorablement la capacité vésicale. La jonction urétérovésicale est très exposée (méga-uretère sténotique ou méga-uretère secondaire par reflux), et l'infection chronique résultante est responsable le plus souvent de l'altération du haut appareil. Le sphincter strié urétral évolue souvent vers la spasticité. [6]

C'est ainsi que la vessie neurologique qui, sur le plan clinique, se traduit essentiellement par une incontinence urinaire, est en fait le plus souvent une pathologie obstructive du bas appareil par dyssynergie vésicosphinctérienne majeure. L'évolution ne se fait jamais vers l'amélioration spontanée.

Cette incontinence urinaire n'est qu'un symptôme et peut correspondre à des situations très variées (Fig. 4) :

- une véritable incompétence sphinctérienne avec une vessie « normale » (situation exceptionnelle) ;
- une petite vessie dont la capacité n'autorise un stockage des urines que pendant très peu de temps et que l'on doit vider souvent est incompatible avec une vie sociale ;
- une grande vessie hypotonique se vidant par regorgement.

Toutes ces situations « vésicales » peuvent être combinées à un problème sphinctérien là encore très variable (de l'hypertonie obstructive à l'absence totale de résistances) mais dont la traduction clinique est univoque : la fuite. Il faut donc analyser plus précisément ce symptôme clinique et c'est le rôle du bilan paraclinique.

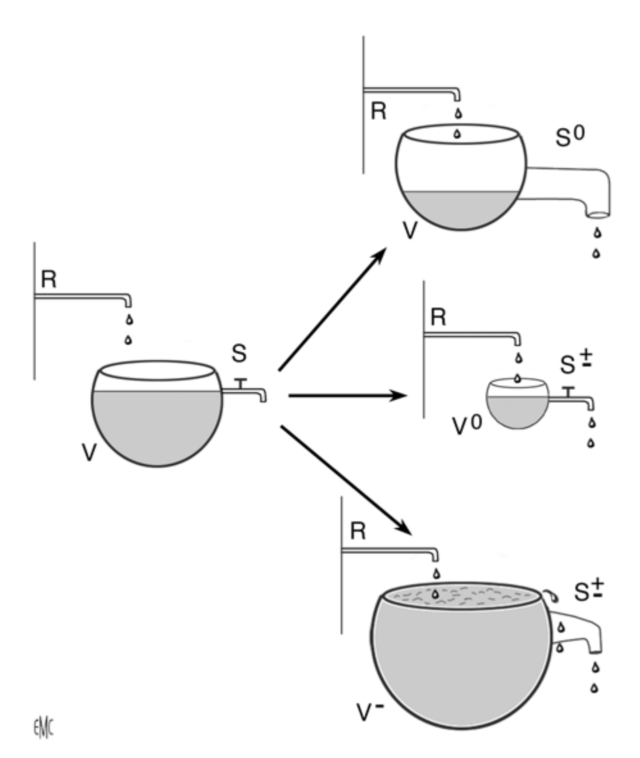


Figure 4. R : rein ; V : vessie ; R : résistances sphinctériennes ; S0 : résistances nulles ; S± : résistances variables.

■ Bilan paraclinique

Quelle que soit l'étiologie, le bilan radiologique et urodynamique doit apprécier d'une part l'état morphologique et fonctionnel du haut appareil et d'autre part les caractéristiques du bas appareil dans ses trois fonctions de stockage, de vidange et de synergie d'action avec les résistances sphinctériennes. L'analyse séquentielle des troubles présentés permettra alors d'orienter la thérapeutique. [4]

Ces examens nécessitent un environnement médical particulier et des conditions d'examen qui modifient plus ou moins mais pratiquement toujours la réalité physiologique surtout chez l'enfant. Ceci explique la nécessité d'une interprétation prudente et le souci de confronter en permanence ces examens avec les données cliniques, voire endoscopiques. Il est parfois indispensable de répéter l'examen en tenant compte de la participation aléatoire de l'enfant et des éventuelles difficultés secondaires dues aux handicaps associés (orthopédiques par exemple). [1]

Haut appareil urinaire

Le haut appareil urinaire est étudié par échographie associée ou non à l'uroscanner ou plus encore à l'heure actuelle à l'uro-imagerie par résonance magnétique (IRM) et aux examens isotopiques. Si l'échographie peut suffire au début de l'évolution car les reins ne sont en général pas altérés, notamment dans les vessies neurologiques congénitales, l'exploration fonctionnelle devient obligatoire lorsque des cicatrices rénales de type pyélonéphritique sont suspectées. Le principal but thérapeutique chez l'enfant étant la préservation de la fonction rénale, ces examens doivent être répétés et peuvent conduire à modifier les indications thérapeutiques.

Bas appareil urinaire

L'examen radiologique essentiel dans l'exploration de la vessie est la cystographie couplée à l'exploration urodynamique. Cette combinaison permet d'obtenir un examen morphologique fonctionnel et dynamique complet du bas appareil urinaire.

Cystographie

Elle est réalisée le plus souvent par voie rétrograde. Les sondes urétrales doivent avoir un calibre permettant la miction. La forme de la vessie signe souvent son caractère neurologique (verticalisation de son grand axe, épaississement de la paroi,

signes indirects de lutte). L'existence d'un reflux vésico-urétéral même mineur peut témoigner d'une hyperpression intravésicale. Le col peut être spontanément ouvert avec opacification de l'urètre postérieur ; le sphincter externe est très souvent hypertonique. L'étude de la capacité vésicale est essentielle car elle conditionne les décisions thérapeutiques. En cas d'insuffisance majeure des résistances sphinctériennes, ce bilan pourra se faire à l'aide d'un cathéter occlusif au niveau du col vésical afin d'apprécier au mieux la capacité réelle et les réactions du détrusor lors de l'augmentation de pression intravésicale.

Bilan urodynamique

Les données manométriques avec les notions de tonus vésical, de compliance, d'activité vésicale, de sensation de besoin permettent de caractériser le type de vessie neurologique. L'électromyographie dynamique du sphincter strié urétral peut être la seule façon d'objectiver réellement la dyssynergie vésicosphinctérienne car l'enregistrement du sphincter anal ou d'un autre muscle périnéal n'est pas le plus souvent directement corrélé à ce sphincter. Chez l'enfant cependant cette analyse spécifique n'a que peu d'intérêt. En revanche les résistances sphinctériennes doivent être parfaitement analysées, et le seuil de fuites (*leak point pressure* des Anglo-Saxons) obtenu lors de la manométrie vésicale est beaucoup plus intéressant que l'étude théorique du profil de pression obtenu lors du retrait urétral du capteur.

Explorations électrophysiologiques

Les explorations peuvent être complétées par l'étude des potentiels évoqués somesthésiques permettant une analyse objective des voies nerveuses périphériques et centrales, sensitives et motrices. Les potentiels évoqués périnéaux sont facilement obtenus à partir d'une stimulation du nerf dorsal de la verge ou du clitoris. Ils sont intéressants si l'exploration clinique de la sensibilité est difficile. Quant aux potentiels évoqués moteurs, ils permettent en théorie d'apprécier l'intégrité des voies neurologiques impliquées dans le contrôle vésicosphinctérien. Ces dernières techniques ne sont en fait mises en œuvre que de façon spécialisée et dans les cas où l'origine neurologique des troubles n'est pas évidente. [7]

Classification fonctionnelle

Au total, le bilan paraclinique doit permettre essentiellement l'évaluation des facteurs de risques pour le haut appareil, l'identification de signes de détérioration vésicale (moelle cicatricielle fixée secondairement par exemple) et enfin, évaluer le résultat des traitements. On peut considérer ainsi que plutôt que d'utiliser les classifications neurologiques classiques du type vessie centrale, périphérique ou mixte qui n'apportent que peu aux indications thérapeutiques, il suffit de considérer que la miction idéale doit être volontaire, se réaliser à basse pression et être complète. Pour cela les trois fonctions vésicales que sont la fonction de réservoir, de stockage et de vidange doivent être étudiées. Il faut une capacité suffisante, c'est-à-dire un réservoir permettant de se remplir à basse pression, mais aussi pour le stockage des résistances sphinctériennes adaptées et enfin pouvoir vider cette vessie. Cette classification urologique fonctionnelle (Wein) est celle qui nous apparaît la plus fonctionnelle pour aborder l'étape thérapeutique. [1, 4]

Facteurs pronostiques

Les facteurs de pronostic urinaires sont essentiellement paracliniques. L'incontinence urinaire en elle-même n'est que le témoin indirect d'un déséquilibre entre les différentes fonctions vésicales, et son apparition n'est pas un réel facteur pronostique. C'est ainsi que le seuil de pression de fuite (*leak point pressure* des Anglo-Saxons), qui fait intervenir la compliance vésicale et la capacité vésicale fonctionnelle, est le principal facteur pronostique urodynamique. Sa valeur critique a été estimée à 40 cmH_2O. Passé ce seuil, une dégradation du haut appareil apparaîtrait dans près de 80 % des cas. [8, 9] De la même façon, une hyperactivité vésicale apparaissant de façon précoce, lors du remplissage, avec des pics là encore atteignant régulièrement 40 cmH_2O, est péjoratif. S'il n'y a pas toujours de relation directe entre l'hyperpression vésicale et l'apparition d'un reflux, celle-ci doit faire craindre une altération du haut appareil.

L'hyperpression vésicale, qu'elle soit présente tout au long du cycle mictionnel (« hypertonie vésicale »), ou très fréquente (« hyperactivité vésicale »), ou même simplement en prémictionnel, reste donc le facteur urodynamique le plus péjoratif. C'est elle qu'il faut dépister précocement et traiter rapidement.

Associée à cette hyperpression, la mauvaise vidange vésicale, qu'elle soit due à une simple dyssynergie ou à une véritable hypertonie sphinctérienne, ne peut qu'aggraver le régime à haute pression. Cette rétention chronique d'urines dans la vessie est, sur le plan clinique, le facteur pronostique le plus important. [2]

■ Traitement

Les objectifs du traitement des troubles mictionnels rencontrés dans la vessie neurologique sont dominés par la notion de protection du haut appareil urinaire. [1, 2]

Chez l'enfant plus grand (passage à l'école primaire, entrée au collège), le traitement de l'incontinence devient une nécessité du fait de la socialisation de l'enfant. La continence nécessite à la fois une fonction de stockage des urines, une vidange vésicale sans résidu et des résistances sphinctériennes suffisantes. L'idéal est d'obtenir une évacuation soumise à un contrôle volontaire par les voies naturelles. Quatre heures sans fuites entre deux mictions définissent la continence urinaire sociale.

L'essentiel du traitement des vessies dites neurologiques consiste donc à :
- assurer l'évacuation vésicale ;
- améliorer la capacité vésicale ;
- augmenter les résistances sphinctériennes.

Protection du haut appareil

Vidange vésicale

La première mesure est d'assurer une vidange vésicale correcte afin d'éviter tout résidu favorisant l'infection : Crédé, Valsalva chez le petit, sondage intermittent chez le plus grand (nous y reviendrons). Un traitement antibiotique prophylactique peut aussi être proposé. Une alternance de deux molécules 5 jours sur 7, ou par période de 10 jours mais toujours à demi-doses représente en général la conduite adoptée. En revanche, les bactériuries asymptomatiques et isolées ne doivent pas être traitées.

Reflux vésico-urétéral

En cas de reflux, toutes les manœuvres entraînant une hyperpression vésicale seront proscrites (Crédé, Valsalva). Le traitement chirurgical du reflux fait plus appel à la réimplantation trigonale croisée de Cohen qu'à celle de Lead-Better dont l'évolution a montré les limites en cas de vessie neurologique. [10] La réimplantation est de toute façon réalisée toujours bilatéralement. Les injections sous-urétérales (Téflon®, collagène, gel de silicone) peuvent être une alternative à la chirurgie chez le jeune enfant et si un geste chirurgical vésical a été prévu plus tardivement comme première tentative thérapeutique. Le méga-uretère sténotique, d'indication chirurgicale, sera modelé et réimplanté dans la mesure du possible au niveau de la partie fixe de la base vésicale.

Dérivations des voies urinaires

Quant aux dérivations des voies urinaires, si elles apparaissaient autrefois comme de bonnes méthodes de protection du haut appareil, elles ne se justifient actuellement que dans les cas



Figure 5. Cathétérisme intermittent.

particuliers du nourrisson et du très jeune enfant, développant un régime à très haute pression intravésicale (> 40 cmH_2O pendant la phase de remplissage) ; chez celui-ci, les conséquences néfastes de ce régime imposent une décompression temporaire le plus souvent par cystostomie. Dans les autres cas, elles ne sont indiquées que dans les situations désespérées et ont le plus souvent alors une indication sociale. [1, 2]

Assurer l'évacuation vésicale

Expression vésicale

Le moyen le plus simple est représenté par l'expression manuelle (Crédé) et la manœuvre de Valsalva. Le déclenchement d'une miction réflexe peut être obtenu dans certains cas de vessie neurologique d'origine traumatique, comme chez l'adulte, par la percussion vésicale ou le toucher rectal.

Cathétérisme intermittent

Le cathétérisme intermittent introduit par Lapidès est un sondage propre, non stérile, qui doit être réalisé 4 à 5 fois par jour. C'est actuellement le moyen instrumental le plus facile à utiliser (Fig. 5). [11] Celui-ci a bénéficié de nombreuses évolutions technologiques (sondes autolubrifiées, sac collecteur intégré) et reste la base de tout le traitement des vessies neurologiques. Il permet une vidange vésicale à basse pression, élimine tout résidu nocif pour le haut appareil. Le cathétérisme permet une vidange totale de la vessie que l'on peut à l'extrême considérer comme volontaire et réalisée par les voies naturelles. C'est grâce au cathétérisme intermittent que le traitement des vessies neurologiques a pu évoluer et surtout autoriser le renforcement des résistances sphinctériennes. Il n'y a pas d'âge limite pour débuter le cathétérisme intermittent et certaines équipes le proposent dès le plus jeune âge.

Traitements pharmacologiques

Ils sont peu utilisés dans cette indication. Les cholinergiques sont en théorie efficaces sur les contractions du détrusor (Urécholine®), les α-bloquants et les myorelaxants peuvent être indiqués dans certaines hypertonies mais les effets secondaires et leur faible efficacité clinique en limitent les indications.

Stimulations électriques endovésicales par voie transurétrale

Elles ne semblent donner de résultat tangible, en diminuant le résidu postmictionnel, que pour certaines équipes.

Neurotomies et sphinctérotomies

Ce sont des moyens chirurgicaux trop définitifs visant à annuler toute résistance périphérique. Ces gestes sont en fait générateurs de troubles parfois graves (impuissance) ou simplement de récidive. Ils sont complètement abandonnés.

Améliorer la capacité vésicale

Traitements pharmacologiques

Les anticholinergiques sont le plus fréquemment utilisés. Le chlorydrate d'oxybutynine est actuellement le plus actif mais est parfois mal toléré (sécheresse de la bouche, bouffées de chaleur, trouble de l'accommodation visuelle, état d'excitation). Le Détrusitol® semble mieux toléré. Le Ceris® (chlorure de trospium) est utilisé chez l'adulte et semble lui aussi avoir moins d'effets secondaires mais n'a pas encore l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant. Le diazépam a, plus en théorie qu'en pratique, une activité myorelaxante sur le détrusor et tonique sur le sphincter. L'imipramine est dangereuse aux doses efficaces. Les bêtamimétiques (isoprénaline) entraînent eux aussi un relâchement du détrusor mais ont des actions systémiques qui en limitent nettement l'utilisation.

Agrandissements vésicaux

Ceux-ci peuvent être réalisés à l'aide de segments de côlon, d'iléon, d'estomac ou en utilisant un segment d'uretère dilaté. Le côlon est le plus utilisé (Fig. 6). [12] L'agrandissement se fait toujours selon la technique du patch détubulé afin d'éviter les hyperactivités résiduelles dues au péristaltisme intrinsèque de l'intestin. Les tentatives d'agrandissement après ablation des muqueuses digestives ont été un échec. L'auto-augmentation par section antéropostérieure des fibres musculaires du détrusor peut suffire à réaliser une augmentation de la capacité vésicale au début de l'évolution, mais semble nécessiter, pour être efficace, une distension vésicale postopératoire instrumentale (ballon intravésical).

Ces agrandissements vésicaux ne peuvent se concevoir que si un moyen de vidange efficace de la néovessie peut être réalisé par le patient. En particulier, l'acceptation du cathétérisme intermittent doit être obtenue et sa réalisation testée avant toute chirurgie d'augmentation vésicale. L'avenir viendra sans doute des techniques de cultures tissulaires. [13]

Stimulations électriques

Elles sont employées chez l'adulte depuis plus de 20 ans. Kaplan les a remises à l'honneur chez l'enfant en apportant la preuve de l'amélioration de la compliance vésicale par stimulation vésicale transurétrale. Peu d'équipes néanmoins ont continué dans cette voie.

Radiculotomies sélectives

Certaines radiculotomies sélectives (S2 ou S3) ont été proposées dans le but d'arrêter toute contraction détrusorienne et donc d'augmenter la capacité vésicale. Le contrôle des racines intéressées doit se faire en peropératoire sous enregistrement continu de la pression vésicale de façon à être aussi sélectif que possible. Les résultats à long terme n'ont pas été publiés.

Augmenter les résistances sphinctériennes

Traitements pharmacodynamiques

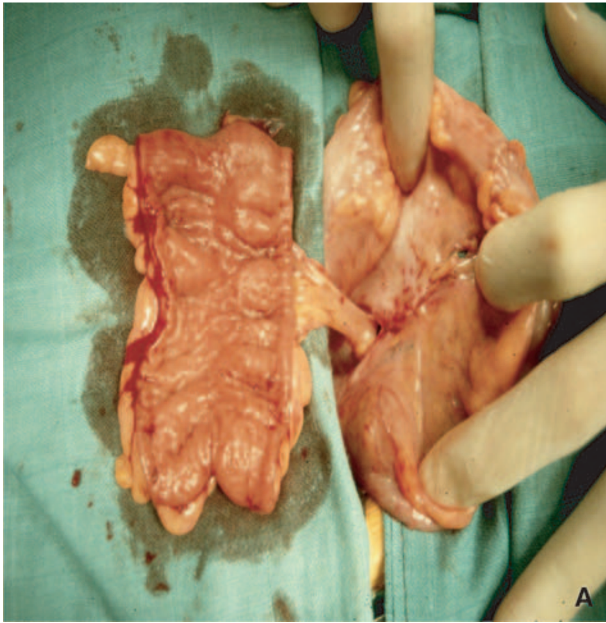
Les cholinergiques ou les alphastimulants n'agissent que faiblement et ont des effets secondaires gênants.

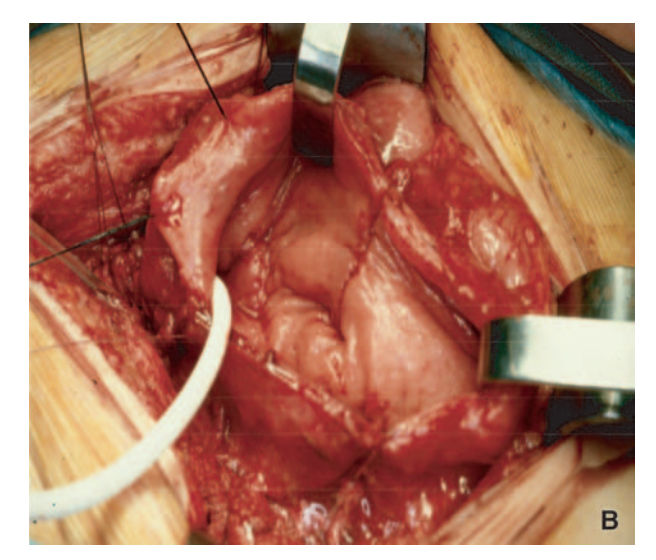
Réfections chirurgicales du col vésical

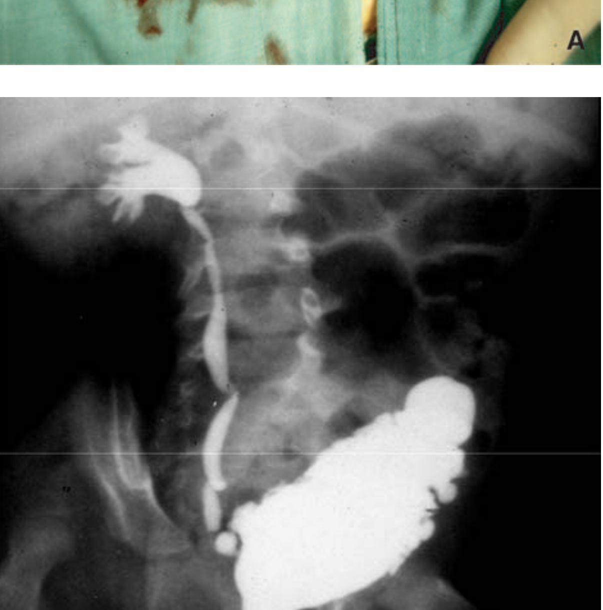
Les réfections chirurgicales du col vésical du type renforcement antérieur par une suture en « paletot » (Young-Dees), les suspensions cervicales (Goebell-Stoeckel) ou le simple soutainement du col (Marshall-Marchetti) sont connus et utilisés depuis longtemps. [14] Certaines techniques d'allongement du col de type Kropp ou Pipi-Salles semblent prometteuses en théorie mais les résultats à long terme sont encore décevants.

Sphincter artificiel

Seul le modèle hydraulique entièrement implantable de Scott (AS800) est actuellement utilisé ; la mise en place de la manchette occlusive se fait chez l'enfant au niveau du col vésical. [15] Il existe une pompe de commande permettant une









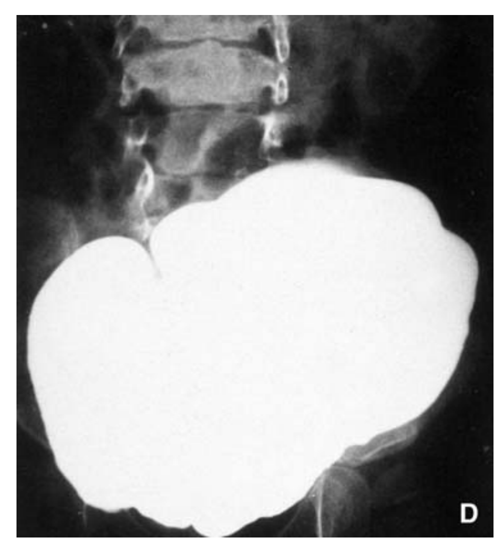


Figure 6. Agrandissement par patch colique.
A. Isolement du segment.
B. Suture vésicale
C. Cystographie avant agrandissement.
D. Cystographie après agrandissement.

vidange de la manchette et un ballon régulateur de pression permettant de doser les pressions de fermeture (Fig. 7). Les résultats sont souvent les meilleurs (de toutes les techniques citées) à court et moyen terme au prix d'un nombre moyen de réinterventions pour problème technique de près de trois par patient. La pose d'un sphincter artificiel ne contre-indique pas le cathétérisme intermittent.

Injections au niveau du col

Les injections au niveau du col (Téflon®, collagène, gel de silicone, Deflux®) permettent d'obtenir une augmentation des résistances passives à l'écoulement d'urine. La mise à l'honneur actuelle de ces injections provient des matériaux utilisés eux-mêmes et de la simplicité du geste qui se fait par endoscopie. [16, 17] Le macroplastique et le Deflux® sont les plus utilisés. Ceux-ci permettent, utilisés soit en première intention, soit en complément d'autres techniques, d'obtenir près de 30 % de succès (Fig. 8).

Dérivation continente ou cystostomie étanche

Ultime renforcement des résistances puisque conduisant à la section du col vésical, ces procédés ont bénéficié des améliorations techniques du type Mitrofanoff permettant, par l'intermédiaire d'une réimplantation antireflux de l'appendice (Fig. 9A) ou d'un segment intestinal modelé (Monti), voire d'un uretère (Fig. 9B), d'obtenir une vessie continente facilement cathétérisable. [18]

Neurostimulation

La stimulation directe des racines S2 et S3 (neuromodulation) a été réalisée dans le but d'obtenir un renforcement des tonus sphinctériens par le biais de la contraction globale des muscles du plancher périnéal, [17] mais aussi une amélioration de la compliance vésicale par réactivation de certaines efférences nerveuses. Son efficacité chez l'enfant fait l'objet actuellement d'une recherche clinique multicentrique française (Fig. 10). [19]

Indications thérapeutiques

Elles sont difficiles à schématiser car à l'incontinence se rajoutent les problèmes posés par la maladie causale elle-même, problèmes digestifs, sexuels et orthopédiques. La première étape est de s'assurer de la bonne vidange vésicale. En cas de simple dyssynergie vésicosphinctérienne, une

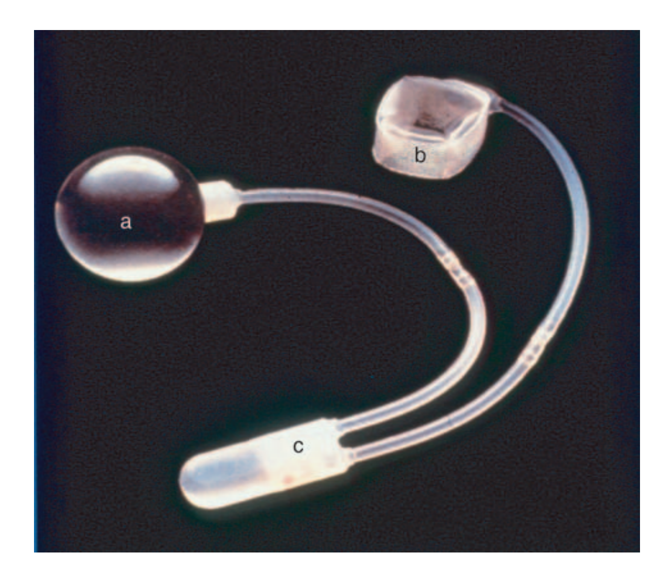
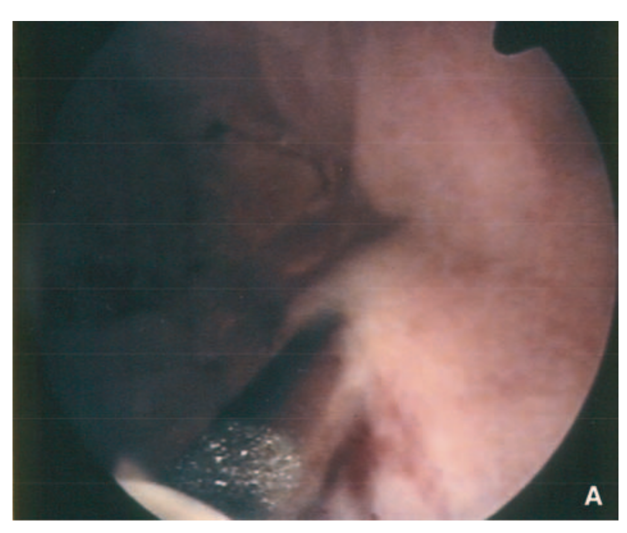


Figure 7. Sphincter artificiel modèle AS 800 de Scott. a. ballon ; b : manchette occlusive ; c : pompe.



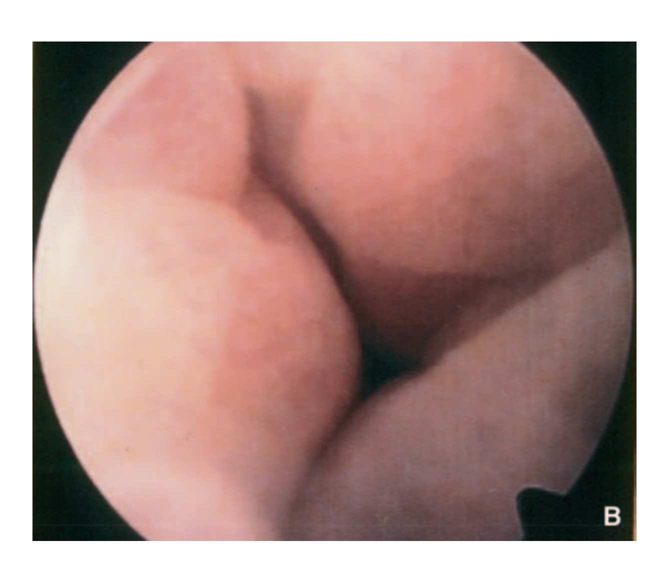


Figure 8.
A. Injection endoscopique dans les quatre quadrants.
B. Occlusion visuelle du col vésical.

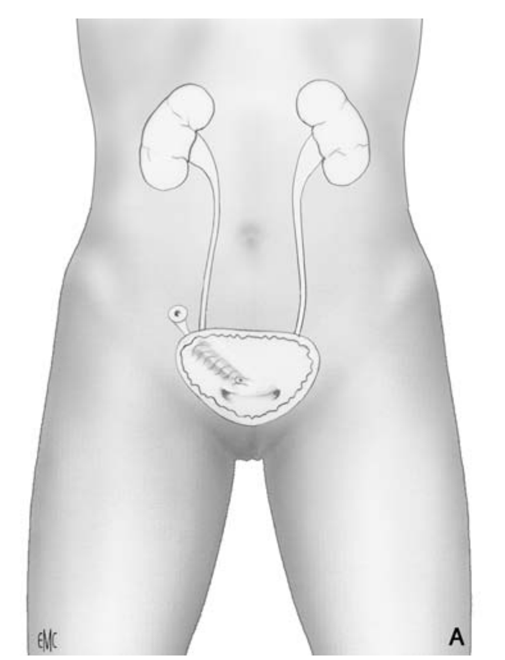
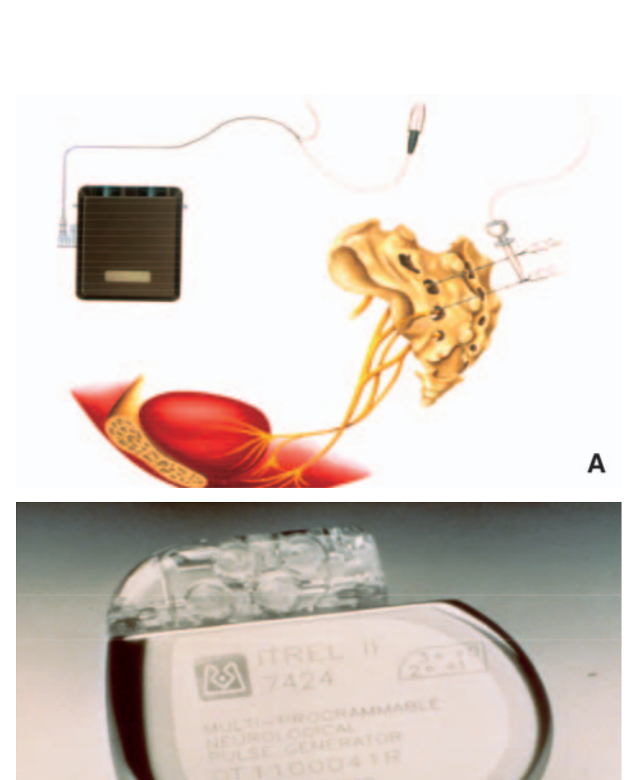
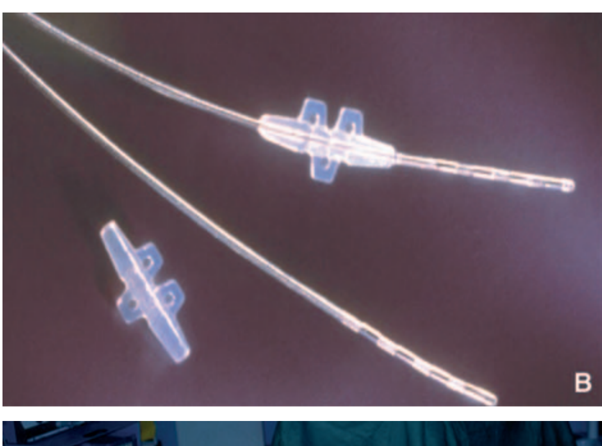
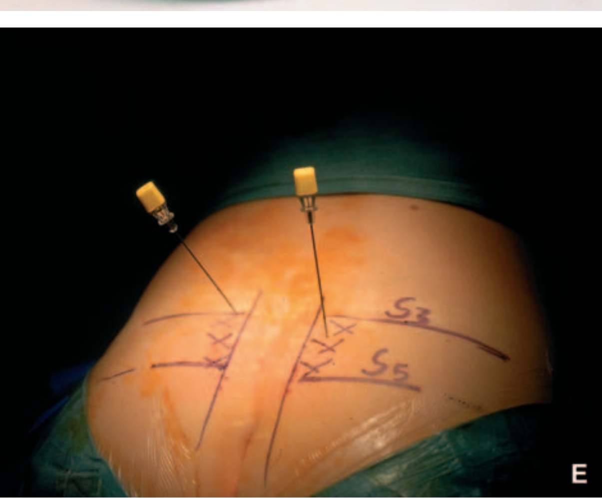




Figure 9.
A. Dérivation continente par l'appendice.
B. Dérivation continente par l'uretère avec trans-urétéro-urétérostomie.









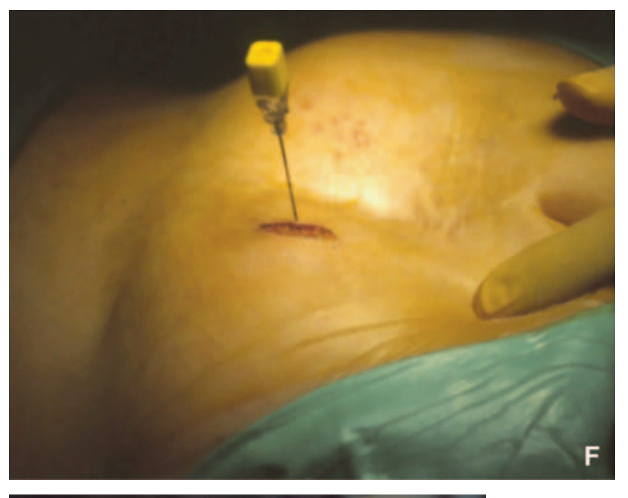






Figure 10. Neuromodulation sacrée.
A. Principe.
B. Électrode.
C. Générateur.
D. Position de l'opéré.
E. Repérage de S3 en percutané.
F. Implantation de l'électrode.
G. Générateur en sous-cutané (abdominal).
H. Connexions finales.

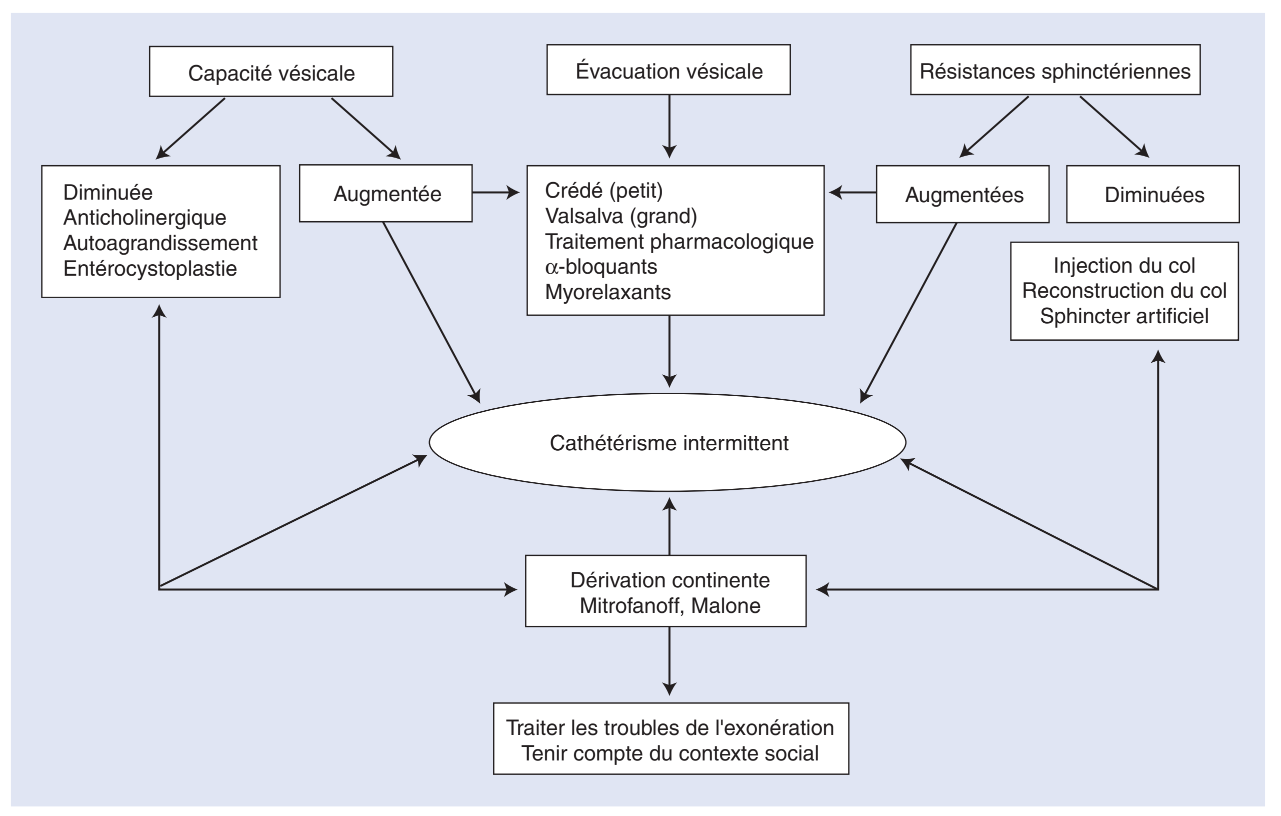


Figure 11. Arbre décisionnel. Traitement de l'incontinence : équilibrer les fonctions vésicales.

rééducation par *biofeedback* peut être proposée. Dans les autres cas, la méthode de Crédé ou de Valsalva, s'il n'existe pas de problème de reflux, et le cathétérisme intermittent chez l'enfant plus grand sont proposés. Une fois la vidange vésicale complète rendue possible, l'amélioration de la capacité vésicale passe par les traitements pharmacologiques (anticholinergiques). Si ces derniers échouent, l'agrandissement vésical devient obligatoire. Notre préférence va à la plastie détubulée du sigmoïde. L'estomac ne sera utilisé qu'en complément de l'intestin et en cas d'insuffisance rénale débutante de façon à pallier les problèmes de réabsorption ionique délétères ($NH4^+$) de l'entéroplastie. Quant à l'augmentation des résistances sphinctériennes, si elle est nécessaire, elle ne prend place dans l'arsenal thérapeutique qu'en toute dernière extrémité. Nous effectuons des injections de gel de silicone dans le col vésical si les résistances ne doivent être que légèrement augmentées. S'il faut renforcer les résistances au cours d'une intervention sur la vessie (antireflux ou cystoplastie), nous préférons chez le garçon l'intervention de Young-Dees ou de Pipi-Salles et chez la fille l'allongement du col associé à une suspension. Là encore des injections endoscopiques peuvent compléter le résultat sur l'incontinence résiduelle. Le sphincter artificiel reste dans notre expérience une excellente solution en particulier chez le garçon et cette technique bénéficiera très certainement d'une remise à l'honneur prochaine du fait des résultats publiés à long terme souvent meilleurs qu'avec les autres techniques. Les cystostomies continentes sont proposées lorsque les conditions de miction par les voies naturelles ne sont pas satisfaisantes : permanence du fauteuil roulant, obésité. Ce n'est qu'en dernier recours qu'une fermeture définitive du col vésical sera proposée à la condition expresse que le cathétérisme vésical par un conduit de type Mitrofanoff soit parfaitement fonctionnel (Fig. 11).

■ Conclusion

Toutes les thérapeutiques proposées le sont en tenant compte à chaque étape de la coopération du patient, de sa capacité à gérer personnellement ses troubles sphinctériens, de son entourage familial. La période de l'adolescence est encore plus difficile à gérer chez ces patients et une prise en charge globale des troubles présentés (digestifs, sexuels et orthopédiques) devient vite indispensable, nécessitant une « coopération intelligente » des différents acteurs spécialisés afin de leur permettre une vie sociale la plus normale possible. La surveillance des montages réalisés doit être poursuivie longtemps. Servitudes sans fin pour le patient, challenge sans véritable victoire pour le médecin, la prise en charge actuelle des vessies neurologiques chez l'enfant nous autorise néanmoins à délivrer un message d'espoir à ces patients et leur famille car en 2004, nous pouvons faire état de « succès thérapeutiques » dans plus de 80 % des cas.



" Points essentiels

- Les vessies neurologiques d'origine congénitale sont les plus fréquentes chez l'enfant.
- La protection du haut appareil est le premier objectif du traitement des vessies neurologiques.
- Le facteur pronostique essentiel chez l'enfant reste l'obtention d'un régime à basse pression au moment du remplissage vésical et de la miction.
- L'incontinence urinaire n'est qu'un symptôme et son traitement jamais univoque.
- Pour être continent il faut une vessie de bonne capacité, se vidant sans résidu et des résistances sphinctériennes adaptées.
- Le traitement est fonction du mécanisme physiopathologique : les trois fonctions vésicales : remplissage, stockage et vidange doivent être équilibrées.
- Le traitement de l'incontinence urinaire doit être couplé à celui des troubles de l'exonération fécale et tenir compte des « capacités » de l'enfant.



■ Références

[1] Guys JM, Aubert D. *La vessie neurologique de l'enfant*. Montpellier: Sauramps Medical; 1998 (280p).
[2] Mollard P. Les vessies neurologiques. In: Mollard P, editor. *Précis d'urologie de l'enfant*. Paris: Masson; 1984. p. 197-217.
[3] Genitori L, Caulheiro S, Lena G. Spina bifida, myéloméningocèle. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie, 4-096-D-10, 1993: 10p.
[4] Faure F, Guys JM, Devred P. Dysfonctionnements mictionnels et vessie neurologique. In: Devred P, editor. *Imagerie de l'appareil urinaire de l'enfant*. Paris: Masson; 1995. p. 107-17.
[5] Hinman F. Non neurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome) 15 years later. *J Urol* 1986;**136**:769-75.
[6] Fernandes ET, Reinberg Y, Vernier R, Gonzalez R. Neurogenic bladder dysfunction in children. Review of pathophysiology and current management. *J Pediatr* 1994;**124**:1-7.
[7] Torre M, Planche D, Louis-Borrione C, Sabiani F, Lena G, Guys JM. Value of electrophysiological assessment after surgical treatment of spinal dysraphism. *J Urol* 2002;**168**:1759-63.
[8] Ghoniem GM, Roach MB, Lewis VH, Harmon E. The value of leak pressure and bladder compliance in the urodynamic evaluation of myelomeningocele patients. *J Urol* 1990;**144**:1440-2.
[9] Wan J, McGuire EJ, Bloom DA, Ritchey ML. Stress leak point pressure: a diagnostic tool for incontinent children. *J Urol* 1993;**150**: 700-2.
[10] Johnston JH, Shapiro SR, Thomas GG. Antireflux surgery in the congenital neuropathic bladder. *Br J Urol* 1976;**48**:639-42.
[11] Wyndaile JJ, Maes D. Clean intermittent self catheterization: a 12 years follow-up. *J Urol* 1990;**143**:906-15.
[12] Guys JM, Faure F, Kreitmann B, Monfort G. L'entérocystoplastie dans les vessies neurologiques : peut-on améliorer les résultats? *Chir Pediatr* 1986;**27**:124-7.
[13] Atala A. Future perspectives in reconstructive surgery using tissue engineering. *Urol Clin North Am* 1999;**26**:157-65.
[14] Kryger JV, Gonzalez R, Spencer Barthold J. Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence. *J Urol* 2000;**163**:256-63.
[15] Simeoni J, Guys JM, Mollard P, Buzelin JM, Moscovici J, Bondonny JM, et al. Artificial urinary sphincter implantation for neurogenic bladder: a multi-institutional study in 107 children. *Br J Urol* 1996;**78**:287-93.
[16] Guys JM, Simeoni-Alias J, Fakhro A, Delarue A. Use of polydimethylhiloxane for endoscopic treatment of neurogenic urinary incontinence in children. *J Urol* 1999;**162**:2133-5.
[17] Guys JM, Fakhro A, Louis Borrione C, Prost J, Hauter A. Endoscopic treatment of urinary incontinence: long-term evaluation of the results. *J Urol* 2001;**165**:389-92.
[18] Mitrofanoff P. Cystostomie continente trans-appendiculaire dans le traitement des vessies neurologiques. *Chir Pediatr* 1980;**21**:297-302.
[19] Guys JM, Haddad M, Planche D, Torre M, Louis Borrione C, Breaud J. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children. *J Urol* 2004;**172**:1673-6.

J.-M. Guys (Jean-michel.guys@ap-hm.fr).
A. Camerlo.
G. Hery.
Service de chirurgie pédiatrique, Hôpital d'Enfants de la Timone, 13 385 Marseille cedex 5, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Guys J.-M., Camerlo A., Hery G. Vessies neurologiques de l'enfant : approche diagnostique et thérapeutique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-207-E-40, 2006.



18-207-F-30

Principes d'action et indications de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte

R. Caremel, P. Grise, J. Corcos

Depuis la première publication de l'usage de la toxine botulique en urologie en 1988 dans le traitement de la dyssynergie vésicosphinctérienne par injection intrasphinctérienne, son application dans le muscle lisse vésical a été rapportée pour la première fois en 2000 par Schurch et al. dans le traitement de l'hyperactivité vésicale (HAV) neurogène résistant aux anticholinergiques (Ach) chez le patient blessé médullaire aux autosondages. La toxine botulique de type A, la plus largement répandue en thérapeutique, est celle utilisé en urologie. Elle provient de deux souches différentes commercialisées sous les noms de : onabotulinum toxin A *(onaBTA) ou Botox® et* d'abobotulinum toxin A *(aboBTA) ou Dysport®. Seule l'onaBTA (Botox®) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en juin 2011 dans le traitement de l'HAV neurogène après échec des Ach. Son mécanisme d'action reste encore incertain dans le muscle lisse vésical mais plusieurs études semblent démontrer une action à la fois sur les voies afférente et efférente du réflexe mictionnel. Plus récemment, ses résultats dans le traitement de l'HAV idiopathique permettent d'envisager dans un futur proche une probable AMM dans cette indication. Il reste à définir, dans cette indication, la dose qui présenterait le meilleur ratio bénéfice–risque.*

Mots-clés : Toxine botulique A ; Hyperactivité vésicale neurogène ; Hyperactivité vésicale idiopathique ; Incontinence urinaire

Plan

Introduction

Le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (HAV) est défini par l'International Continence Society (ICS) comme la survenue d'urgenturie avec ou sans épisodes d'incontinence urinaire (IU), habituellement accompagnée d'une pollakiurie et/ou d'une nycturie [1]. Les symptômes cliniques de l'HAV peuvent se traduire, en urodynamique, par une hyperactivité détrusorienne (HD) définie comme des contractions détrusoriennes involontaires, pouvant être spontanées ou provoquées, au cours de la phase de remplissage de la vessie [1]. Les principales causes d'HAV se répartissent dans deux grands cadres nosologiques : les causes neurologiques (HAV neurogène) représentées principalement par

Volume 6 > n°3 > juillet 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)60352-0

les patients blessés médullaires et ceux atteints de sclérose en plaques, et les causes non neurologiques (HAV idiopathique). Le traitement pharmacologique de première intention de l'HAV est représenté par les anticholinergiques (Ach). Cependant, les effets secondaires et la perte d'efficacité clinique sont responsables d'une observance médiocre [2]. Depuis la première publication de l'usage de la toxine botulique en urologie en 1988 dans le traitement de la dyssynergie vésicosphinctérienne par injection intrasphinctérienne [3], son application dans le muscle lisse vésical a été rapportée pour la première fois en 2000 dans le traitement de l'HAV neurogène résistant aux Ach chez le patient blessé médullaire aux autosondages [4]. Désormais, la toxine botulique est reconnue comme un traitement de seconde ligne de l'HAV. La toxine botulique de type A (TBA), la plus largement répandue en thérapeutique, est celle utilisée en urologie. Elle provient de deux souches différentes commercialisées sous les noms de : *onabotulinum toxin A* (onaBTA) ou Botox® et *abobotulinum toxin A* (aboBTA) ou Dysport®. Seule l'onaBTA (Botox®) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en juin 2011 dans le traitement de l'HAV neurogène après échec des Ach.

L'objectif de cet article est de définir les principes d'action et les indications de la toxine botulique dans le traitement de l'HAV chez l'adulte. Nous avons réalisé une revue de la littérature comprenant l'interrogatoire des bases de données Medline (Pubmed) et Embase de 1988 à 2012. L'analyse des résultats de l'efficacité de la TBA porte exclusivement sur des articles de niveau de preuve 1 (NP1).

■ Présentation des toxines botuliques

Structure

Différentes souches de *Clostridium botulinum* peuvent produire sept sérotypes distincts de toxine botulique. Cinq ont une activité pharmacologique chez l'homme (A, B, E, F, G), les autres sont inactives (C, D). Seules deux sont utilisées en thérapeutique, le type A est le plus largement répandu et le plus puissant, le type B est le plus récent et a une durée d'action plus courte avec une plus grande diffusion (plus petite molécule) et donc plus souvent à l'origine d'effets généraux.

Les sérotypes de toxine sont toujours produits par la bactérie de façon associée à une autre protéine non toxique par des liaisons non covalentes appelée hémagglutinine. Ce complexe toxine–hémagglutinine, de poids moléculaire de 900 kDa, contribue à la protection de la toxine au sein du tube digestif et permet son absorption systémique [5, 6]. La toxine est initialement synthétisée sous forme de prototoxine, chaîne polypeptidique inactive d'un poids moléculaire entre 140 et 170 kDa. Une protéase produite par la bactérie réalise un clivage qui la transforme en forme active. La forme active est alors constituée d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère réunies par un pont disulfure sensible à la chaleur. La chaîne lourde comporte 800 acides aminés, tandis que la chaîne légère possède 20 acides aminés et une forme de poche catalytique protéasique contenant un atome de zinc. La chaîne légère est responsable de l'activité pharmacologique alors que la chaîne lourde a une spécificité sérotypique (Fig. 1).

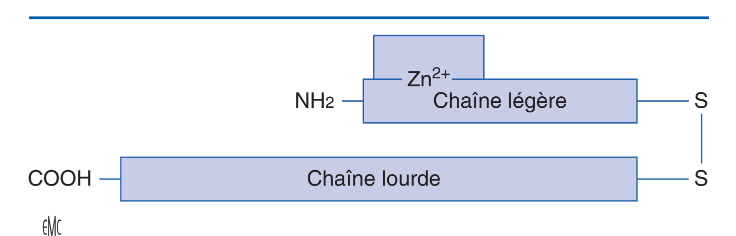


Figure 1. Structure moléculaire schématique de la toxine botulique comprenant une chaîne légère reliée par un pont disulfure à une chaîne lourde. La chaîne légère comporte une poche catalytique contenant un atome de zinc.

Tableau 1.
Caractéristiques des deux toxines botuliques A.

	Botox®	Dysport®
Nom	*Onabotulinum toxin A*	*Abobotulinum toxin A*
Poids moléculaire	900 kDa	> 300 kDa
Excipient	Albumine	Hémagglutinine
Conservation	2–8 °C réfrigérateur 24 h	2–8 °C réfrigérateur 4 h

Bioéquivalence selon les toxines

La TBA est commercialisée sous les noms d'onaBTA Botox® 50, 100 ou 200 unités, sous forme de poudre pour solution injectable, et d'aboBTA Dysport® 500 unités, sous forme de lyophilisat pour usage parentéral. Ces médicaments hospitaliers proviennent de deux souches de *Clostridium* différentes et présentent une activité biologique différente. La concentration de la solution reconstituée de Botox® est exprimée en unité commerciale Allergan tandis que celle de Dysport® en unité internationale Speywood U. Étant donné l'absence d'harmonisation des systèmes d'unités pour les différentes toxines botuliques commercialisées, il n'existe pas de facteur de conversion de dose fiable Botox®/Dysport®. Une unité correspond à la dose létale 50 (DL50) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris.

Préparation et conservation

Les toxines A sont disponibles sous forme d'un lyophilisat et doivent être reconstituées avant emploi. Le solvant utilisé est une solution injectable de chlorure de sodium 0,9 %. Par exemple, 200 unités d'onaBTA Botox® sont diluées dans 20 ml de sérum physiologique afin d'injecter 10 unités dans 1 ml de NaCl 0,9 % par site. Après reconstitution, une utilisation immédiate de la solution est recommandée ; toutefois, la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures pour le Botox® et 4 heures pour le Dysport® entre +2 °C et +8 °C. Elle ne doit jamais être congelée.

Les caractéristiques des deux TBA sont résumées dans le Tableau 1.

■ Indication actuelle en urologie et recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Indication en urologie : autorisation de mise sur le marché dans l'hyperactivité vésicale neurogène

La commission d'AMM de l'ANSM a émis et publié [7] un avis favorable à Botox® (TBA) dans le traitement de l'HD neurologique chez l'adulte conduisant à une IU non contrôlée par un traitement anticholinergique chez :

- les patients blessés médullaires ;
- les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

Recommandations de l'ANSM destinées aux professionnels de santé [8]

- Botox® 50, 100 et 200 unités Allergan, poudre pour solution injectable, sont des spécialités réservées à l'usage hospitalier.
- Ce traitement médicamenteux par injection dans le détrusor doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire associant médecin urologue et médecin de médecine

physique et de réadaptation ayant reçu une formation spécifique d'utilisation de Botox® dans cette indication sous la supervision d'un urologue.
- La dose recommandée dans cette indication est de 200 unités Allergan de Botox®.
- Une nouvelle injection doit être envisagée uniquement lorsque les bénéfices de l'injection précédente s'estompent et en respectant un intervalle minimal de 3 mois.
- Botox® est à ce jour la seule TBA autorisée dans cette indication en France et les doses recommandées de Botox® ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliques.
- L'injection de toxine botulique dans le détrusor est contre-indiquée chez les patients présentant : une infection de l'appareil urinaire au moment de l'administration et chez les patients présentant une rétention urinaire aiguë ou chronique chez lesquels le sondage intermittent est contre-indiqué ou refusé par le patient.
- Les injections de Botox® doivent être réalisées sous visualisation cystoscopique, via un cystoscope flexible ou rigide, en évitant le trigone.
- L'ANSM rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu, relié au traitement ou à la procédure d'injection, doit être signalé au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) (coordonnées disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®).

■ Contre-indication et interactions médicamenteuses

La myasthénie, une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients et l'allaitement sont les contre-indications légales à son utilisation. Son utilisation est déconseillée chez les patients souffrant d'autres troubles de la transmission neuromusculaire, tels le syndrome de Lambert-Eaton et la sclérose latérale amyotrophique. Pendant la grossesse, elle est déconseillée par manque de données sur un éventuel effet tératogène.

Il est déconseillé d'associer certains médicaments qui peuvent potentialiser l'effet de la toxine : curares, aminosides à fortes doses, ciclosporine. La chloroquine diminue l'effet de la toxine.

Enfin, son utilisation est contre-indiquée en cas d'injection de toxine botulique datant de moins de trois mois, quelle que soit l'indication (urologique ou non).

■ Physiopathologie de l'hyperactivité vésicale

Les mécanismes exacts à l'origine de l'HAV sont loin d'être totalement élucidés. Cependant, deux hypothèses sont proposées pour expliquer la physiopathologie complexe du syndrome clinique d'HAV :
- la première hypothèse est une origine myogénique de l'HAV [9]. Elle résulterait de modifications des propriétés intrinsèques des cellules musculaires lisses du détrusor. En effet, ces dernières ont la capacité de générer une activité contractile de manière spontanée indépendamment d'une stimulation externe [10]. De plus, elles ont la capacité de propager cette activité contractile entre elles grâce à la présence de jonctions communicantes (*gap junctions*) [11]. Dans certaines conditions physiopathologiques, l'activité contractile spontanée serait augmentée ; une dysrégulation de ces *gap junctions* serait responsable d'une synchronisation de la contraction musculaire lisse aboutissant à cette augmentation [12, 13] ;
- la seconde hypothèse est une origine neurogénique [14]. Cette origine neurogénique de l'HAV peut avoir une composante motrice ou sensitive :
  - la composante motrice résulterait d'une augmentation de l'activité des fibres efférentes à destinée du muscle vésical [15]. L'origine serait une augmentation de l'activité initiale au sein de la branche afférente du réflexe mictionnel, une diminution de l'inhibition suprapontique exercée sur les structures spinales et vésicosphinctériennes lors de la phase de remplissage vésical. Cette composante motrice pourrait également résulter d'une anomalie de la jonction neuromusculaire par le biais d'une modification du type et/ou de la quantité de neurotransmetteurs impliqués, ou enfin par une augmentation de la sensibilité du muscle détrusor due à une augmentation de la densité en récepteurs muscariniques ou de l'affinité des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine [16–18],
  - la composante sensitive résulterait d'une augmentation de l'activité nerveuse afférente, responsable de la transmission des informations sensitives vers les centres. Cette augmentation de l'activité afférente du réflexe mictionnel n'est pas obligatoirement suivie d'une augmentation de l'activité efférente. En effet, des données issues de l'imagerie fonctionnelle chez l'homme ont permis de confirmer qu'un syndrome d'HAV pouvait s'exprimer cliniquement en l'absence de toute HD démontrable en urodynamique [19]. L'origine serait une anomalie de l'information véhiculée par les fibres afférentes.

Enfin, un ensemble de données récentes accorde une place essentielle à l'urothélium et à la couche sous-urothéliale de la vessie dans l'initiation de la composante sensitive du réflexe mictionnel en régulant l'activité des terminaisons nerveuses adjacentes, dont la présence a été démontrée au sein même de l'urothélium [20, 21]. Ces propriétés sensitives sont sous-tendues par la découverte de l'expression de récepteurs spécifiques, de canaux ioniques et par son aptitude à relarguer plusieurs médiateurs chimiques [22, 23].

■ Modes et sites d'actions

Dans le muscle strié : action sur la jonction neuromusculaire

Les toxines botuliques sont des endopeptidases zinc-dépendantes ; elles agissent en inhibant la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire. L'arrivée d'un potentiel d'action à la terminaison nerveuse ne déclenche plus la fusion des vésicules synaptiques, bloquant ainsi le passage de l'influx et la contraction musculaire. L'action des toxines s'exerce en présynaptique suivant trois étapes : liaison à la membrane neuronale, internalisation dans la terminaison nerveuse, blocage de la libération du neuromédiateur. Toutes les étapes du mécanisme d'action des toxines ne sont pas élucidées. La liaison de la toxine à la membrane présynaptique se ferait par l'intermédiaire de la synaptotagmine, protéine transmembranaire de la vésicule synaptique dont une partie est accessible dans la fente synaptique lors de la fusion. C'est la partie C-terminale de la toxine qui correspond au domaine de liaison, et qui se fixe sur la synaptotagmine. La synaptotagmine est recyclée par endocytose ; elle entraînerait donc avec elle la toxine à l'intérieur de la vésicule. L'étape suivante est la translocation de la chaîne légère dans le cytosol neuronal. Cette étape est assurée par la partie N-terminale de la chaîne lourde. La fusion de la vésicule présynaptique avec la membrane présynaptique de la terminaison neuronale fait intervenir des protéines dites *soluble* NSF (*N ethyl maleimide-sensitive factor*), *attachment receptors, proteins essential for regulated exocytosis* (SNARE) qui sont la synaptobrévine (ou *vesicule associated membrane protein* [VAMP2]), la *synaptosomal associated protein* de 25 kDa (SNAP 25), et la syntaxine. Une synaptobrévine (membrane vésiculaire) s'associe avec une SNAP 25 et une syntaxine (membrane plasmique) pour former un complexe stabilisé par la synaptotagmine (membrane vésiculaire). La fusion de ces protéines entraîne une traction sur la membrane présynaptique, créant un trou au travers duquel passe l'acétylcholine. L'action toxique est liée à la chaîne légère qui porte l'activité protéasique ; c'est une métalloprotéase à zinc. Les toxines botuliques A et E agissent en clivant la protéine SNAP 25 [24], les toxines B, D, F et G agissent en clivant la synaptobrévine [25], la toxine botulique de type C agit sur la

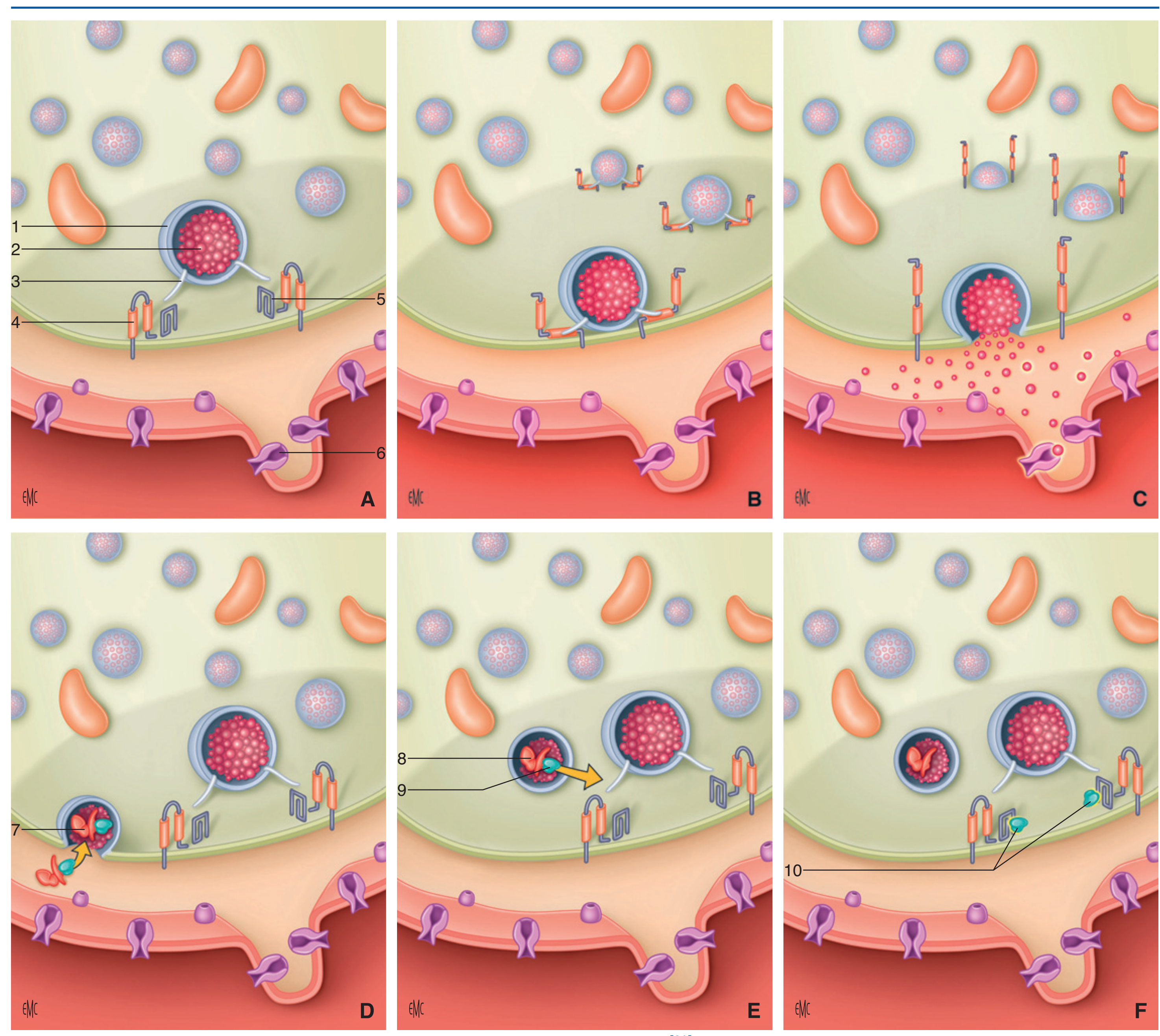


Figure 2. Mécanisme d'action de la toxine botulique dans le muscle strié (d'après [81]). 1. Vésicule synaptique ; 2. acétylcholine ; 3. synaptobrévine ; 4. syntaxine ; 5. SNAP 25 ; 6. récepteurs muscariniques ; 7. endocytose de la toxine botulique A ; 8. chaîne lourde ; 9. chaîne légère ; 10. chaîne légère de la toxine botulique A.

A, B. La libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire est médiée par l'assemblage d'un complexe de fusion synaptique qui permet à la membrane de la vésicule contenant l'acétylcholine synaptique de fusionner avec la membrane de la cellule neuronale. Le complexe de fusion synaptique est un ensemble de protéines *soluble NSF (N ethyl maleimide-sensitive factor), attachment receptors, proteins essential for regulated exocytosis* (SNARE), qui comprend la synaptobrévine, la *synaptosomal associated protein 25 kDa* (SNAP 25) et la syntaxine.

C. Après la fusion membranaire, l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique et ensuite liée par des récepteurs à la cellule musculaire.

D. La toxine botulique A se lie à la membrane de la cellule neuronale à l'extrémité du nerf et pénètre dans le neurone par endocytose.

E, F. La chaîne légère de la toxine botulique A clive les sites spécifiques sur la protéine SNAP 25, ce qui empêche l'assemblage complet du complexe de fusion synaptique et donc la libération d'acétylcholine. Sans acétylcholine, le muscle est incapable de se contracter.

syntaxine. Le clivage de ces protéines va empêcher la formation du complexe et la vésicule va rester attachée à la membrane sans pouvoir libérer l'acétylcholine contenue dans les vésicules. Cette inhibition a lieu à un moment précis, après l'arrimage, mais avant la fusion. L'importance de la paralysie dépend du nombre de sites de fusion bloqués ; s'ils le sont tous, la paralysie est totale. Le blocage de la neurotransmission est transitoire et sa durée dépend du sérotype ; la A est celle qui a la plus longue durée d'action (6 à 12 semaines). La dénervation chimique induite par la toxine botulique déclenche la poussée de nouvelles terminaisons nerveuses qui établissent des néosynapses fonctionnelles (*sprouting*) au-delà de la plaque motrice d'origine et qui rétablissent ainsi une transmission nerveuse, limitant l'effet paralysant de la toxine.

Le mécanisme d'action de la toxine botulique sur le muscle strié est illustré sur la Figure 2.

Dans le muscle lisse vésical

Les mécanismes d'action de la TBA dans le muscle lisse vésical reste encore incertains. La constatation d'une diminution de la pression détrusorienne pendant les phases de remplissage et de

miction, en même temps qu'une diminution du résidu postmictionnel (RPM) en urodynamique et la diminution des épisodes d'urgenturie en clinique rendent hautement probable une action de la TBA à la fois sur les voies efférentes et afférentes du réflexe mictionnel. D'autres hypothèses existent, basées essentiellement sur l'expérimentation animale.

Rôle de l'urothélium et de la couche sous-urothéliale de la vessie dans l'élaboration du message sensoriel

Les données actuelles montrent que l'urothélium est un organe sensoriel multinodal, assurant la réception, la propagation et la transformation de plusieurs stimuli imprimés à la vessie et à son contenu. Les cellules urothéliales peuvent répondre à des stimuli chimiques (neurotransmetteurs) et mécaniques, relarguer et/ou sécréter des neuromédiateurs tels que le monoxyde d'azote (NO), l'adénosine triphosphate (ATP), le *nerve growth factor* (NGF), la substance P et des prostaglandines afin d'engager une communication avec les autres structures de voisinage pour en modifier le signal sensoriel (nerfs afférents, fibres musculaires lisses et myofibroblastes). Par exemple l'ATP, identifié comme un des médiateurs principaux de la contraction musculaire lisse chez l'animal, est relargué de façon significative par l'urothélium dans des modèles animaux d'HD [17, 23]. L'urothélium constitue par ailleurs une source d'acétylcholine non neuronale dont le taux est corrélé au vieillissement vésical et au degré d'étirement vésical chez l'homme [18]. L'identification récente d'une couche sous-urothéliale constituée de myofibroblastes entre l'urothélium et les terminaisons nerveuses occupe une place idéale comme intermédiaire à l'élaboration du message sensoriel. Ces cellules présentent un phénotype de type contractile (fixent pour la vimentine et l'α-actine) ainsi que la présence de *gap junctions*, aptes à générer la propagation de signaux intercellulaires par diffusion de la dépolarisation focale. L'identification de récepteurs purinergiques (P2X3 et P2Y) au niveau de ces cellules place l'ATP comme un des principaux médiateurs de cette communication chez l'animal [11]. D'autres sources sont en mesure d'interférer avec l'activité des myofibroblastes comme des agents nociceptifs extracellulaires déterminant des modifications du pH, du potassium intracellulaire, des neurotransmetteurs (acétylcholine, NO) à partir de l'urothélium ou des substances peptidergiques relarguées par les nerfs sous-urothéliaux [26].

Action sur la voie afférente

Action sur la voie afférente au niveau vésical

Dans les modèles d'animaux spinalisés, il a été enregistré une augmentation de la libération d'ATP par l'urothélium vésical. Cet ATP stimule les terminaisons nerveuses afférentes par interaction avec des récepteurs purinergiques (P2X3) responsables de l'apparition d'une HD. Dans ces mêmes modèles, il a été démontré que la TBA inhibait la sécrétion d'ATP et de NO par les cellules urothéliales [23, 27]. Il a été montré [28], sur l'analyse immunohistochimique de biopsies vésicales, que la TBA diminuait significativement le nombre des récepteurs urothéliaux P2X3 et *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1) chez des patients traités pour une HAV. Les récepteurs TRVP1 sont assez spécifiques de l'urothélium vésical et sont impliqués dans la transmission du message sensoriel par l'activation de molécules pro-inflammatoires.

Les cellules urothéliales et les terminaisons nerveuses afférentes de la couche sous-urothéliale contiennent d'autres neurotransmetteurs, comme la substance P et la *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), qui sont impliqués dans la régulation de la miction et la sensation douloureuse vésicale. Ils ont été retrouvés avec des concentrations élevées sur des biopsies vésicales de patients souffrant d'HAV [29]. Dans un modèle animal de douleur viscéral chronique par instillation intravésicale d'acide acétique, il a été montré que la TBA diminuait la réponse douloureuse en inhibant le relais de CGRP par les fibres nerveuses afférentes de l'espace sous-urothélial [30].

Différents modèles animaux d'HD répondent à une prolifération des fibres amyéliniques de type C au sein de la muqueuse vésicale qui serait en partie la conséquence d'une sécrétion accrue de NGF. Le NGF détermine aussi une modification des propriétés des fibres C qui deviennent mécanosensibles [31]. Aussi, il a été montré que la neutralisation du NGF par des anticorps chez le rat spinalisé supprime l'HD parallèlement à la neutralisation du NGF au niveau des afférences de type C [32].

Chez le patient blessé médullaire, l'étude immunohistologique de la muqueuse vésicale a révélé l'existence d'une hyperplasie des fibres C amyéliniques [33] avec un taux urinaire de NGF élevé. Deux études chez l'homme [34, 35] ont montré une diminution du taux urinaire anormalement élevée de NGF chez les patients souffrant d'HAV d'origine neurogène ou idiopathique après injection intravésicale de TBA, ainsi qu'une diminution de son expression sur les biopsies vésicales par des études immunohistochimiques. Aucune explication ne peut être donnée actuellement à cette diminution du NGF par la TBA. Chez l'animal, il a pu être démontré que la diminution de l'expression de NGF après injection de TBA se localisait à la fois au niveau de l'urothélium et du muscle lisse vésical [36].

Action sur la voie afférente au niveau médullaire

Des modèles animaux d'HD montrent une surexpression de l'activité de la protéine c-fos au niveau spinal L6-S1 (afférences parasympathiques). Elle serait en rapport avec une hyperexcitabilité des fibres C car cette activité diminue après l'instillation intravésicale de capsaïcine [37, 38]. Une étude [39] a montré que l'injection intradétrusorienne de TBA diminuait l'HD en cystomanométrie, parallèlement à l'activité de la protéine c-fos au niveau des neurones du ganglion dorsal de la moelle chez le rat spinalisé.

Dans des cultures cellulaires neuronales de ganglion de la corne dorsale de la moelle chez le rat, l'administration de TBA induisait un retard durable à la libération de substance P après clivage de la protéine SNAP 25 [40].

Des études in vivo chez l'animal ont montré que la TBA inhibait la libération de glutamate, de substance P et de CGRP au niveau des fibres nerveuses sensitives situées dans la corne postérieure de la moelle. Il s'agit de trois neurotransmetteurs impliqués dans la transmission neuronale du message sensoriel nociceptif [41, 42].

Action sur la voie efférente

Bien que l'on ait mis l'accent sur l'effet de la TBA sur la voie de signalisation afférente de la vessie, il est hautement probable que les voies efférentes soient directement affectées. En effet, dans les études cliniques, la diminution de la pression détrusorienne pendant les phases de remplissage et de miction, ainsi qu'une augmentation du RPM après l'injection intradétrusorienne de TBA [4, 43–52] suggèrent un effet inhibiteur de la TBA sur l'innervation motrice du muscle lisse vésical.

Des études in vitro de stimulation électrique de *strips* de tissu vésical de rats (modèle d'HD par activation parasympathique) ont montré une inhibition de la libération d'acétylcholine et d'ATP par les terminaisons nerveuses chez les rats traités par la TBA par rapport au groupe placebo [53]. Une étude [28] immunohistochimique sur des biopsies de vessies neurogènes humaines a montré que l'injection intradétrusorienne de TBA diminuait significativement le nombre des récepteurs urothéliaux P2X3 et TRPV1. Il n'a pas été retrouvé de corrélation avec la diminution de la pression détrusorienne pendant la phase de remplissage et la capacité cystomanométrique maximale (CCM) alors qu'une corrélation était retrouvée pour le symptôme urgenturie. Les auteurs concluent à une probable action synergique de la TBA sur les voies afférentes et efférentes.

De nombreux neuromédiateurs non adrénergiques non cholinergiques (NANC) comme le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), le neuropeptide Y (NYP) et la *leucine enkephalin* (ENK) ont été identifiés au niveau des terminaisons nerveuses efférentes du bas appareil urinaire et pourraient moduler le message efférent à la fois comme neurotransmetteurs, cotransmetteurs ou neuromodulateurs. L'action de la TBA sur ces neurotransmetteurs n'est pas démontrée.

Résultats

Dans l'hyperactivité vésicale neurogène

Depuis la première publication faisant usage de la TBA dans le traitement de l'HAV neurogène résistant aux Ach chez le patient blessé médullaire par Schurch et al. [4] en 2000, seulement quatre études de NP1 décrivent les résultats de la TBA dans le traitement de l'HAV neurogène avec au total 424 patients traités dont 232 blessés médullaires (54,7 %) et 185 patients avec une sclérose en plaques (43,6 %). Chaque étude incluait ces deux populations de patients dans l'analyse de leurs résultats et aucune ne comparait leurs résultats en fonction de la pathologie causale par manque de puissance statistique. Trois études [43–45] concernaient l'onaBTA à deux doses 200 U et 300 U et une étude [46] l'aboBTA à une dose de 500 U. Aucune étude randomisée ne comparait l'efficacité des deux types de TBA entre elles dans cette indication.

Il existe une efficacité clinique sur le nombre d'épisodes d'IU par urgenturie (IUU), les scores de symptômes urinaires et de qualité de vie (QdV) ainsi que sur les paramètres du bilan urodynamique de manière significative dans les quatre études analysées. En effet, la TBA permet de réduire le nombre d'épisodes d'IUU de 35,8 % en moyenne (19,4–58 %), la pression détrusorienne maximale de 43 % (26,9–69 %) (Fig. 3) et d'augmenter la CCM de 88,2 % (32–157,2 %). Le pourcentage de patient avec une continence complète variait entre 37,6 et 74 % [43–46].

La durée d'efficacité de la TBA dans cette indication était d'au moins 24 semaines [44] jusqu'à 44,1 semaines [43] pour l'onaBTA et d'au moins 26 semaines pour l'aboBTA [46].

Cruz et al. [43] ont comparé les résultats de l'onaBTA à deux doses différentes (200 et 300 U). Ils n'ont pas montré de différence significative en termes d'efficacité clinique (Fig. 4), urodynamique et en termes de QdV (Fig. 5) ainsi que sur la durée d'efficacité. Grise et al. [54], dans une étude de NP2, n'ont pas montré de différence significative sur le critère principal de jugement (continence complète au 30e jour postinjection) entre les deux doses de 500 et 750 U d'aboBTA.

Ehren et al. [46] ont montré que l'injection d'aboBTA à 500 U diminuait significativement la consommation d'Ach (toltérodine) par rapport au groupe placebo (critère principal de jugement). Cinquante-trois pour cent des patients ne consommaient plus d'Ach après l'injection de toxine pour une durée d'au moins 26 semaines (fin de suivi de l'étude).

Schurch et al. [55] ont montré une amélioration significative de la QdV des patients traités avec l'onaBTA par rapport au groupe placebo dès la deuxième semaine postinjection avec une durée d'efficacité d'au moins 24 semaines, que ce soit à la dose de 200 ou 300 U. Le score utilisé était l'I-QoL, validé au préalable dans une population de patients neurologiques avec IU [56]. Les résultats étaient significatifs sur le score I-QoL total et ses trois domaines (les contraintes, l'impact psychologique et la gêne sociale). Les auteurs expliquent ces résultats par l'efficacité clinique de l'onaBTA sur les symptômes urinaires, le peu d'effets secondaires indésirables rapportés et la diminution ou l'arrêt d'un traitement Ach qui était responsable d'effets secondaires indésirables de type atropinique (bouche sèche, flou visuel et constipation).

Les résultats de la TBA dans l'HAV neurogène sont résumés.

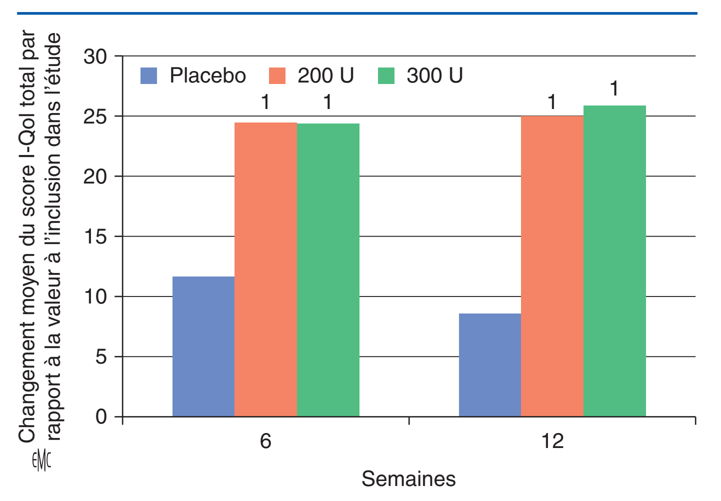


Figure 3. Qualité de vie et *onabotulinum toxin A* dans l'hyperactivité vésicale neurogène (d'après [43]). 1. $p < 0{,}001$ versus placebo.

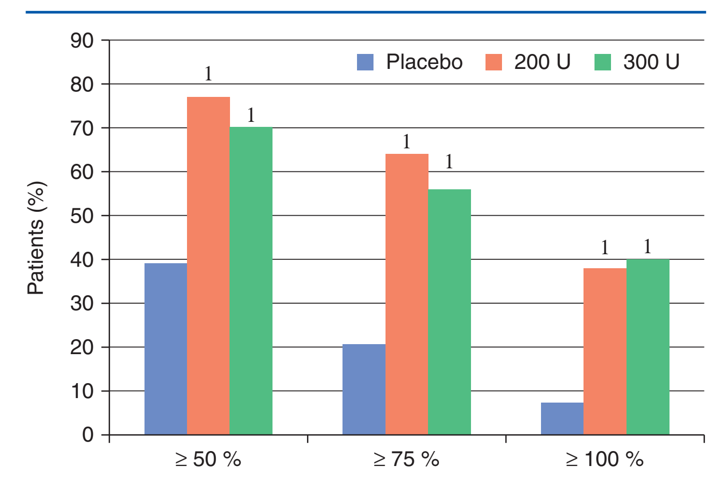


Figure 4. Incontinence urinaire et *onabotulinum toxin A* dans l'hyperactivité vésicale neurogène. (d'après [43]). 1. $p < 0{,}001$ versus placebo.

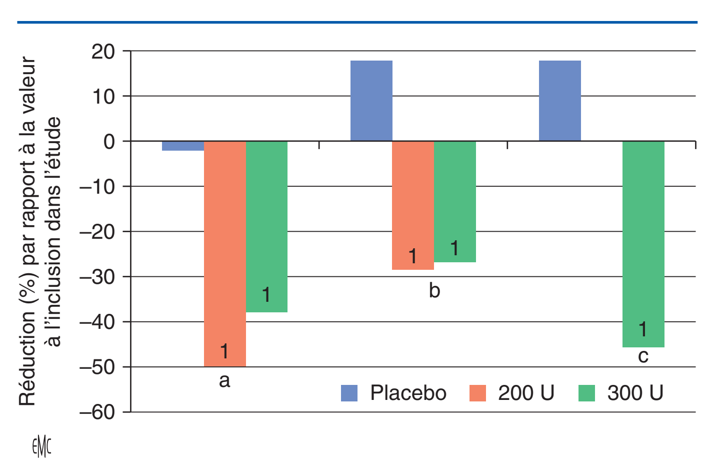


Figure 5. Modification de la pression détrusorienne maximale par l'*onabotulinum toxin A* dans le traitement de l'hyperactivité vésicale neurogène. 1. $p < 0{,}001$ versus placebo. a. D'après [55] ; b. d'après [43] ; c. d'après [45].

Dans l'hyperactivité vésicale idiopathique

Dix études [47–52, 57–60] d'un NP1 décrivent les résultats de la TBA dans le traitement de l'HAV idiopathique chez l'adulte, avec au total 1636 patients traités. Toutes les études concernaient l'onaBTA à des doses variant entre 50 et 300 U. La comparaison des résultats est rendue difficile entre les différentes études en raison d'une méthodologie variable (critère principal de jugement, dose toxine, date d'évaluation après l'injection, critères d'inclusion : par exemple HAV avec ou sans IUU). Toutes les études comparaient les résultats de l'onaBTA à un groupe placebo, à l'exception d'une étude qui la comparait à un traitement Ach [57].

Dans l'étude de Visco et al. [57], il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur le nombre d'épisodes d'IUU à six mois (critère principal de jugement) et les scores de QdV entre les patients traités par Ach (solifénacine 5 mg avec possibilité d'escalade de dose à 10 mg et même de switcher avec un second

Ach : chlorure de trospium 60 mg en cas d'inefficacité) et l'onaBTA à 100 U. Cependant, le taux de continence totale était statistiquement ($p = 0{,}003$) plus élevé dans le groupe onaBTA (23 %) par rapport au groupe Ach (13 %). Le nombre d'IU, de RPM (> 150 ml) et de cathétérisme de novo étaient statistiquement plus élevé chez les patients traités par injection d'onaBTA, alors que les effets secondaires de type constipation et bouche sèche étaient plus élevés chez les patients traités par un Ach.

Dans les autres études, il a été rapporté une efficacité clinique sur les scores de symptômes urinaires et de QdV ainsi que sur les paramètres du bilan urodynamique de manière significative par rapport au placebo. Brubaker et al. [50] ont montré une efficacité clinique (*patient global impression of improvement* [PGI-I] < 4) chez 60 % des patients avec une diminution significative du nombre d'épisodes d'IUU pour une dose de 200 U d'onaBTA. Le nombre de patients devenus continents était de 50 %, quatre semaines après l'injection d'onaBTA à la dose de 200 U. Ces résultats étaient identiques après 12 et 16 semaines. Le nombre d'épisodes d'IUU par jour diminuait significativement de 49 et 57,5 % respectivement à trois et six semaines avec 200/300 U dans l'étude de Flynn et al. [48]. Dans l'étude de Dmochowski et al. [47], le nombre d'épisodes d'IUU par semaine diminuait de 17,4 dans le groupe placebo ; 20,7 ; 18,4 ; 23 ; 19,6 et 19,4 pour des doses respectives de 50, 100, 150, 200 et 300 U à 12 semaines postinjection avec une dose plateau au-dessus de 150 U d'onaBTA. Denys et al. [51] ont montré une diminution du nombre d'épisodes d'urgenturie et d'IUU dès la première visite à huit jours postinjection. À trois mois, il y avait une diminution significative de ces deux symptômes pour une dose de 150 U et pas à la dose de 100 U par rapport au placebo. Le taux de continence complète était de 15,8, 45, 45,8 et 7,1 % respectivement pour les doses de 50, 100, 150 U et pour le groupe placebo. Les autres symptômes de l'HAV (pollakiurie, nycturie) étaient améliorés dans les différentes études, excepté pour la pollakiurie dans l'étude de Flynn et al. [48] et l'urgenturie dans l'étude de Sahai et al. [49]. L'analyse des résultats des scores de QdV corrobore ceux des symptômes cliniques de l'HAV. Fowler et al. [60] ont montré une amélioration des scores de QdV (I-QoL, King's Health Questionnaire [KHQ], Short Form-36 [SF-36]) dès la deuxième semaine après l'injection de 100 U d'onaBTA pour une durée d'au moins 36 semaines avec une corrélation statistiquement significative avec ceux des symptômes cliniques de l'HAV. Brubaker et al. [59] ont rapporté une amélioration des scores de satisfaction (Overactive Bladder Patient Satisfaction with Treatment Questionnaire [OAB-PSTQ] et Patient Global Assessment [PGA]) chez les patients traités par onaBTA par rapport au placebo quelle que soit la dose (50, 100, 150, 200) à l'exception de 300 U, y compris chez les patients ayant dû pratiquer des autosondages après l'injection de toxine.

La durée moyenne d'efficacité de 200 U d'onaBTA était de 373 jours dans l'étude de Brubaker et al. [50]. Denys et al. [51] ont montré une efficacité dès le huitième jour postinjection, quelle que soit la dose d'onaBTA (50, 100, 150 U). Dans l'étude de Dmochowski et al. [47], l'efficacité clinique d'onaBTA à une dose supérieure ou égale à 100 U était statistiquement supérieure au placebo pour toute la durée de l'étude, soit 36 semaines.

Quatre études [48, 49, 51, 52] ont analysé les résultats de l'onaBTA en cystomanométrie dans cette indication. Trois études [49, 51, 52] ont montré une augmentation significative de la CCM et du volume vésical à l'apparition d'une contraction non inhibée, ainsi qu'une diminution de la pression détrusorienne maximale. Pour Denys et al. [51], ses résultats étaient statistiquement significatifs à trois mois pour la dose de 150 U et avaient tendance à diminuer à six mois. Flynn et al. [48] n'ont pas montré de différence significative sur les paramètres urodynamiques par rapport au groupe placebo alors que Rovner et al. [52] montrent une corrélation entre l'efficacité clinique et deux paramètres urodynamiques (CCM et volume à l'apparition d'une contraction non inhibée) pour une dose supérieure ou égale à 100 U d'onaBTA.

L'enjeu est de savoir la dose d'onaBTA qui présente le meilleur ratio risque–bénéfice dans cette indication. Pour Dmochowski et al. [47] et Denys et al. [51], cette dose serait de 100 U (Fig. 6).


Les résultats de la TBA dans l'HAV idiopathique sont résumés.

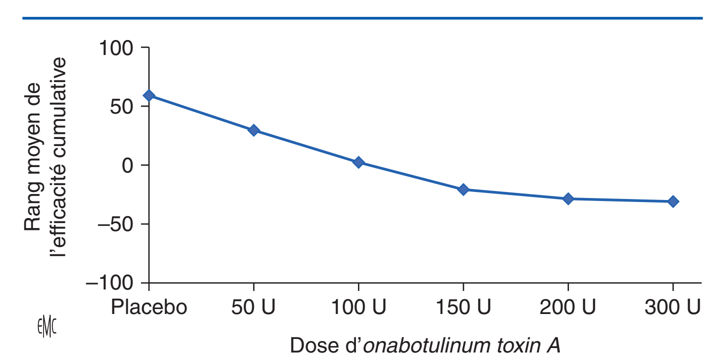


Figure 6. Résultats des différentes doses d'*onabotulinum toxin A* sur le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie dans l'hyperactivité vésicale idiopathique (d'après [47]).

Toxicité et effets secondaires indésirables

Dans l'hyperactivité vésicale neurogène

Le principal effet secondaire indésirable dans cette indication est le nombre d'infections urinaires estimé entre 21,1 et 57 % dans les quatre études de NP1 [43–46]. Ce taux n'était pas significativement différent entre les deux groupes : placebo et onaBTA. L'étude de Cruz et al. [43] confirmait ces données dans la population de patients blessés médullaires qui étaient aux autosondages avant l'inclusion dans l'étude. En revanche, le nombre d'infections urinaires était significativement plus élevé dans le groupe onaBTA par rapport au groupe placebo chez les patients atteints de sclérose en plaques. L'augmentation du taux d'infections urinaires était corrélée à l'apparition d'un RPM (≥ 200 ml) et à l'initiation des autosondages qui étaient plus élevée dans le groupe onaBTA avec un effet dose-dépendant. La population de patients atteints de sclérose en plaques est particulièrement sensible à ce risque puisqu'ils n'étaient que 21,4 % à réaliser des autosondages à l'inclusion dans l'étude contre 91,6 % chez les blessés médullaires [43].

Il a été démontré dans une étude [61] que l'initiation aux autosondages chez les patients atteints de sclérose en plaques traités par onaBTA n'avait pas d'impact négatif sur les scores de QdV et l'impression des bénéfices liés au traitement lorsque les patients étaient informés de ce risque avant le début des injections.

Il a été rapporté pour la première fois une faiblesse musculaire et une fatigue généralisée par Wyndaele et al. [62] après injection de TBA, attribuées à une diffusion systémique de la toxine. Ces deux complications ont été rapportées dans deux études de NP1 [43, 45] avec un total de 14 cas. Dans une revue de la littérature récente, Mangera et al. [63] ont rapporté cinq épisodes de fatigue généralisée parmi 1025 patients ayant reçu l'onaBTA (0,005 %). Ils étaient 13 sur 491 patients avec l'aboBTA (0,026 %). La plupart des cas était spontanément résolutifs et ils n'ont jamais nécessité une hospitalisation. Pour deux études, ils pouvaient être responsables d'une diminution significative de la QdV [62, 64]. Les événements indésirables graves apparus dans les quatre études de NP1 sont résumés dans le Tableau 2. Une étude récente [65] a confirmé, à l'aide d'une analyse électrophysiologique, la sécurité et la bonne tolérance des injections intradétrusoriennes d'onaBTA en démontrant que l'apparition d'une faiblesse musculaire n'était pas liée à une atteinte électromyographique des muscles striés.

Des études se sont intéressées à l'analyse histologique de vessie de patients après injection de TBA. Dans la première étude [66], il n'a pas été rapporté de différence significative sur les critères de fibrose, de dysplasie et d'inflammation après injection d'onaBTA (200 U). La seconde étude [67] concernait l'analyse histologique de cystectomie pour vessie neurologique. Il y avait moins d'activité de fibrose dans les vessies qui avaient reçu de la TBA au préalable. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les répondeurs et les non-répondeurs à la TBA dans l'analyse de l'activité inflammatoire, d'œdème et de fibrose. Il n'a jamais été mis en évidence de lésions tumorales.

Tableau 2.
Effets secondaires indésirables graves recensés dans des études de niveau de preuve 1 avec la toxine botulique A pour le traitement de l'hyperactivité vésicale neurogène.

Études	Effets secondaires indésirables graves
Flynn et al. [48]	Une hématurie macroscopique (placebo)
Denys et al. [51]	Un cancer du sein, une pyélonéphrite aiguë, une hydronéphrose bilatérale une hydrocéphalie, une dépression, une arythmie cardiaque
Sahai et al. [49]	Une réaction anaphylactique (rash cutané), une orchiépididymite
Dmochowski et al. [47]	Une gastroparésie (50 UI)
Brubaker et al. [50]	Un décès (placebo)

La TBA est une protéine avec une propriété antigénique. La présence d'anticorps anti-TBA pourrait être corrélée à l'apparition d'une résistance à la toxine. Dans deux études de NP1 [43, 44], la recherche d'anticorps anti-onaBTA a été réalisée et s'est révélée négative. Schulte-Baukloh et al. [68] ont retrouvé la présence d'anticorps antitoxine chez six patients sur 17 traités par des injections répétées d'onaBTA pour une HAV neurogène. Les six patients étaient en échec thérapeutique. Cependant, une autre cause d'échec a pu être identifiée chez quatre des six patients (trois troubles de la compliance et un syndrome de la moelle attachée). Actuellement, aucune corrélation entre la présence d'anticorps et un échec thérapeutique ne peut être établie. Il n'y a pas d'indication de rechercher des anticorps anti-TBA en pratique clinique mais il pourrait s'agir d'une voie de recherche prometteuse pour identifier des profils de résistance aux injections de TBA.

Dans l'hyperactivité vésicale idiopathique

Le principal effet secondaire indésirable dans cette indication est l'apparition d'un RPM significatif (≥ 150 ou 200 ml) pouvant rendre nécessaire la réalisation des autosondages de manière transitoire dans cette indication. Le temps moyen d'apparition d'un RPM était de 30 jours après l'injection, et la durée moyenne des autosondages était de 62 jours (4–201 j) dans l'étude de Brubaker et al. [50] pour une dose de 200 U. Dmochowski et al. [47] ont montré que l'apparition d'un RPM supérieur à 200 ml était dose-dépendante (0 % pour le groupe placebo ; 12,5 % pour 50 U ; 14,5 % pour 100 U ; 20 % pour 150 U ; 28,8 % pour 200 U et 27,3 % pour 300 U) et qu'elle devenait significativement différente par rapport au groupe placebo à partir d'une dose de 200 U. Il n'a pas été décrit d'épisodes de rétention aiguë d'urine dans les différentes études. Le risque de RPM était compris entre 26,6 et 43 % pour une dose de 200 U d'onaBTA [47, 48, 49, 50, 52, 59]. Denys et al. [51] retrouvait un RPM supérieur à 200 ml chez 10 % des patients huit jours après l'injection de 150 U d'onaBTA, avec pour une personne la nécessité de réaliser des autosondages.

Kuo et al. [69] ont comparé le risque d'apparition d'un RPM (≥ 200 ml) en fonction de la technique d'injection d'onaBTA pour une même dose de 100 U. L'incidence était respectivement de 47 %, 33 % et 13 % pour des injections sous-urothéliale, détrusorienne et dans la région du trigone.

Dans l'étude de Kessler et al. [70], le taux d'autosondages de novo après l'injection intradétrusorienne de 200 U d'onaBTA était de 43 %. Il n'y avait pas de différence significative sur les scores de QdV (IIQ-7) et de symptômes urinaires (Urogenital Distress Inventory-6-items [UDI-6]) chez les patients avec des autosondages de novo par rapport à ceux qui conservaient des mictions spontanées sans autosondages.

Le taux d'infections urinaires était compris entre 4,8 et 48,1 % dans les études de NP1 [47–51, 58, 59] et semble corrélé à l'apparition d'un RPM et à la pratique des autosondages.

Une étude [66] s'est intéressée aux injections de TBA sur l'analyse histologique des biopsies vésicales. Il n'a pas rapporté de différence significative sur l'analyse histologique (fibrose, dysplasie, et inflammation) des biopsies vésicales après injection d'onaBTA (200 U).

Tableau 3.
Effets secondaires indésirables graves recensés dans des études de NP1 avec la toxine botulique A pour le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique.

Études	Effets secondaires indésirables graves
Schurch et al. [44]	Une sténose urètre, un épisode confusion, une prostatite, deux ulcères de peau, deux hématuries macroscopiques
Herschorn et al. [45]	Trois faiblesses musculaires, trois dépressions, quatre hématuries macroscopiques, une tentative de suicide, une pyélonéphrite, une pneumopathie, un cancer du poumon
Ehren et al. [46]	Une hématurie macroscopique (placebo)
Cruz et al. [43]	15 hématuries, huit constipations, 12 fatigues, deux hyperréflexies autonomes, 11 faiblesses musculaires, deux pyélonéphrites, deux décès

Aucune complication sévère n'a été rapportée dans cette indication. Des effets systémiques à type de fatigue généralisée et de faiblesse musculaire n'ont pas été décrits dans cette indication. Une réaction anaphylactique avec un épisode de rash cutané a été rapportée dans une étude [49] sans pouvoir incriminer de manière certaine l'onaBTA. Les événements indésirables graves apparus dans les cinq études de NP1 sont résumés dans le Tableau 3.

■ Comparaison des différentes techniques d'injection

La technique d'injection de la TBA dans la paroi vésicale n'est pas standardisée. Dans la publication originale [4], l'onaBTA était injectée à l'aide d'un cystoscope rigide dans le muscle vésical en 30 sites, à la dose de 300 U en épargnant le trigone. Une étude [71] en imagerie par résonance magnétique avec utilisation de gadolinium a démontré que 82,4 % du volume injecté d'onaBTA (300 U) restaient localisés au niveau du détrusor.

Depuis, plusieurs publications ont évalué différentes modalités techniques concernant : le nombre total de points injectés, le volume injecté par point, les zones injectées, la profondeur de l'injection et les modalités opératoires.

Dans l'hyperactivité vésicale neurogène

Une revue récente de la littérature [63] montre que l'onaBTA était injectée entre dix et 40 sites avec majoritairement 30 sites, le volume d'injection était compris entre 3 et 30 ml avec majoritairement 30 ml. L'aboBTA était injectée entre dix et 30 sites avec majoritairement 30 sites, le volume d'injection était compris entre 5 et 30 ml avec majoritairement 30 ml. Dans toutes les études, à l'exception de quatre [72–75], les injections de TBA étaient intradétrusoriennes et épargnaient le trigone. Dans une étude [67], l'injection de toxine dans la région du trigone améliorait le taux d'IU par rapport à des injections détrusoriennes exclusives, sans modification significative des paramètres urodynamiques. L'injection incluant la région du trigone n'était pas responsable de l'apparition ou de l'aggravation d'un reflux vésicorénal [72–75].

Il a été montré que l'efficacité et la tolérance clinique de 300 U d'onaBTA étaient identiques pour dix et 30 sites d'injections [76].

L'injection de TBA à l'aide d'un cystoscope rigide ou d'un fibroscope souple semble donner les mêmes résultats cliniques et urodynamiques dans des études contre placebo [43, 76], même si aucune étude comparative directe n'a été rapportée.

Dans l'hyperactivité vésicale idiopathique

La revue récente de la littérature de Mangera et al. [63] montre que l'onaTBA était injectée entre trois et 40 sites avec

majoritairement 20 sites, et le volume d'injection était compris entre 3 et 30 ml avec majoritairement 20 ml. L'aboBTA était injectée entre 20 et 30 sites avec majoritairement 30 sites, et le volume d'injection était compris entre 5 et 30 ml.

Manecksha et al. [77] ont montré une amélioration clinique des scores d'HAV avec une injection de 500 U d'aboBTA qui incluait la région du trigone par rapport à des doses similaires qui l'épargnaient.

Pour l'onaBTA, deux études incluaient la région du trigone dans leur protocole d'injection. Une étude [78] ne retrouvait pas de différences dans leurs résultats cliniques. En revanche, une étude [69] a rapporté une durée d'efficacité plus courte pour des injections trigonales, avec de meilleurs résultats sur l'urgenturie sans modification de la CCM en urodynamique.

Il n'a pas été rapporté l'apparition ou l'aggravation d'un reflux vésicorénal lors des injections au niveau du trigone vésical [78, 79].

L'injection de TBA à l'aide d'un cystoscope rigide ou d'un fibroscope souple semble donner les mêmes résultats cliniques et urodynamiques dans des études contre placebo [49, 80]. Cependant, aucune étude comparative directe n'a été rapportée.

"Points essentiels

- La commission d'AMM de l'ANSM a émis et publié [7] un avis favorable à onaBTA Botox® dans le traitement de l'HAV neurogène chez l'adulte, conduisant à une IU non contrôlée par un traitement Ach chez :
  - les patients blessés médullaires,
  - les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.
- Aucune TBA n'a reçu l'AMM en France dans le traitement de l'HAV idiopathique et ne peut donc être administrée que dans le cadre de protocole dans cette indication.

Conclusion

Les résultats d'études cliniques de haut NP montrent que la TBA occupe une place stratégique dans le traitement de seconde ligne de l'HAV. L'onaBTA (Botox®) a obtenu une AMM en France chez l'adulte pour le traitement de l'HAV neurogène réfractaire aux Ach chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques utilisant l'autosondage comme mode mictionnel. La dose recommandée est de 200 U dans cette indication. Son action rapide, sa longue durée d'action, son innocuité, l'efficacité des réinjections en font un traitement non chirurgical faiblement invasif efficace à l'échec des Ach. Plus récemment, ses résultats dans le traitement de l'HAV idiopathique permettent d'envisager dans un futur proche une probable AMM dans cette indication. Il reste à définir, dans cette indication, la dose qui présenterait le meilleur ratio bénéfice–risque. Cependant, des études restent nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action de la TBA sur le muscle lisse vésical et définir des facteurs prédictifs d'échec avant d'initier un traitement.

Références

[1] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Report from the standardisation subcommittee of the ICS. *Neurourol Urodyn* 2002;**21**:167–8.

[2] Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008;**54**:543–62.

[3] Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988;**139**:919–22.

[4] Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs ? Preliminary results. *J Urol* 2000;**164**:692–7.

[5] Dasgupta BR. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on cristalline type A toxin. In: Jankovic J, Hallet M, editors. *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker; 1994, p. 3–13.

[6] Gury C. Aspects pharmacologiques et médico-économiques. In: Ranoux D, editor. *Manuel d'utilisation de la toxine botulique*. Marseille: Solal; 2002, p. 13–31.

[7] Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé. http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-9-juin-2011-Communique/(language)/fre-FR.

[8] Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé.Lettre d'information destinée aux professionnels de santé. Septembre 2011. À l'attention des médecins spécialisés en urologie et en médecine physique et de réadaptation. Objet : Autorisation de mise sur le marché de Botox® 50, 100 & 200 unités Allergan, poudre pour solution injectable (toxine botulinique de type A) dans l'indication « hyperactivité détrusorienne neurologique » – Informations importantes sur les risques dus à la technique d'injection sous cystoscopie. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/21171bac85aa177bfa4ac3c1ffca0656.pdf.

[9] Brading AF. A myogenic basis of the overactive bladder. *Urology* 1997;**50**(Suppl. 6A):57–67.

[10] Drake MJ, Harvey IJ, Gillepsie JI. Autonomous activity in the isolated guinea pig bladder. *Exp Physiol* 2003;**88**:19–30.

[11] Sui GP, Rothery S, Dupont E, Fry CH, Severs NJ. Gap junctions and connexin expression in human suburothelial interstitial cells. *BJU Int* 2002;**90**:118–29.

[12] Drake MJ, Mills JW, Gillespie JI. A model of peripheral autonomous module a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 2001;**358**:401–3.

[13] Wood DN, Brown RA, Fry CH. Characterization of the control of intracellular (Ca^{2+}) and the contractile phenotype of cultured human detrusor smooth muscle cells. *J Urol* 2004;**172**:753–7.

[14] De Groat WC. A neurogenic basis of the overactive bladder. *Urology* 1997;**50**:36–52.

[15] De Groat WC, Kruse MN, Vizzard MA, Cheng CL, Araki I, Yoshimura N. Modification of urinary bladder function after spinal cord injury. *Adv Neurol* 1997;**72**:347–64.

[16] Yoshimura N, De Groat WC. Plasticity of NA^{+} channels in afferent neurones innervating rat urinary bladder following spinal cord injury. *J Physiol* 1997;**503**(Pt2):269–76.

[17] Bayliss M, Wu C, Newgreen D, Mundy AR, Fry CH. A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders. *J Urol* 1999;**162**:1833–9.

[18] Yoshida M, Homma Y, Inadome A. Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. *Exp Gerontol* 2001;**36**:99–109.

[19] Griffiths D, Derbyshire S, Stenger A, Resnik N. Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol* 2005;**174**:1862–7.

[20] Vaidyanathan S, Van Velzen D, Krishnan KR, Parsons KF, Soni BM, Woolfendene A, et al. Nerve fibres in urothelium and submucosa of neuropathic urinary bladder: an immunohistochemical study with S-100 and neurofilament. *Paraplegia* 1996;**34**:137–51.

[21] Birder LA. More just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *Am J Physiol Renal* 2005;**289**:489–95.

[22] Birder LA, Apodaca G, De Groat WC, Kanai AJ. Adrenergic and capsaicin-evoked nitric oxide release from urothelium and afferent nerves in urinary bladder. *Am J Physiol* 1998;**2**:226–9.

[23] Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB, Smith CP. Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int* 2004;**45**:987–93.

[24] Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993;**365**:160–3.

[25] Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverini de Laureto P, Dasgupta BR, et al. Tetanus and botulinum B neurotoxin block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992;**359**:832–5.

[26] Sui GP, Wu C, Fry CH. Electrical characteristics of suburothelial cells isolated from the human bladder. *J Urol* 2004;**171**(2Pt1): 938–43.
[27] Smith CP, Gangitano DA, Munoz A, Salas NA, Boone TB, Aoki KR, et al. Botulinum toxin type A normalizes alterations in urothelial ATP and NO release induced by chronic spinal cord injury. *Neurochem Int* 2008;**52**:1068–75.
[28] Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, et al. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005;**174**: 977–83.
[29] Smet PJ, Moore KH, Jonavicius J. Distribution and colocalization of calcitonin gene-related peptide, tachykinins, and vasoactive intestinal peptide in normal and idiopathic unstable human urinary bladder. *Lab Invest* 1997;**77**:37–49.
[30] Chuang YC, Yoshimura N, Huang CC, Chiang PH, Chancellor MB. Intravesical botulinum toxin a administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats. *J Urol* 2004;**172**:1529–32.
[31] Häbler HJ, Jänig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol* 1999;**425**:545–62.
[32] Seki S, Sasaki K, Fraser MO, Igawa Y, Nishizawa O, Chancellor MB, et al. Immunoneutralization of nerve growth factor in lumbosacral spinal cord reduces bladder hyperreflexia in spinal cord injured rats. *J Urol* 2002;**168**:2269–74.
[33] Steers WD, Kolbeck S, Creedon DJ, Tuttke JB. Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* 1991;**88**:1709–15.
[34] Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, Zucchi A, Macchioni L, Bini V, et al. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2006;**175**:2341–4.
[35] Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. *Eur Urol* 2009;**56**:700–6.
[36] Ha US, Park EY, Kim JC. Effect of botulinum toxin on expression of nerve growth factor and transient receptor potential vanilloid 1 in urothelium and detrusor muscle of rats with bladder outlet obstruction-induced detrusor overactivity. *Urology* 2011; **78**:721.
[37] Cheng CL, Ma CP, de Groat WC. Effect of capsaicin on micturition and associated reflexes in chronic spinal rats. *Brain Res* 1995;**678**:40–8.
[38] Birder LA, de Groat WC. The effect of glutamate antagonists on c-fos expression induced in spinal neurons by irritation of the lower urinary tract. *Brain Res* 1992;**580**:115–20.
[39] Munoz A, Somogyi GT, Boone TB, Smith CP. Central inhibitory effect of intravesically applied botulinum toxin A in chronic spinal cord injury. *Neurourol Urodyn* 2011;**30**:1376–81.
[40] Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to *Clostridium botulinum* neurotoxins. *Toxicon* 2000;**38**:245–58.
[41] Meng X, Karasawa T, Zou K, Kuang X, Wang X, Lu C, et al. Characterization of a neurotoxigenic *Clostridium butyricum* strain isolated from the food implicated in an outbreak of food-borne type E botulism. *J Clin Microbiol* 1997;**35**:2160–2.
[42] Duggan MJ, Quinn CP, Chaddock JA, Purkiss JR, Alexander FC, Doward S, et al. Inhibition of release of neurotransmitters from rat dorsal root ganglia by a novel conjugate of a *Clostridium botulinum* toxin A endopeptidase fragment and *Erythrina cristagalli* lectin. *J Biol Chem* 2002;**277**:34846–52.
[43] Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onaBTA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;**60**: 742–50.
[44] Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005;**174**: 196–200.
[45] Herschorn S, Gajewski J, Ethans K, Corcos J, Carlson K, Bailly G, et al. Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2011;**185**:2229–33.
[46] Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol* 2007;**41**: 335–40.
[47] Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a doubleblind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010;**184**:2416–22.
[48] Flynn MK, Amundsen CL, PerevichM, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009;**181**:2608–15.
[49] Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2007;**177**:2231–6.
[50] Brubaker L, Richter HE, Visco A, et al. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008;**180**: 217–22.
[51] Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, et al. Efficacy and safety of low doses of onaBTA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol* 2012;**61**:520–9.
[52] Rovner E, Kennelly M, Schulte-Baukloh H, Zhou J, Haag-Molkenteller C, Dasgupta P. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2011;**30**:556–62.
[53] Smith CP, Franks ME, McNeil BK. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 2003;**169**:1896–900.
[54] Grise P, Ruffion A, Denys P, Egon G, Chartier Kastler E. Efficacy and tolerability of botulinum toxin type A in patients with neurogenic detrusor overactivity and without concomitant anticholinergic therapy: comparison of two doses. *Eur Urol* 2010;**58**:759–66.
[55] Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron RL. Botulinum toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence. *Eur Urol* 2007;**52**:850–9.
[56] Schurch B, Denys P, Kozma CM, Reese PR, Slaton T, Barron R. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;**88**:646–52.
[57] Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraiso MF, Menefee SA, et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 2012;**367**:1803–13.
[58] Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, et al. Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol* 2012;**62**: 507–14.
[59] Brubaker L, Gousse A, Sand P, Thompson C, Patel V, Zhou J, et al. Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB. *Int Urogynecol J* 2012;**23**:1017–25.
[60] Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechberger T, et al. OnaBTA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol* 2012;**62**:148–57.
[61] Khan S, Game X, Kalsi V, Gonzales G, Panicker J, Elneil S, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol* 2011;**185**:1344–9.
[62] Wyndaele JJ, Van Dromme SA. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 2002;**40**:599–600.
[63] Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of Botox® (onaBTA) and Dysport® (aboBTA). *Eur Urol* 2011;**60**:784–95.
[64] Stoehrer M, Wolff A, Kramer G. Treatment of neurogenic detrusor overactivity with botulinumtoxin A: the first seven years. *Urol Int* 2009;**83**:379–85.
[65] Schnitzer A, Genet F, Durand MC, Roche N, Bensmail D, Chartier-Kastler E, et al. Pilot study evaluating safety of intradetrusor injections of botulinum toxin type A: investigation of generalized spread using single-fiber EMG. *Neurourol Urodyn* 2011;**30**:1533–7.

[66] Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;**53**:1245–53.
[67] Compérat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity: a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2006;**50**:1058–64.
[68] Schulte-Baukloh H, Herholz J, Bigalke H, Miller K, Knispel HH. Results of a BoNT/A antibody study in children and adolescents after onabotulinumtoxinA (Botox®) detrusor injection. *Urol Int* 2011;**87**:434–8.
[69] Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007;**178**:1359–63.
[70] Kessler TM, Khan S, Panicker J, Roosen A, Elneil S, Fowler CJ. Clean intermittent self-catheterization after botulinum neurotoxin type A injections: short-term effect on quality of life. *Obstet Gynecol* 2009;**113**:1046–51.
[71] Mehnert U, Boy S, Schmid M, Reitz A, von Hessling A, Hodler J, et al. A morphological evaluation of botulinum neurotoxin A injections into the detrusor muscle using magnetic resonance imaging. *World J Urol* 2009;**27**:397–403.
[72] Abdel-Meguid TA. Botulinum toxin-A injections into neurogenic overactive bladder to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial. *J Urol* 2010;**184**:2423–8.
[73] Mascarenhas F, Cocuzza M, Gomes CM, Leao N. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol Urodyn* 2008;**27**:311–4.
[74] Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, Sturzebecher B, Weiss C, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *Neurourol Urodyn* 2006;**25**:110–5.
[75] Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Elnasser ZA. Is efficacy of repeated intradetrusor botulinum toxin type A (Dysport®) injections dose dependent? Clinical and urodynamic results after four injections in patients with drug-resistant neurogenic detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol* 2009;**41**:805–13.
[76] Karsenty G, Boy S, Reitz A. BotulinumtoxinA in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence: a prospective randomized study to compare 30 vs 10 injections sites. *Neuro Urol Urodyn* 2005; **24** [abstract 93].
[77] Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S. Prospective randomized controlled trial compering trigonal versus trigone-sparing intradetrusor injection of botulinum toxin A for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2012;**61**:928–35.
[78] Lucioni A, Rapp DE, Gong EM, Fedunok P, Bales GT. Intravesical botulinumtype A toxin injection in patients with overactive bladder: trigone versus trigone-sparing injection. *Can J Urol* 2006;**13**:3291–5.
[79] Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007;**177**:1011–4.
[80] Popat A, Apostolidis V, Kalsi G, Gonzales CJ, Fowler P, Dasgupta P. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 2005;**174**:984–8.
[81] Chancellor MB, Fowler CJ, Apostolidis A, de Groat WC, Smith CP, Somogyi GT, et al. Drug insight: biological effects of botulinum toxin A in the lower urinary tract. *Nat Clin Pract Urol* 2008;**5**:319–28.

R. Caremel, MD (romaincaremel@orange.fr).
Service d'urologie, Hôpital Charles-Nicolle, Centre hospitalier universitaire de Rouen, 1, rue de Germont, 76000 Rouen, France.
Department of urology, McGill University, Montréal, Québec, Canada.

P. Grise, MD.
Service d'urologie, Hôpital Charles-Nicolle, Centre hospitalier universitaire de Rouen, 1, rue de Germont, 76000 Rouen, France.

J. Corcos, MD.
Department of urology, McGill University, Montréal, Québec, Canada.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Caremel R, Grise P, Corcos J. Principes d'action et indications de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte. EMC - Urologie 2013;6(3):1-11 [Article 18-207-F-30].



Complexe exstrophie épispade (CEE)

P. Mouriquand, I. Vidal

Le complexe exstrophie épispade (CEE) rassemble un spectre d'anomalies congénitales complexes touchant l'appareil urogénital. Il correspond à la non-cavitation des organes pelviens et de l'enceinte osseuse qui les contient. Il s'agit d'une malformation grave et très rare, accessible au diagnostic échographique prénatal qui conduit, dans un nombre important de cas, à l'interruption médicale de grossesse. Les enfants nés entrent dans un programme d'interventions chirurgicales lourdes et grevées de complications. Les protocoles thérapeutiques sont variables, mais restent fondés sur trois étapes essentielles : la fermeture de la vessie en période néonatale ; la reconstruction de l'urètre et de la verge chez le garçon ; la chirurgie de la vidange vésicale et de la continence. Si les deux premières étapes sont bien maîtrisées, la dernière reste un défi, car les techniques en vigueur sont dans l'incapacité de restaurer les mécanismes actifs et complexes qui gèrent la vidange vésicale et le maintien de la sécheresse entre deux vidanges vésicales. Il faut actuellement se résoudre à créer des résistances sous-vésicales passives associées au sondage intermittent pluriquotidien afin de préserver le haut-appareil urinaire, ce qui reste la première priorité. Ces alternatives thérapeutiques sont marquées par un nombre significatif de complications liées à la qualité de la vidange vésicale souvent défectueuse : infections urinaires, lithiases, incontinence urinaire, complications concernant le haut appareil urinaire sont fréquemment rapportés. En découle un retentissement psychique lourd, en particulier chez les garçons dont la qualité de la vie sexuelle est très altérée.

Mots clés : Exstrophie vésicale ; Épispade ; Exstrophie cloacale ; Incontinence urinaire congénitale

Plan

Définition et embryologie

Le complexe exstrophie épispade (CEE) réunit un spectre de malformations complexes de sévérités différentes impliquant la paroi abdominale sous-ombilicale, le pelvis et les organes endopelviens. Elles résultent d'un arrêt des processus de cavitation des organes pelviens, de fermeture de l'enceinte pelvienne et de la paroi abdominale inférieure au cours de l'embryogenèse [1]. Le CEE entre classiquement dans le groupe des cœlosomies. Une approche plus actuelle [1] des CEE décrit ces anomalies comme un arrêt des processus de tubulisation de la plaque embryonnaire, qui s'étend de l'extrémité céphalique vers l'extrémité caudale et de l'arrière vers l'avant. Le terme de ce processus est la construction du tronc avec ses trois étages, thoracique, abdominal et pelvien. Lorsque ce processus de tubulisation s'arrête tôt au cours de la phase d'embryogenèse appelée « délimitation » [2], l'étage pelvien du tronc est ouvert (d'où le terme d'exstrophie), exposant les viscères pelviens digestifs, génitaux et urinaires qui sont mal individualisés, parfois dupliqués et n'ont pas d'ouverture individualisée au périnée. Les systèmes sphinctériens qui entourent toute ouverture sont absents ou en tout cas inefficaces. Cette situation est classiquement appelée « exstrophie du cloaque » et représente la forme la plus grave et la plus rare des CEE. Si le processus s'arrête un peu plus tard au cours de l'embryogenèse, le tube digestif a alors terminé son individualisation et seul l'appareil urogénital apparaît exposé au centre d'un bassin osseux ouvert. C'est la classique « exstrophie vésicale » qui est l'expression la plus fréquente des CEE. Enfin, si le processus s'arrête tardivement, la vessie est fermée, seuls l'urètre

Volume 18-208-A-10 2012
doi:10.1016/S1762-0953(12)33127-0

et les organes génitaux externes sont ouverts. C'est le classique « épispade » qui est beaucoup plus rare que l'exstrophie vésicale. Dans ce dernier groupe, on distingue les épispades postérieurs incontinents, où le col vésical et le sphincter sont incompétents, des épispades antérieurs continents où les mécanismes sphinctériens sont préservés. C'est ce processus de tubulisation en « fermeture Éclair » (*zip-down mechanism*) qui permet la meilleure compréhension de ces malformations complexes. Plusieurs hypothèses embryologiques ont été rapportées [3, 4]. Elles impliquent un défaut de migration du tissu mésenchymateux entre ectoderme et entoderme de la membrane cloacale qui occupe la région sous-ombilicale. Le mésenchyme est à l'origine de la formation de la paroi musculaire et des os du bassin et également du tubercule génital. Lorsque la poussée mésenchymateuse entre ectoderme et entoderme est avortée, la membrane cloacale est fragilisée et s'ouvre, exposant le contenu abdominopelvien. D'autres hypothèses embryologiques [4, 5] ont également été exprimées, mais n'ont qu'un intérêt académique.

■ Épidémiologie

Le CEE reste un spectre de malformations heureusement rares. Les nombres sont à prendre avec beaucoup de précaution. L'incidence de l'exstrophie vésicale serait entre 2,15 et 3,3 pour 100 000 naissances [6]. Celle de l'épispade serait de 2,4 pour 100 000 avec un sex-ratio très variable selon les publications, allant de l'égalité [7] à une nette prédominance mâle (5/1), ce qui est notre impression [1, 6]. Il a été évoqué que la race blanche, les fécondations in vitro et le milieu socioéconomique auraient un rôle favorisant [8–10]. Le risque de récurrence dans une même famille, impliquant des facteurs génétiques, doit être avancé avec encore plus de prudence, compte tenu des petits nombres dont nous disposons. Le risque de récurrence de ces malformations a cependant été rapporté entre 0,3 % et 2,3 % [9, 11].

■ Description anatomique (Fig. 1 et 2)

Anomalies osseuses et pariétales

La rotation et l'écartement des deux hémi-bassins entraînent une horizontalisation des cadres obturateurs, la création d'un espace entre les deux pubis dans lequel s'inscrit la plaque vésicale. La cavité pelvienne est donc ouverte vers l'avant et aplatie dans le plan sagittal. Il existe une rotation externe des deux articulations des hanches. L'écartement des deux hémi-pubis entraîne la séparation des deux muscles droits de l'abdomen qui délimite ce « defect » musculaire triangulaire dans lequel s'inscrit la plaque

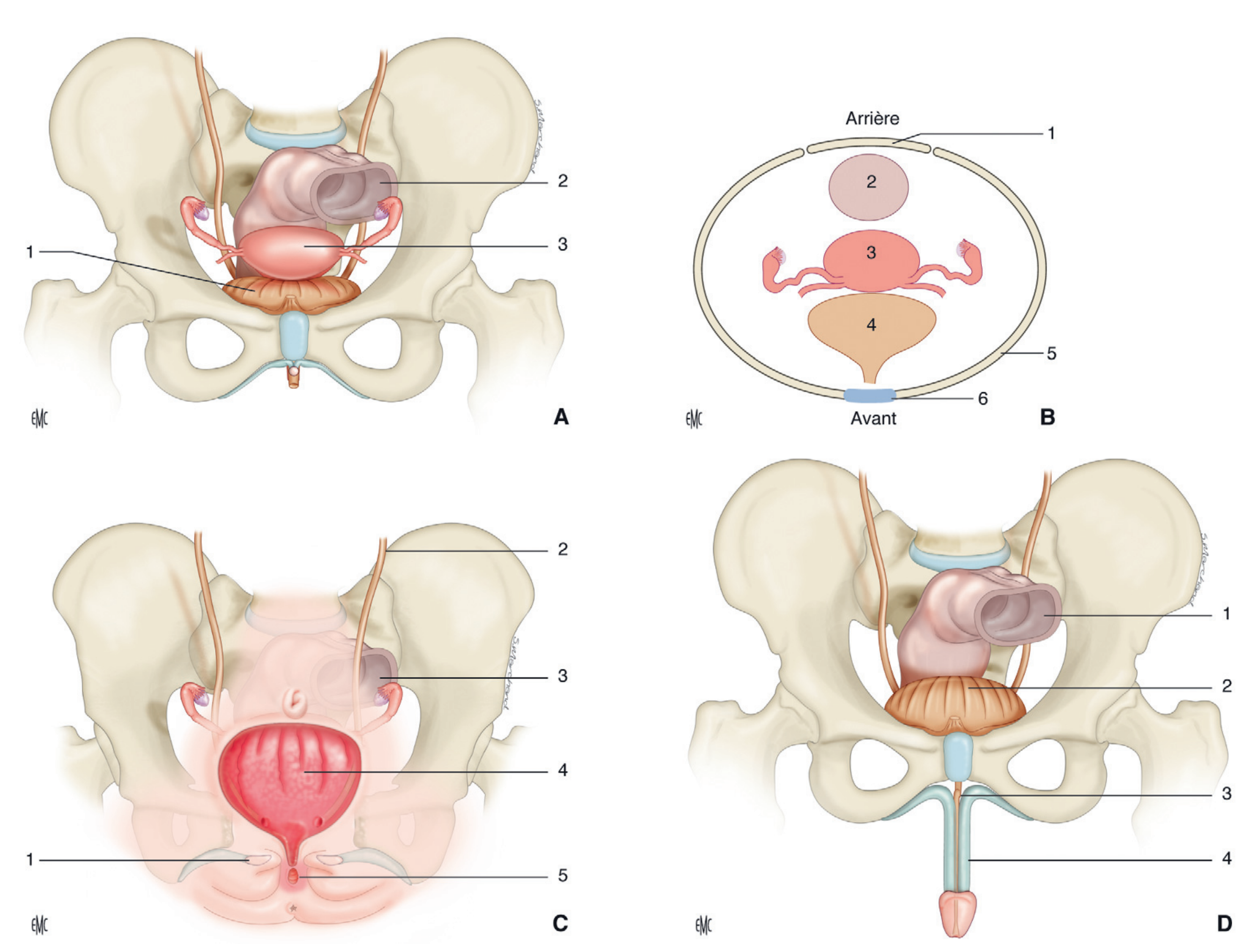


Figure 1. Schématisation du complexe exstrophie épispade.
A. Schématisation du bassin normal de la fille. 1. Vessie ; 2. rectum ; 3. utérus.
B. Vue supérieure du bassin normal de la fille. 1. Sacrum ; 2. rectum ; 3. utérus ; 4. vessie ; 5. os iliaque ; 6. pubis.
C. Schématisation du bassin exstrophique de la fille. 1. Hémiclitoris ; 2. uretère ; 3. rectum ; 4. plaque vésicale ; 5. ouverture vaginale.
D. Schématisation du bassin normal du garçon. 1. Rectum ; 2. vessie ; 3. urètre ; 4. corps caverneux.

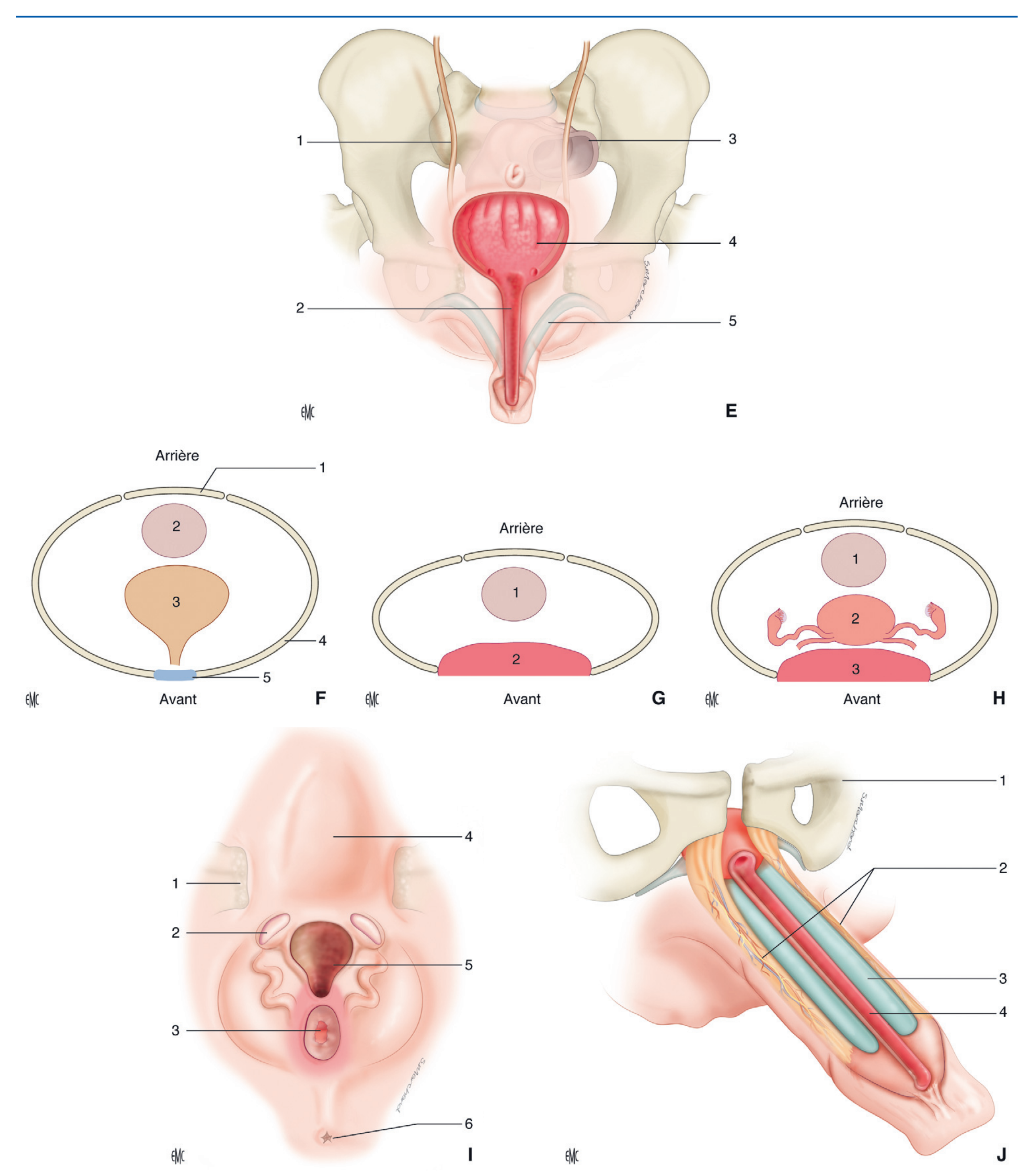


Figure 1. (suite) Schématisation du complexe exstrophie épispade.
E. Schématisation du bassin exstrophique du garçon. 1. Urètre ; 2. gouttière urétrale ; 3. rectum ; 4. plaque vésicale ; 5. corps caverneux.
F. Vue supérieure du bassin normal du garçon. 1. Sacrum ; 2. rectum ; 3. vessie ; 4. os iliaque ; 5. pubis.
G. Vue supérieure du bassin exstrophique du garçon. 1. Rectum ; 2. plaque vésicale.
H. Vue supérieure du bassin exstrophique de la fille. 1. Rectum ; 2. utérus ; 3. plaque vésicale.
I. Schématisation de l'épispade féminin. 1. Hémipubis ; 2. hémiclitoris ; 3. orifice vaginal ; 4. zone triangulaire glabre ; 5. gouttière urétrale ; 6. anus.
J. Schématisation de l'épispade masculin. 1. Hémipublis ; 2. pédicules vasculonerveux ; 3. corps caverneux ; 4. gouttière urétrale.

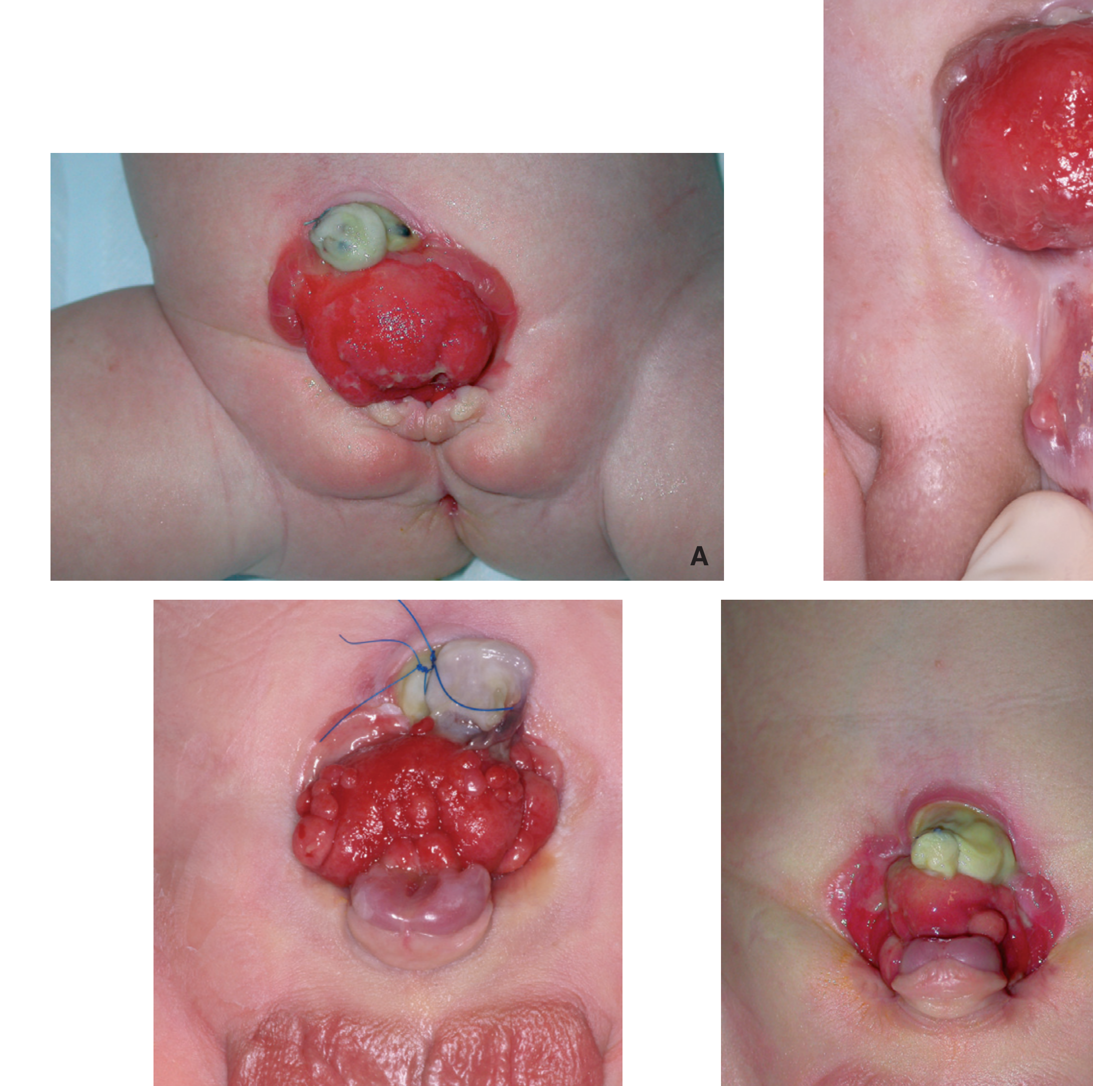


Figure 2. Présentation du complexe exstrophie épispade à la naissance.
A. Exstrophie vésicale classique chez un nouveau-né fille. Noter le bombement d'une belle plaque vésicale, l'implantation basse du cordon, les deux hémiclitoris et la verticalisation du périnée.
B. Exstrophie vésicale classique chez un nouveau-né garçon : la plaque vésicale est belle. Noter l'exposition de la gouttière urétrale et la visualisation du veru montanum.
C. Exstrophie vésicale classique. Plaque bourgeonnante avec de multiples polypes.
D. Exstrophie vésicale classique. Petite plaque rétractée.

vésicale. La déformation de l'enceinte pelvienne entraîne une ascension du périnée et de l'anus vers l'avant. L'écartèlement des muscles larges de l'abdomen conduit à un canal inguinal court qui perd son trajet en chicane et favorise ainsi les hernies inguinales, communes au CEE.

Anomalies urinaires

Dans l'exstrophie vésicale, elles sont avant tout représentées par l'absence de fermeture antérieure du bas appareil urinaire, visible sous forme d'une plaque vésicale de taille et de qualité variables (Fig. 2A à 2D). Il peut exister de grandes plaques souples bombant vers l'extérieur ou, au contraire, de très petites plaques rigides. De la même manière, il peut exister une muqueuse vésicale belle et lisse ou, au contraire, une muqueuse irrégulière et bourgeonnante marquée par de nombreux polypes. Ce dernier aspect est de beaucoup moins bon pronostic et correspond souvent à la tendance de la surface de cette plaque à se dégrader à l'exposition à l'air au fil des jours. Cette constatation conduit à protéger la plaque dès la naissance par des compresses non tissées humides. La non-cavitation vésicale entraîne une insertion trop directe des uretères dans la vessie, à l'origine d'un reflux vésico-urétéral quasi constant dans le CEE, reflux qui deviendrait particulièrement visible et symptomatique après la reconstruction de la filière cervico-urétrale. Le haut-appareil urinaire n'est initialement pas affecté par l'anomalie du bas appareil, mais peut le devenir lorsque l'écoulement des urines est modifié. En outre, des anomalies du haut appareil urinaire à type de rein unique ou d'anomalies de la fusion ou de la migration rénales ont pu être rencontrées [12].

La région cervicale est largement ouverte, tout comme l'urètre qui s'étale en forme de gouttière sur le dos de la verge jusqu'au





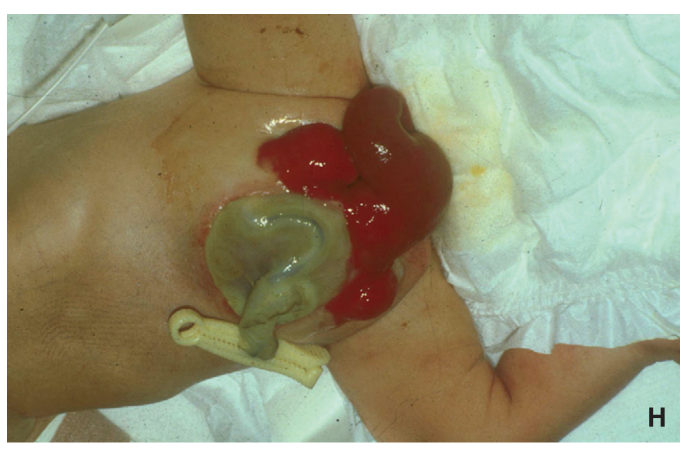








Figure 2. (suite) Présentation du complexe exstrophie épispade à la naissance.
E. Épispade postérieur incontinent chez un garçon.
F. Épispade antérieur continent chez un garçon.
G. Épispade féminin. Noter la visualisation du col vésical, des deux hémiclitoris séparés par la gouttière urétrale ouverte et étalée.
H. Exstrophie du cloaque. Noter les deux hémivessies séparées par l'intestin exstrophié et surmontées par une omphalocèle.
I. Verge plaquée contre la paroi abdominale chez un nouveau-né porteur d'une exstrophie vésicale.
J. Coudure dorsale de verge chez un enfant plus grand, porteur d'une exstrophie vésicale classique.
K. Déhiscence partielle de la paroi abdominale antérieure sous-ombilicale avec une fente vésicale inférieure.

gland lui-même ouvert. Le veru montanum est bien visible sous forme d'un petit monticule à la jonction entre la plaque vésicale et la gouttière urétrale. Chez la fille, l'urètre est étalé entre les deux hémi-clitoris.

Anomalies génitales

Chez le garçon (Fig. 1 J, 2E, 2F)

Les corps caverneux étant insérés sur le bord inférieur de chacune des branches ischiopubiennes, ils se trouvent écartelés donnant à la verge un aspect « en tour Eiffel », c'est-à-dire une base large. L'horizontalisation des branches ischiopubiennes est à l'origine d'une rotation anormale des corps caverneux qui entraîne une coudure dorsale de la verge (Fig. 2I, 2J). Les corps caverneux sont, de plus, plus courts que la normale. La verge au repos ne pend pas et est donc courte, large et plaquée contre la vessie. Les mécanismes de l'érection sont conservés, mais la coudure de verge rend toute pénétration illusoire. L'écartement des pubis conduit aussi à l'étalement des bourses souvent moins profondes et séparées du fourreau pénien. Le prépuce n'est présent que sur la face inférieure (ventrale) de la verge. Le corps spongieux n'est localisé que sous la gouttière urétrale qui est de belle qualité, contrairement à celles vues dans les hypospades qui sont volontiers hypoplasiques. Jusqu'à récemment, l'innervation du gland était représentée par deux pédicules neurovasculaires courant sur les faces dorsolatérales de la verge. Les travaux de Baskin ont montré que l'innervation du gland (comme du clitoris) était beaucoup plus étale, sous forme d'un feutrage couvrant les faces dorsolatérales des corps caverneux. Dans le CEE, le parcours des nerfs est plus latéral en raison de la malrotation des corps caverneux. Cette meilleure compréhension de l'innervation du gland a considérablement modifié les techniques de dissection et de préservation des pédicules vasculonerveux. Il n'existe pas d'anastomoses vasculaires entre les corps caverneux, ce qui permet la dissection de ceux-ci par leurs faces ventrales. Dans le CEE, la défaillance des mécanismes sphinctériens est fréquemment à l'origine d'éjaculations rétrogrades ou d'éjaculations « molles ». La glande prostatique n'est présente qu'en arrière de la portion proximale de la gouttière urétrale. Il a été décrit d'exceptionnelles duplications urétrales et péniennes [13–16].

Chez la fille (Fig. 1I et 2G)

Le clitoris est bifide, chaque moitié étant séparée par la gouttière urétrale qui s'étend en éventail depuis le col vésical plus ou moins bien formé. L'espace cutané triangulaire séparant les deux hémipubis est glabre et justifie souvent, au moment de la puberté, une chirurgie de reconstitution du mont de Vénus. Les petites lèvres ne se rejoignent pas en avant. Le vagin est le plus souvent normal dans l'épispade féminin isolé, mais il est nettement horizontalisé dans l'exstrophie avec une ouverture très antérieure et souvent étroite. L'utérus est souvent bas situé avec, chez près de 20 % des filles, un prolapsus du col utérin [17] (cf. Figure 10C).

Anomalies associées

L'ensemble du périnée est partiellement verticalisé et déplacé vers l'avant du fait de l'ouverture du bassin et de la réduction de son diamètre sagittal. De ce fait, l'anus est déplacé antérieurement et l'écartement des différentes sangles musculaires qui entourent l'intestin terminal peut entraîner quelques troubles de la continence et un prolapsus rectal.

Les hernies inguinales sont très fréquentes chez les patients exstrophiques du fait du décalage des rideaux musculaires formant la paroi abdominale antérieure. Le canal inguinal est court et peu oblique, ce qui facilite l'extériorisation de viscères abdominaux [18, 19]. La fermeture du processus péritonéovaginal peut donc être associée au temps de fermeture de la plaque vésicale.

Des anomalies hors de la sphère urogénitale peuvent coexister, en particulier : anomalies vertébrales, présence d'une myéloméningocèle, omphalocèle (dans l'exstrophie du cloaque), malformations anorectales, atrésie iléale, grêle court, etc.

Ces différentes associations conduisent à réaliser systématiquement une échographie abdominale et urinaire peu après la naissance.

Variantes cliniques (Fig. 2 K)

Les variantes cliniques ont été désignées par Williams sous le terme de *split symphisis variants* et sont beaucoup moins fréquentes que les formes précédemment décrites [20]. On retrouve toujours un large espace interpubien et un defect triangulaire à sommet ombilical entre les muscles grands droits. La vessie (ou une des deux vessies en cas de duplication) est recouverte par la peau. On peut ainsi décrire une série de formes cliniques dont la rareté ne donne à leur description qu'un intérêt nosologique :

- la fissure vésicale supérieure où la partie haute de la vessie est ouverte à la peau alors que le trigone, le col et les sphincters sont normaux. Il n'y a pas d'incontinence ;
- la fissure vésicale inférieure où l'urètre est normal et seule la partie basse de la vessie est extériorisée. Cette situation est exceptionnelle ;
- la duplication vésicale avec exstrophie sur une seule hémivessie ;
- l'ectopie vésicale, etc.

Dans ces formes cliniques, l'ombilic est bas implanté, les hernies sont également communes, de même que les anomalies génitales.

■ Diagnostic

Diagnostic prénatal

Il est de plus en plus fréquent, conduisant à proposer l'interruption médicale de grossesse compte tenu de la lourdeur du handicap génito-urinaire de cette malformation congénitale, tout particulièrement pour les fœtus mâles [21]. Les signes échographiques évocateurs d'exstrophie vésicale sont l'absence de visualisation du réservoir vésical, l'implantation basse du cordon, éventuellement associée à une omphalocèle en cas d'exstrophie du cloaque, le bombement de la paroi sous-ombilicale et la visualisation possible de l'espace interpubien [22, 23]. Ces anomalies sont décrites à partir de la 16e semaine d'aménorrhée. Cela reste un diagnostic échographique difficile, car peu d'échographistes ont rencontré cette malformation. Pour certains, l'amniocentèse et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) prénatale ont une place lorsque l'échographie reste dans l'incertitude.

Diagnostic après la naissance (Fig. 2)

Le diagnostic est évident à la naissance avec la visualisation de la plaque vésicale de couleur framboisée de taille variable parfois déjà porteuse de formations polypoïdes. L'écoulement des urines est visible et permanent.

En cas d'exstrophie du cloaque (Fig. 2H), la plaque vésicale est divisée en deux moitiés recevant chacune un uretère et séparées par du tissu digestif correspondant à l'intestin grêle terminal ou au carrefour iléocæcal. L'intestin d'aval à l'exstrophie (*hindgut*) se trouve caché derrière la plaque digestive. L'intestin grêle est court. Les organes génitaux internes de la petite fille sont souvent dupliqués. L'échographie abdominale est indispensable à la recherche d'anomalies associées urinaires ou extra-urinaires, en particulier la présence d'une myéloméningocèle. Celles-ci sont rares pour l'exstrophie vésicale et l'épispade, mais plus fréquentes pour l'exstrophie du cloaque.

■ Prise en charge thérapeutique

Objectifs

Le CEE a un triple impact sur la continence urinaire, la fonction sexuelle et la fonction rénale du fait d'infections urinaires récurrentes. Les buts de la prise en charge sont triples :

- le respect des fonctions rénales en reconstituant un bas appareil urinaire à basses pressions vidangeable régulièrement et complètement ;
- l'obtention d'une « continence », mais il est préférable de parler de sécheresse urinaire sociale, c'est-à-dire autorisant un intervalle supérieur à 3 heures entre deux vidanges vésicales ;
- la restitution d'un aspect fonctionnel et esthétique acceptable aux organes génitaux externes et à la paroi abdominale.

Malgré de nombreux progrès, l'obtention d'une sécheresse sociale reste un véritable défi, souvent relevé au prix de multiples interventions, du sondage intermittent, d'un agrandissement de vessie, voire, en cas d'échec, par une dérivation urinaire interne ou externe. Les schémas de prise en charge sont variables d'une équipe à l'autre, mais associent tous : une fermeture de vessie, une reconstruction de verge, un accroissement des résistances cervico-urétrales souvent associé à une dérivation continente (de type Mitrofanoff) et un agrandissement de vessie. Il a longtemps été postulé que la restitution anatomique du bas appareil urinaire permettait sa restitution fonctionnelle. L'expérience montre qu'il n'en est rien et que la reconstruction du col et de l'urètre créé le plus souvent un obstacle statique sous-vésical que le patient doit franchir soit par des pressions mictionnelles très élevées (mictions « obstructives »), soit par le sondage intermittent, rarement par les voies naturelles et le plus souvent par un conduit de Mitrofanoff. En aucun cas, la chirurgie, quelle qu'elle soit, ne peut reproduire le mécanisme actif de la continence.

À la naissance

Dès le diagnostic posé, la plaque vésicale doit être protégée par des compresses humides non tissées [24]. Le clamp ombilical doit être remplacé par un nœud chirurgical pour éviter toute érosion par frottement de la plaque. Certains protègent la plaque vésicale par des compresses non tissées recouvertes d'un film de cellophane. L'enfant doit être rapidement transféré(e) vers un service d'urologie pédiatrique spécialisé dans ces pathologies.

Traitement chirurgical en plusieurs temps

(Fig. 3 à 5)

C'est l'approche classique en trois étapes [25] :

- fermeture de la plaque dans les heures ou jours qui suivent la naissance avec ou sans ostéotomie pelvienne ;
- reconstruction de l'urètre et de la verge entre 6 et 18 mois ;
- chirurgie du col vésical pour accroître les résistances cervico-urétrales après l'âge de 4 ans lorsque l'enfant peut participer à l'éducation de la vidange vésicale.

Les révisions chirurgicales sont fréquentes à cause des complications que nous détaillerons plus loin.

Fermeture de la plaque vésicale en période néonatale

Les champs sont placés de façon à avoir accès aux hanches et aux cuisses pour manipuler le bassin. L'asepsie doit donc être très large, comprenant toute la moitié inférieure du corps depuis la xiphoïde jusqu'aux pieds. L'intervention commence par l'introduction d'une sonde urétérale dans chacun des uretères. Le repérage des méats urétéraux peut être difficile lorsque la surface de la plaque urétérale est irrégulière. Dissection complète de la plaque et de l'ombilic qui est amarré par les deux artères ombilico-prévésicales, la présence de l'ouraque étant inconstante. Il faut développer le plan entre la plaque et l'ombilic de manière à mobiliser celui-ci vers le haut pour lui redonner une position normale. Il n'est pas nécessaire de lier les deux artères ombilicales qui vont permettre par leur traction d'élever la vessie vers le haut. Il faut éviter, dans ce premier temps de dissection, d'ouvrir le péritoine pour ne pas être gêné par les anses intestinales. La plaque vésicale est progressivement séparée au bistouri électrique des structures avoisinantes, essentiellement le bord interne des muscles droits (Fig. 3A, 3B). L'incision (toujours au bistouri électrique en courant de section) est prolongée vers le bas en dedans des deux hémi-clitoris chez la fille, et jusqu'à la partie proximale de chacun des bords de la gouttière urétrale chez le garçon. Dès que l'accès vers les espaces latérovésicaux est obtenu, le péritoine est refoulé vers le haut et le doigt permet d'individualiser les attaches fibreuses latérales dans la région du col vésical. La vessie est fermement adhérente à chacun des hémi-pubis. Ce tissu fibreux est sectionné de manière à libérer les faces latérales de la plaque. La vessie est alors plus mobile. Sa réintégration dans l'enceinte pelvienne est aidée par une incision des muscles du plancher périnéal. Cette incision peut aller jusqu'au rectum en arrière. Cette dissection extensive permet chez la petite fille le repositionnement intrapelvien du bloc vagin-vessie (Fig. 3C). La fermeture de la vessie sur la ligne médiane se fait en deux plans jusqu'à la partie proximale de la gouttière urétrale pour les garçons et avec reconstruction de l'urètre pour les filles autour d'une sonde Ch 6 ou 8. La paroi est fermée par rapprochement des grands droits avec réunion sur la ligne médiane des deux hémi-pubis par un point en cadre solide. Cette fermeture sans tension est considérablement aidée par l'ostéotomie pelvienne, geste réalisé avant le temps urologique et qui nécessite une bonne expérience, en particulier chez le nouveau-né pour ne pas léser les cartilages de croissance en Y des os iliaques et ne pas causer une asymétrie du bassin. La rotation interne des hanches et le rapprochement médian des deux hémi-bassins permet de faciliter ce temps de fermeture qui est si essentiel dans le succès de la correction de l'exstrophie (Fig. 3E).

> *Points importants*
>
> - Les différents temps sont : mobilisation radicale des faces latérales et supérieure du bloc vésico-urétral par rapport aux tissus pelviens environnants, fermeture soigneuse sans tension, drainage des urines par deux sondes urétérales et une sonde transurétrale Ch 6 ou 8 et éventuellement une sonde vésicale avec un cystocathéter et des drains bien fixés, rapprochement symphysaire et suture attentive de la paroi abdominale antérieure.
> - La prise en charge postopératoire est primordiale, associant des soins de paroi pour éviter la surinfection, une immobilisation pour limiter les mouvements de l'enfant et limiter les pressions abdominales et surtout une analgésie efficace, par péridurale.

Reconstruction de la verge

La reconstruction de la verge est habituellement réalisée entre 6 et 18 mois (Fig. 6A à 6H). Plusieurs techniques ont été décrites, mais nous ne mentionnons que celles actuellement utilisées. La plus commune est celle de Cantwell-Ransley [26–28] qui commence par une incision circonscrivant la gouttière urétrale de bout en bout, prolongée vers le haut par une incision médiane courte qui rejoint la cicatrice de fermeture de la plaque vésicale. Vers le gland, l'incision tourne vers la face ventrale de la verge en ménageant une collerette de 2 ou 3 mm autour du gland. On peut ainsi déshabiller complètement la verge et exposer la face ventrale des corps caverneux depuis leurs extrémités distales jusqu'à leurs insertions ischiopubiennes. Le fascia de Buck est ouvert longitudinalement d'une extrémité à l'autre des corps caverneux, permettant d'exposer la surface de l'albuginée des corps caverneux. La dissection se fait de façon circulaire tout autour de chacun des corps caverneux, en restant au strict contact de ceux-ci. Cette manœuvre permet de séparer médialement tout le tissu irriguant la gouttière urétrale et extérieurement toutes les fibres nerveuses et les vaisseaux se rendant vers le gland. On revient alors vers la face dorsale de la verge et on sépare la gouttière urétrale des bandelettes vasculonerveuses d'une extrémité à l'autre de la verge. La gouttière urétrale est tubulisée par points séparés de fil résorbable 6/0 ou 7/0 autour d'une sonde en Silastic® habituellement de Ch 8. Une incision longitudinale de quelques millimètres de l'extrémité de la gouttière, suivie d'une suture transversale, permet de ventraliser le futur méat urétral et de lui

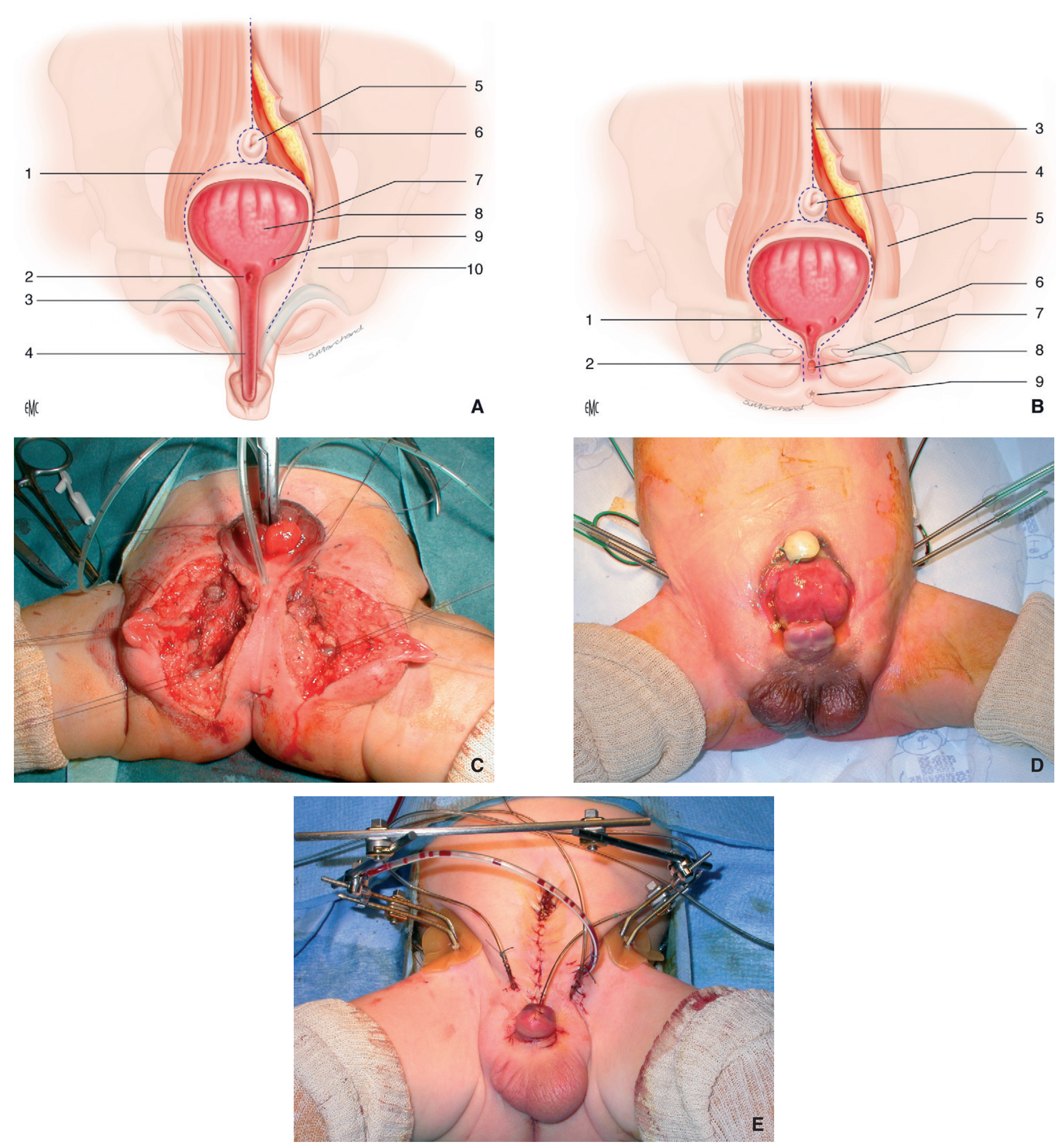
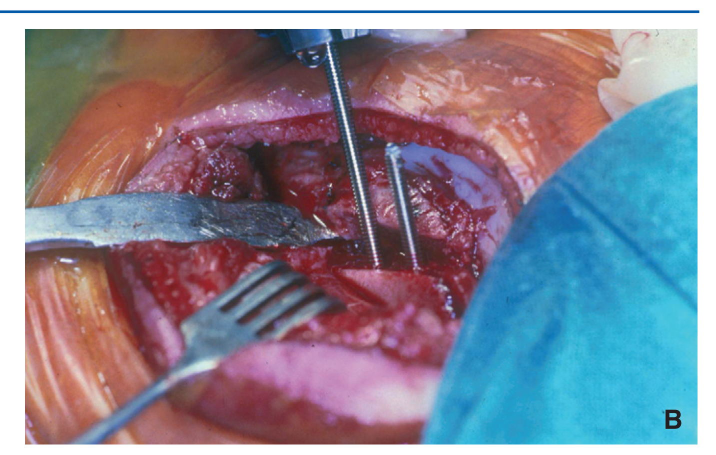
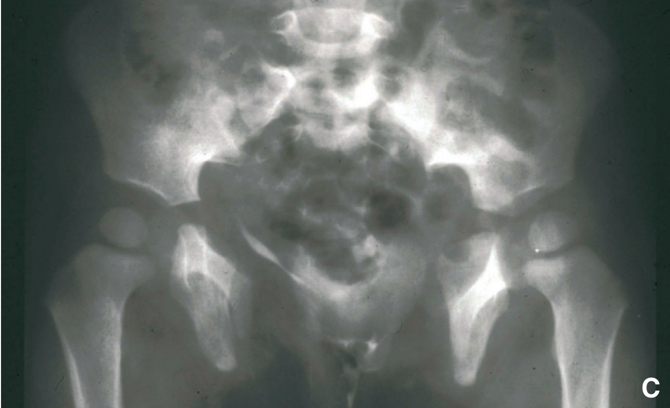


Figure 3. Premier temps opératoire : fermeture de la plaque vésicale.
A. Repères anatomiques lors de la dissection de la plaque vésicale chez le garçon. 1. Ligne d'incision ; 2. veru montanum ; 3. corps caverneux ; 4. gouttière urétrale ; 5. ombilic ; 6. muscles droits de l'abdomen ; 7. bord médial du muscle droit ; 8. plaque vésicale ; 9. méat urétral ; 10. hémipubis.
B. Repères anatomiques lors de la dissection de la plaque vésicale chez la fille. 1. Méat urétral ; 2. ligne d'incision ; 3. bord médial du muscle droit ; 4. ombilic ; 5. muscles droits de l'abdomen ; 6. hémipubis ; 7. hémiclitoris ; 8. vagin (ouverture antéposée) ; 9. anus.
C. Dissection complète de la plaque vésicale et mobilisation du bloc génito-urinaire chez la petite fille.
D. Début du temps urinaire après insertion des broches par voie postérieure par l'orthopédiste pédiatre.
E. Vue à la fin du premier temps après mise en place du fixateur externe.

donner un aspect en forme de fente (procédé dit « IPGAM » qui est l'acronyme de « MAGPI » ou Meatal Advancement and Glansplasty Incorporated utilisé pour certains hypospades glanulaires. Philip Ransley a repris cette technique pour l'épispade et l'a donc nommée « IPGAM »). Une fois la gouttière tubulisée, une rotation médiale de 90° des corps caverneux permet de corriger leurs torsions et de redonner à la verge un aspect pendulaire. Une anastomose cavernocaverneuse à la base des corps caverneux permet







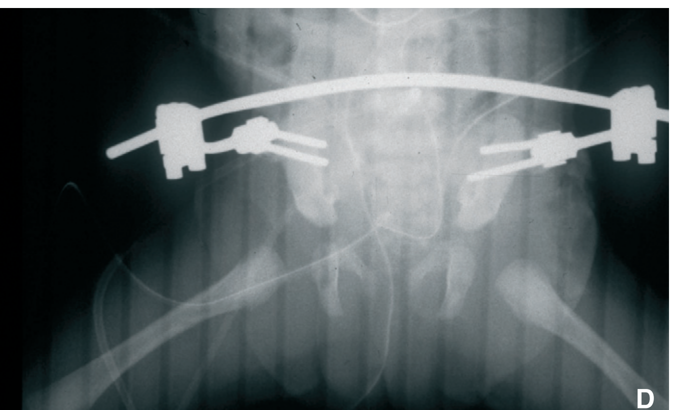


Figure 4. Ostéotomie pelvienne postérieure.
A. Installation du patient.
B. Insertion des broches par voie postérieure.
C. Cliché de face du bassin avant ostéotomie postérieure.
D. Cliché de face du bassin après ostéotomie postérieure.



Figure 5. Aspect après cicatrisation du premier temps opératoire.

le maintien de la dérotation et le maintien de l'urètre reconstruit en position ventrale. Plusieurs points de fil résorbable 5/0 ou 6/0 complètent la dérotation des corps caverneux qui se traduit par le repositionnement des bandelettes vasculonerveuses sur le dos de la verge. Le méat et la face dorsale du gland sont reconstitués. Reste le dernier temps qui est la couverture cutanée de la verge par transfert de peau ventrale vers le dos de la verge en isolant un rectangle de peau avec son pédicule. À la fin de ce temps, la verge paraît souvent courte avec un excès de peau en « col roulé ». Une sonde transurétrale est maintenue en place pendant 10 jours. Au terme de cette deuxième étape, la verge retrouve son caractère pendulaire au repos, mais garde un aspect court et large. L'incontinence reste totale même si la reconstruction de l'urètre accroît légèrement les résistances cervico-urétrales.

Une variante de cette technique est la technique de Mitchell [29] où le gland est divisé complètement par le milieu, facilitant la manœuvre de dérotation, mais exposant probablement à un risque supérieur de nécrose de l'hémi-gland.

Certaines équipes utilisent la technique de Kelly [30] qui mobilise complètement les tissus tapissant la face interne du bassin, ce qui permet une reconstruction peut-être plus satisfaisante de l'appareil urogénital et du diaphragme pelvien avec de meilleurs résultats sur la continence, mais un risque rapporté de nécrose de la verge. Cette technique comprend une mobilisation importante des muscles du plancher pelvien (diaphragme urogénital et levator ani) et du périoste des branches ischiopubiennes qui sont détachés de leurs insertions osseuses sur l'anneau interne du pelvis et rapprochés sur la ligne médiane sans tension pour essayer de recréer un sphincter plus proche de la normale. Dans le même temps, les corps caverneux et leur pédicule sont rapprochés de la ligne médiane, donnant un aspect de verge moins courte. Cette technique permet d'obtenir une fermeture sans tension en l'absence d'ostéotomie. Contrairement aux techniques classiques de réparation, le méat urétral est amené à la jonction pénoscrotale en position hypospade qui nécessite une urétroplastie ultérieure.

Chirurgie de l'urètre épispade

La chirurgie de l'urètre épispade (Fig. 7) chez la fille consiste à séparer la gouttière urétrale des tissus avoisinants : région rétropubienne en avant, et vagin en arrière. La gouttière est alors tubulisée et les muscles périnéaux sont suturés ensemble en avant et en arrière de l'urètre ainsi reconstruit.

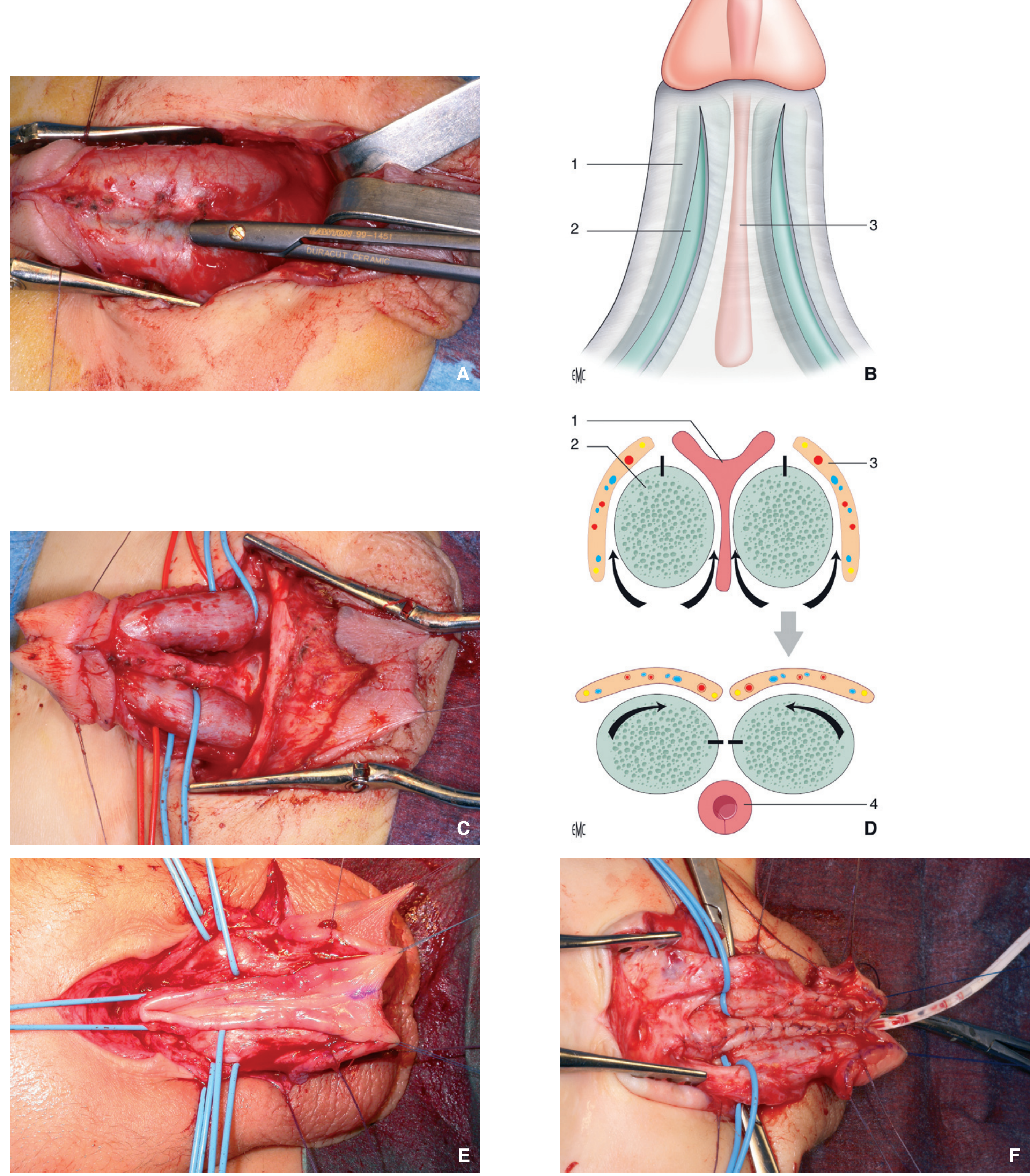


Figure 6. Correction de verge épispade selon la technique de Cantwell-Ransley.
A. Approche ventrale des corps caverneux avec ouverture longitudinale du fascia de Buck.
B. Schématisation de l'approche ventrale. 1. Fascia de Buck ; 2. corps caverneux ; 3. méso de la gouttière urétrale.
C. Dissection médiale et latérale des corps caverneux, permettant d'isoler les tissus se rendant vers la gouttière urétrale en dedans et les pédicules vasculonerveux se rendant vers le gland en dehors.
D. Schématisation de la dissection médiale. 1. Gouttière urétrale ; 2. corps caverneux ; 3. pédicule vasculonerveux ; 4. gouttière urétrale tubulisée.
E. Vue supérieure de la verge montrant la séparation des corps caverneux, des pédicules vasculonerveux et de la gouttière urétrale.
F. Tubulisation de la gouttière urétrale.

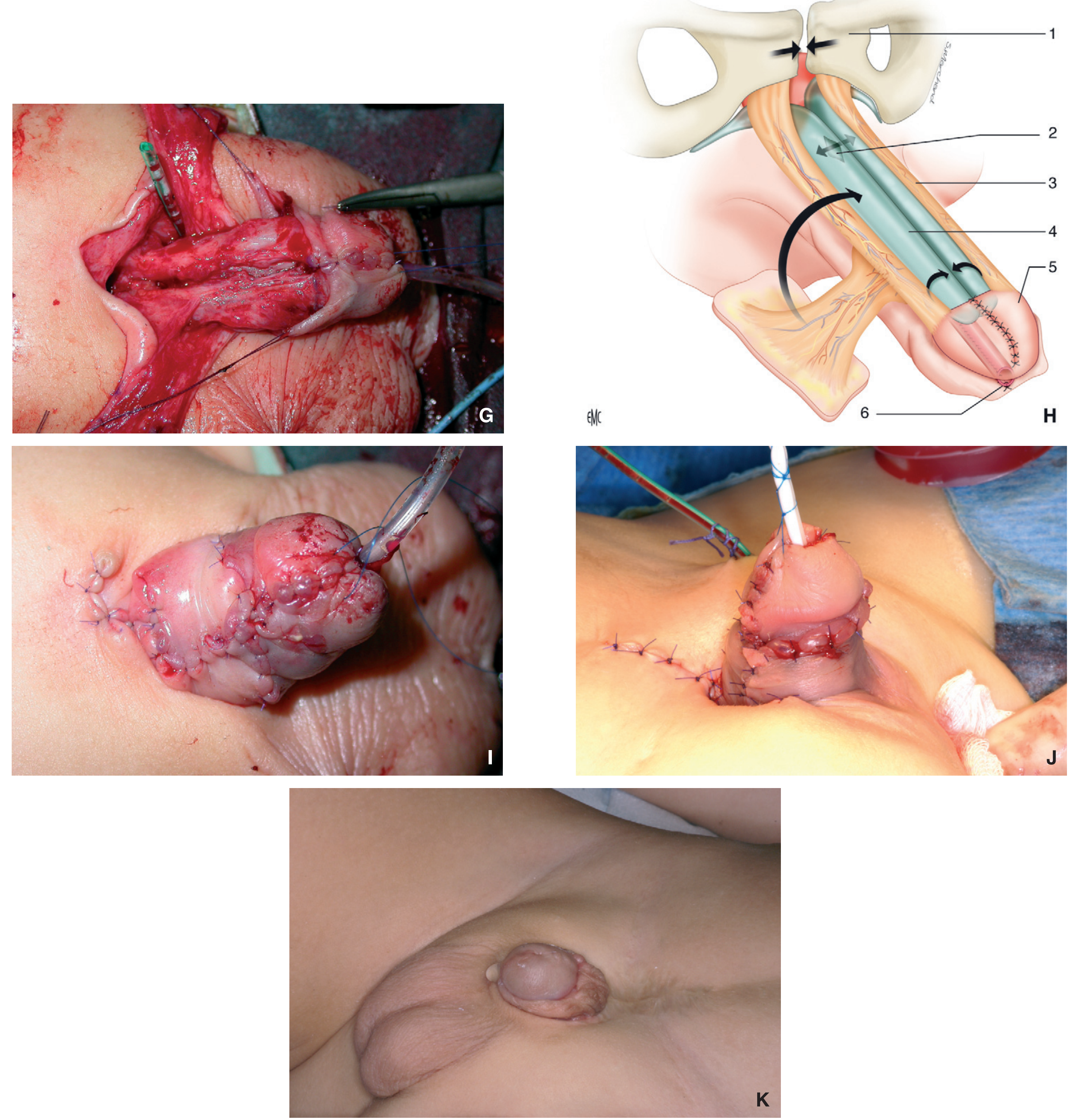


Figure 6. (suite) Correction de verge épispade selon la technique de Cantwell-Ransley.
G. Dérotation des corps caverneux et reconstruction de la face dorsale du gland.
H. Schématisation de la dérotation des corps caverneux. 1. Hémipubis ; 2. cavernocavernostomie ; 3. pédicule vasculonerveux ; 4. corps caverneux ; 5. gland ; 6. gouttière urétrale tubulisée.
I, J. Aspect de la verge après intervention.
K. Aspect tardif de l'intervention de Cantwell-Ransley.

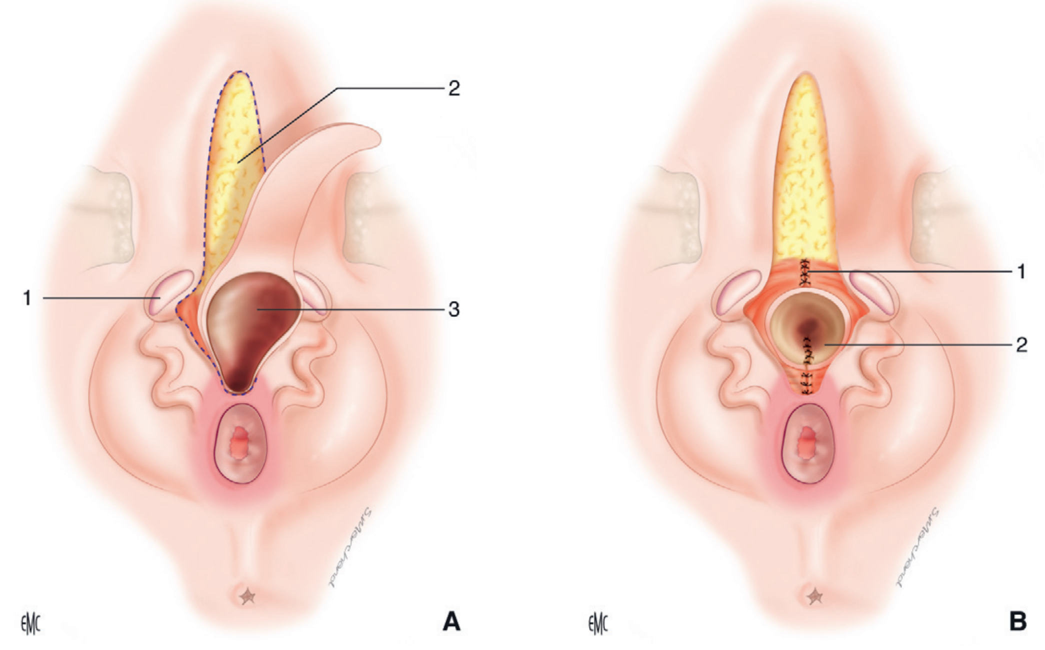


Figure 7. Chirurgie de l'épispade féminin.
A. Dissection de la gouttière urétrale et séparation de celle-ci du versant interne des deux hémiclitoris, et de la lèvre antérieure du vagin. 1. Hémiclitoris ; 2. graisse interpubienne ; 3. gouttière urétrale.
B. Tubulisation de la gouttière urétrale et rapprochement médian des muscles du plancher périnéal en avant et en arrière de l'urètre reconstruit. 1. Muscles périnéaux ; 2. urètre reconstitué.

Chirurgie de la continence (Fig. 8)

C'est le temps le plus difficile de cette chirurgie dont le but serait de rendre l'enfant continent entre deux mictions. La chirurgie, quel que soit le procédé utilisé, ne peut au mieux qu'obtenir la sécheresse entre deux vidanges, mais ne permet pas de restaurer la dynamique complexe des sphincters urinaires.

En effet, la continence met en jeu des mécanismes neuromusculaires complexes impliquant la vessie, le col vésical, la filière cervico-urétrale et les muscles périnéaux et abdominaux. L'enfant exstrophique n'a ni miction, ni continence. Il peut vidanger son réservoir vésical soit en accroissant de façon tout à fait non physiologique les pressions endovésicales (manœuvre de Crédé), soit en utilisant le sondage intermittent par l'urètre mais le plus souvent par un conduit appendiculaire de Mitrofanoff. Les procédés chirurgicaux visant à accroître les résistances cervico-urétrales consistent soit à allonger le conduit urétral, soit à rétrécir le col vésical, soit à anguler ce conduit par des manœuvres de suspension. Il est très difficile de trouver un équilibre satisfaisant entre le moteur détrusorien qui assure la vidange vésicale et les résistances cervico-urétrales qui devraient permettre à l'enfant d'être sec entre deux vidanges vésicales. Dans la vaste majorité des cas, la chirurgie des résistances cervico-urétrales créé un obstacle sous-vésical statique que le patient gère en imposant des hyperpressions endovésicales non physiologiques ou en se sondant. C'est certainement cette dernière solution qui est la plus logique pour préserver le haut appareil urinaire et la vessie en évitant des mictions « obstructives » à hautes pressions, et en assurant des vidanges vésicales complètes. Ces constatations nous ont poussés à quasiment toujours associer une dérivation continente de Mitrofanoff à la chirurgie du col. La vessie de l'exstrophie est essentiellement et intrinsèquement anormale et on ne peut lui demander de se comporter comme une vessie normale avec ses deux rôles essentiels : le rôle de réservoir et le rôle de vidange. Philip Ransley a répété dans une assemblée d'experts : « Citez-moi un seul exemple de patient exstrophique qui ait retrouvé les fonctions physiologiques de stockage et de vidange après chirurgie de reconstruction. » Aucune main ne s'est levée dans l'audience malgré la multitude de publications optimistes dans ce domaine.



La technique princeps de Young-Dees-Leadbetter [31–33] consiste en la découpe, dans la région trigonale, de la vessie de deux triangles verticaux de 2 à 3 cm de hauteur àpointe inférieure encadrant une bandelette muqueuse de 8 à 10 mm delarge qui sera tubulisée. Les deux triangles seront alors croisés dessus en paletot pour accroître l'épaisseur du montage. Cette manœuvre oblige le plus souvent au déplacement des uretères vers le haut pour libérer la région trigonale. Cette technique a été tout particulièrement promue par Robert Jeffs à Baltimore et son successeur John Gearhart [34]. Jeffs suspendait le néocol à la paroi pelvienne antérieure, lui imprimant ainsi une angulation supplémentaire. Le même Philip Ransley avait dit un jour que si on devait créer un modèle expérimental de vessie neurologique, on ne s'y prendrait pas autrement. De multiples variantes ont été par la suite décrites, mais aucune ne permet de retrouver la dynamique de la région cervicosphinctérienne [35–38].

Faute d'alternatives satisfaisantes, ces techniques restent pratiquées. La complexité de la vidange vésicale qui en résulte impose que l'enfant ait un certain âge (4 ou 5 ans minimum) pour pouvoir collaborer avec l'équipe soignante, surtout si l'on croit que des vidanges transurétrales satisfaisantes sont possibles.

Réfection des organes génitaux externes et de la paroi abdominale

Mont de Vénus et ombilic (Fig. 9)

Au fil de la croissance, l'espace interpubien se reconstitue, ce qui n'a pas de conséquences orthopédiques à long terme décrites.



La région génitale et tout particulièrement le mont de Vénus chez la fille sont souvent marqués par une dépression irrégulière médiane limitée sur les côtés par le relief de chaque hémi-pubis et surmontée par un triangle glabre à sommet ombilical. Il y a une assez forte demande à l'adolescence pour améliorer l'aspect esthétique de la région sous-ombilicale et recréer un ombilic, souvent supprimé dans les techniques de fermeture anciennes. Là encore, de multitudes de techniques ont été décrites [39, 40].

Introïtus vaginal

Le vagin de la fille exstrophique est très horizontalisé et son ouverture souvent étroite et très antérieure. Cela n'empêche pas les rapports. Une épisiotomie prudente est parfois nécessaire [41, 42], pas trop large en raison du prolapsus utérin souvent associé.

Prolapsus utérin

Le prolapsus utérin est retrouvé chez 15 % à 20 % des filles exstrophiques (Fig. 10C) et peut être très invalidant avec gêne en position assise, saignements, douleurs notamment lors des

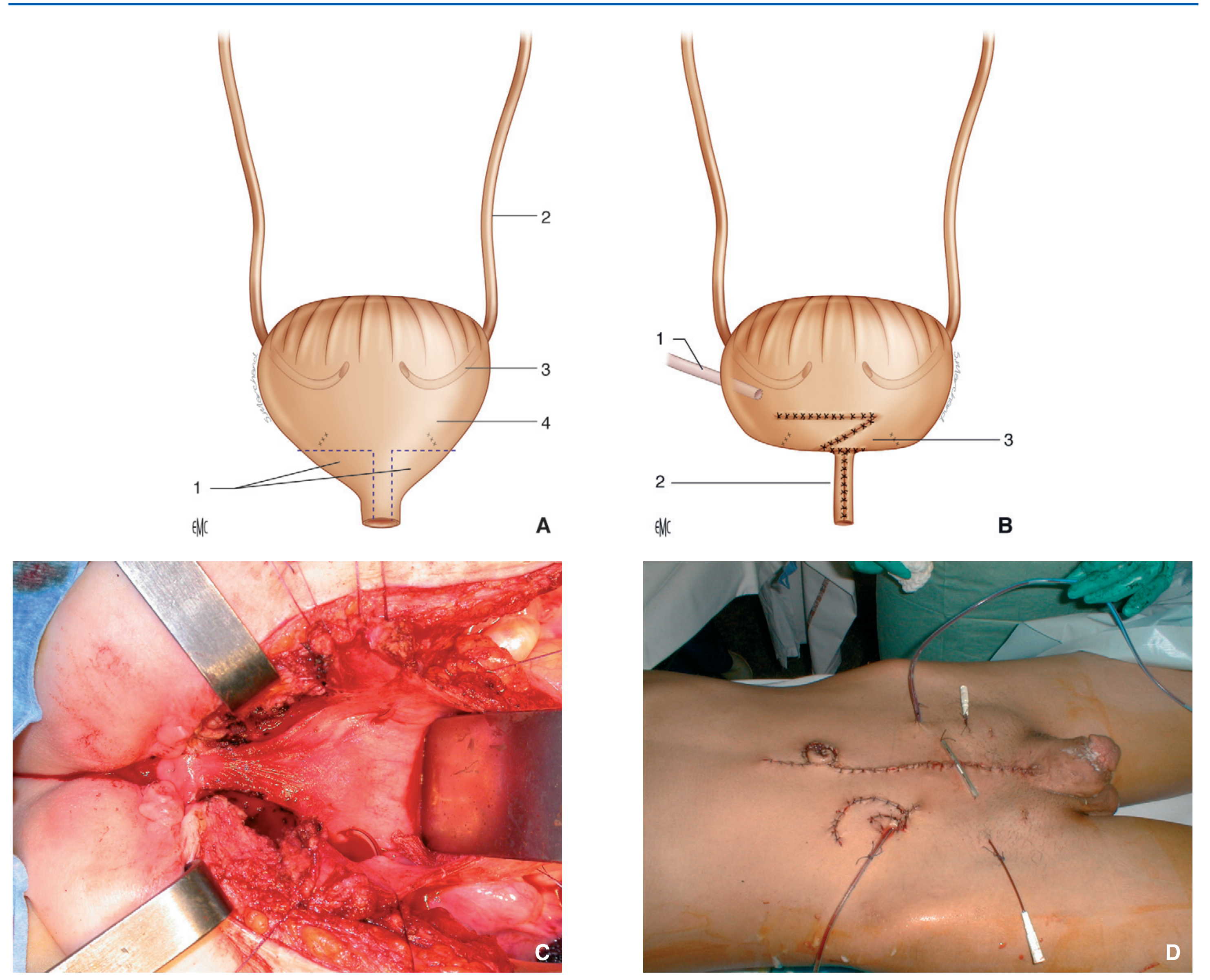


Figure 8. Cervicocystoplastie : technique de Young-Dees et ses variantes.
A. Isolement de deux triangles vésicaux musculomuqueux qui entourent une bandelette longitudinale qui sera ultérieurement tubulisée pour accroître les résistances cervico-urétrales. Réimplantation des urètres selon la technique de Jeffs (en hameçon). 1. Lambeaux vésicaux ; 2. urètre ; 3. urètre réimplanté en hameçon ; 4. vessie.
B. Les deux triangles sont intégrés dans le réservoir vésical. 1. Conduit de Mitrofanoff ; 2. tubulisation de la bandelette longitudinale centrale ; 3. intégration de deux triangles vésicaux dans le réservoir vésical.
C. La région urétrotrigonale va faire l'objet de la plastie de Young-Dees.
D. Aspect de l'abdomen en fin d'intervention de Young-Dees avec la stomie « VQZ » de Mitrofanoff.

rapports [17, 43, 44]. Les techniques de correction du prolapsus sont souvent décevantes avec des récidives fréquentes. Elles reposent essentiellement sur la promontofixation de l'utérus [45, 46] et se terminent régulièrement par des hystérectomies une fois le souhait de grossesses passé. Le prolapsus n'est pas une contre-indication à la grossesse, mais la rend incontestablement plus compliquée. La césarienne est de toute façon recommandée dans l'exstrophie [47, 48].

Verge de l'exstrophie

La verge de l'exstrophie est un des handicaps majeurs dont souffrent ces patients. Sa brièveté, sa largeur à la base et son aspect cicatriciel sont les principaux griefs dont se plaignent les patients [49, 50]. Les érections sont le plus souvent respectées, mais la verge trop courte pour permettre des pénétrations satisfaisantes. La souffrance de certains patients pousse parfois à l'indication de phalloplastie [51–53] en conservant la verge native comme organe sensoriel cependant très altéré par les chirurgies antérieures.

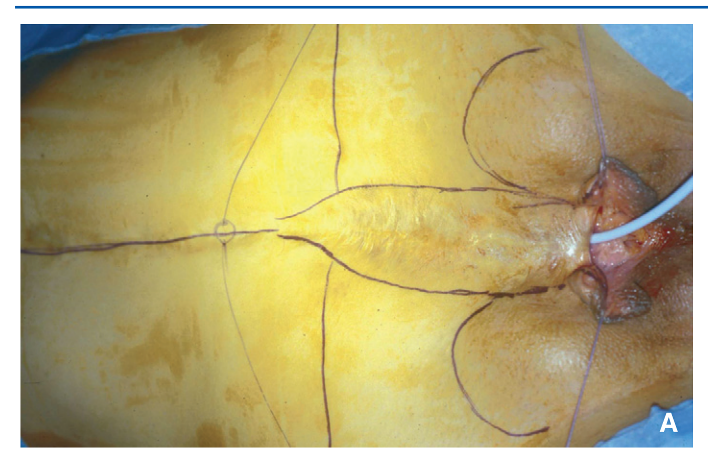
Absence d'ombilic

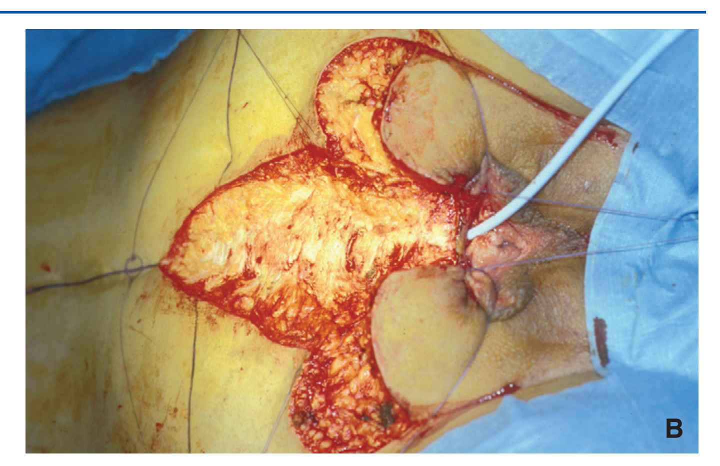
L'absence d'ombilic est commune dans l'exstrophie, particulièrement avec les techniques anciennes de reconstruction qui ne cherchaient pas à conserver l'ombilic natif. Il existe de multiples techniques d'ombilicoplastie, mais celle que nous retenons actuellement est celle conceptualisée par Philip Ransley qui apporte des résultats esthétiques satisfaisants.

Alternatives thérapeutiques

Reconstruction en un temps

La reconstruction en un temps consiste à fermer la plaque vésicale, et à reconstruire le col et la verge en un seul temps (*complete primary repair exstrophy*) [54–56]. Cette option est retenue par certaines équipes qui rapportent des résultats comparables et peut-être meilleurs, alors que d'autres, dont la nôtre, y voient un risque accru, en particulier pour la verge, en période néonatale [57–59]. L'avantage de cette chirurgie en un temps et d'éviter une





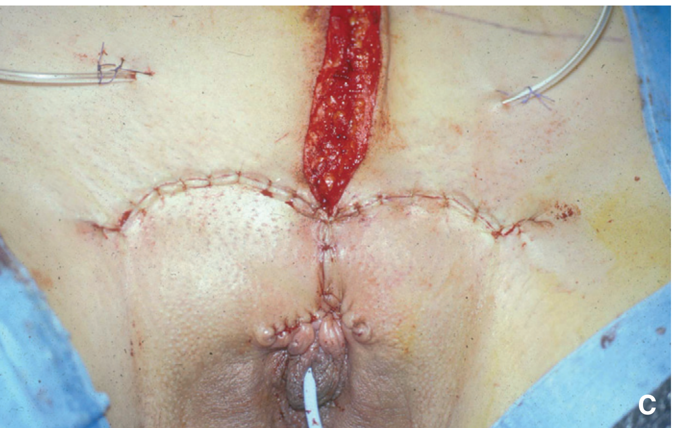


Figure 9. Réfection des organes génitaux externes chez la fille à la puberté (A à C).

dissection difficile de la région rétropubienne lors de la cervicocystoplastie réalisée classiquement vers l'âge de 4-5 ans. En revanche, cette technique a toute sa place chez l'enfant plus grand, soit lors d'une reprise chirurgicale, soit lors d'une chirurgie première.

Dérivation continentes et incontinentes

Les dérivations continentes et incontinentes ont toutes leur place dans cette chirurgie. Nous associons quasi systématiquement une dérivation continente de Mitrofanoff [60] lors de la cervico-cystoplastie pour permettre les sondages intermittents, réguliers, complets et à basses pressions et donc pour éviter les « mictions obstructives » transurétrales potentiellement dangereuses pour le haut appareil urinaire. Les dérivations non continentes de type Bricker [61] représentent l'ultime option lorsque toutes les autres ont été explorées et n'ont pas apporté satisfaction.

Agrandissements de vessie

Les agrandissements de vessie sont assez souvent nécessaires lorsque le réservoir vésical reste petit et ne se développe pas, ce qui se produit chez près de 30 % de nos patients [62]. Le développement de la vessie après sa fermeture est très aléatoire, certaines vessies se développeront alors que d'autres resteront petites. La vessie exstrophique est intrinsèquement anormale.

Dérivations vers le tube digestif

Les dérivations vers le tube digestif sont représentées par les urétérosigmoïdostomies de Coffey [63] ou les vessies rectales de type poche de Mayence (« Mainz Pouch II ») [64, 65]. C'est certainement une option chirurgicale à considérer, en particulier dans les pays en voie de développement. Ce type de montage a plusieurs inconvénients sérieux [66–68] :

- le risque de cancer de type adénocarcinome digestif à point de départ situé vers l'anastomose urétéro-intestinale (le mélange urine-fèces libérant un certain nombre de molécules potentiellement cancérogènes) ;
- le risque d'infections urinaires ascendantes qui peuvent sérieusement endommager les reins ;
- les fuites urinaires et fécales transanales ;
- enfin le retentissement psychologique souvent important de ce type de montage.

Différentes types d'ostéotomie pelvienne (Fig. 3D, 4)

L'ostéotomie postérieure qui réalise une ouverture verticale postérieure des deux os iliaques permet l'insertion de broches de l'arrière vers l'avant et la pose d'un fixateur externe en période néonatale [69, 70]. C'est sans doute la seule façon de positionner des broches de façon solide chez le nouveau-né. La voie antérieure est beaucoup plus aléatoire, les tables osseuses étant beaucoup plus fines et les broches étant très difficiles à placer de façon solide. L'inconvénient de l'ostéotomie postérieure est de mal reconstituer la concavité pelvienne et de réduire l'espace viscéral du bassin. C'est l'effet *press-book* de ce type d'ostéotomie. Il existe d'autres types d'ostéotomie [71–76], en particulier au niveau des branches pubiennes [72, 74], qui sont, pour certains, plus efficaces pour reconstituer l'enceinte pelvienne, mais qui posent plus de problèmes pour immobiliser le bassin, l'insertion de broches et la pose d'un fixateur externe étant délicates par voie antérieure. L'ostéotomie oblique antérieure, proche de l'ostéotomie de Salter [77–79] permet une bien meilleure mobilité des deux hémi-bassins et un rapprochement satisfaisant des deux hémi-pubis. La pose d'un fixateur par voie antérieure est plus facile chez l'enfant plus grand, au-delà de 6-8 mois de vie. Chez le nouveau-né de quelques heures de vie, l'ostéotomie pelvienne n'est pas indispensable et le rapprochement des deux hémi-pubis est assez facile grâce à l'élasticité des tissus osseux [24]. Cependant, le reécartement des deux hémi-bassins est plus rapide qu'après ostéotomie avec fixateur externe. Le problème de la fermeture de l'exstrophie sans ostéotomie est l'immobilisation du bassin pour réduire les tensions de fermeture. La traction au zénith dite « de Bryant » [80–82] rend les soins infirmiers postopératoires beaucoup plus compliqués que le fixateur externe, l'accès à la région pubienne étant plus restreint [83]. Le maintien de l'enfant dans cette position pendant plusieurs semaines est parfois difficile. Si une ostéotomie pelvienne est réalisée, l'immobilisation par le fixateur externe est

maintenue entre 30 et 45 jours. Les soins infirmiers postopératoires quotidiens sont essentiels pour faciliter la cicatrisation et demandent une formation propre.

■ Résultats et complications (Fig. 10)

L'évaluation des résultats portent à la fois sur la sécheresse urinaire entre deux vidanges vésicales, sur l'aspect esthétique des organes génitaux externes, sur les capacités à l'âge adulte à conduire une vie sexuelle satisfaisante et à procréer. La revue de la littérature montre combien ces évaluations sont variables d'une équipe à une autre [25, 62, 84]. La plupart de ces patients vont connaître une évolution de leur statut urogénital au fil du temps, vers le mieux pour certains, vers la détérioration pour une majorité.

Continence urinaire

L'évaluation de la sécheresse peut se compter en heures ou minutes entre deux vidanges et en nombre de couches ou de protections utilisées chaque jour. La sécheresse est dépendante de quatre facteurs :

- la capacité vésicale qui devrait augmenter après accroissement des résistances cervico-urétrales ;
- le niveau des résistances cervico-urétrales ;
- les pressions endovésicales ;
- la qualité des vidanges vésicales et en particulier leur caractère complet ou non.

Dans notre série lyonnaise [62] de 105 reconstructions du col vésical dans le contexte du CEE (80 exstrophies vésicales, 25 épispadias) avec un suivi moyen de 11 ans, nous avons noté des résultats globaux satisfaisants sur la continence chez 46 % des filles et 40 % des garçons présentant une exstrophie ; 75 % des filles et 47 % des garçons présentant un épispade. Les infections urinaires représentent la complication la plus fréquente, retrouvée dans notre série chez 65 % des patients exstrophiques et 48 % des épispades. Les lithiases représentent 24 % des exstrophies et les dilatations du haut-appareil urinaire et 26 % et 20 % des épispades. Les ruptures de vessie, même non agrandies, représentent 16 % des exstrophies. Elles sont très rares dans l'épispade. Un cas d'adénocarcinome vésical a été retrouvé parmi les patients exstrophiques. Les autres séries publiées rapportent des taux de complications très similaires. Une publication antérieure de 10 ans, étudiant un grand nombre de ces mêmes patients montraient des résultats meilleurs (filles : 77 % ; garçons : 63 %). Ces résultats montrent une détérioration significative de la continence au fil des années, témoin du caractère délétère des mictions « obstructives ». Cette détérioration a été rapportée par d'autres auteurs, en particulier par Woodhouse [85] qui, sur 13 patients ayant eu des résultats initiaux satisfaisants sur la sécheresse, notait huit détériorations. Les autres séries [24, 86, 87] rapportées dans la littérature utilisent des critères d'évaluation variables et parfois flous avec des taux de continence sociale variant entre 60 % et 80 % avec des suivis de durées très différentes.

Sexualité et fertilité

Chez l'homme

Les fonctions testiculaires sont normales si le jeune homme n'a pas présenté des épisodes récurrents d'orchiépididymite fréquents dans le CEE [49] à cause d'un reflux d'urine dans la voie génitale qui est courant. La récidive de ces orchiépididymites peut



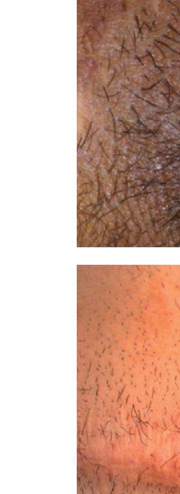








Figure 10. Complications.
A. Déhiscence de la paroi abdominale et vésicale après premier temps de fermeture.
B. Nécrose du gland après reconstruction de verge.
C. Prolapsus utérin.
D. Urétrocèle après réparation d'épispade.

conduire à des ligatures du canal déférent. Certains ont essayé l'injection de substances biocompatibles au niveau du veru montanum pour arrêter ce reflux. Les éjaculations sont souvent molles, baveuses ou rétrogrades. Le retentissement de l'aspect court et large de la verge sur la sexualité est certain, justifiant une prise en charge psychologique adaptée. La fertilité est sûrement diminuée du fait des anomalies anatomiques et des conséquences des infections mentionnées ci-dessus. Cependant, les paternités ne sont pas rares [49, 50].

Chez la femme

La fertilité est préservée [17, 43, 48]. L'orientation horizontale du vagin, la position basse de l'utérus et une ouverture vaginale parfois étroite et antérieure peuvent conduire à des avis gynécologiques et une adaptation particulière lors des rapports. Le prolapsus utérin représente une complication fréquente retrouvée chez environ 15 % des femmes et dont les conséquences ont été mentionnées plus haut. Les accouchements se font essentiellement par césarienne [47, 88].

Complications

Les complications chirurgicales sont très fréquentes et sont essentiellement dues à la dysfonction vésicale et à la mauvaise qualité de la vidange vésicale.

Lâchage de la fermeture vésicale

Le lâchage de la fermeture vésicale (Fig. 9A) est une complication grave due soit à des sutures sous tension, soit à l'infection de paroi, soit aux deux. Cette complication grève probablement les résultats ultérieurs concernant le comportement du réservoir vésical [84, 89]. Cela montre l'importance du traitement très actif de la douleur postopératoire, du fixateur externe qui immobilise de façon efficace le bassin et des soins infirmiers quotidiens. La petite dépression sus-pubienne, souvent vue après fermeture de la vessie, permet l'accumulation d'urines qui doivent être aspirées par une petite sonde d'aspiration pour réduire le risque de désunion de la partie inférieure de la cicatrice.

Nécrose partielle ou complète

La nécrose partielle ou complète [58, 59] de la verge est heureusement exceptionnelle. Elle a pu être décrite, en particulier la nécrose d'un hémi-gland dans la technique de Mitchell [90] dans celle de Kelly, ou plus rarement dans la technique classique [91].

Écoulement des urines

L'écoulement des urines est anormal du fait du caractère obstructif des vidanges vésicales conduisant à des résidus post-mictionnels responsables des trois complications suivantes très fréquentes [24, 62, 92, 93]. Les infections urinaires sont retrouvées chez plus de 60 % des patients, les lithiases dans 15 % des cas et les perforations vésicales secondaires au régime pressionnel trop élevé chez 15 % des patients n'utilisant pas le sondage intermittent. Cette dernière complication peut se rencontrer aussi bien pour les vessies agrandies que pour les vessies natives [92–94].

Complications orthopédiques

Les complications orthopédiques sont rares. Le réécartement progressif des deux hémi-pubis est habituel au fil de la croissance. Cela n'est pas une complication à proprement parler, car l'intérêt de l'ostéotomie pelvienne est essentiellement de faciliter la première étape du traitement en réduisant les tractions pariétales durant la phase de cicatrisation de la vessie et de la paroi [95].

Les infections des broches sont classiques, compte tenu de la durée de l'immobilisation pelvienne par le fixateur externe. Les soins infirmiers sont essentiels et nettement facilités par le fixateur externe. En effet, la traction au zénith de Bryant réduit l'accès à la plaie, rendant la propreté de la région pubienne plus délicate à maintenir.

Le conflit entre la peau abdominale et le fixateur externe est fréquent, car ces enfants prennent vite du poids. Des révisions du positionnement des broches et des barres du fixateur dans la période postopératoire, sont communes.

Le déséquilibre du bassin est une complication exceptionnelle, mais ennuyeuse, car elle affecte la statique vertébrale et peut aussi avoir des conséquences sur la marche.

La position des pieds à 10h10 est améliorée par l'ostéotomie. De toute façon, les axes osseux des membres inférieurs se rééquilibrent au fil de la croissance, permettant de retrouver le parallélisme des pieds.

Risque oncologique

Le risque oncologique est réel, autour de 1 % [96, 97], compte tenu de la présence d'ilots de muqueuse digestive au sein de la paroi vésicale qui peuvent développer des adénocarcinomes. Ce risque est également augmenté lors des agrandissements intestinaux de la vessie [98].

Retentissement psychologique

Le retentissement psychologique de ces malformations est considérable [50, 99, 100] du fait du « parcours du combattant » que traversent ces patients et leurs familles et du fait des résultats pour le moins approximatifs aussi bien sur le plan urologique que génitosexuel. Cela a poussé nombre d'équipes à proposer l'interruption médicale de grossesse lorsqu'un diagnostic échographique prénatal est fait, en particulier chez le fœtus garçon pour qui le pronostic est particulièrement lourd. Pour les enfants qui connaissent le jour, un accompagnement psychologique et par les équipes médicochirurgicales et paramédicales est essentiel.

■ Conclusion

Des trois étapes thérapeutiques essentielles constituant la reconstruction du bas appareil urogénital, la dernière dont le but est de restaurer les fonctions vésicales–fonction de réservoir d'urines et fonction de vidange vésicale–reste la plus complexe. La chirurgie est incapable de restaurer la « continence » qui implique des mécanismes neuromusculaires complexes et actifs et peut simplement chercher à obtenir la « sécheresse sociale » en créant des résistances sous-vésicales passives associées à un système de vidange vésicale reposant sur les sondages intermittents. Les tentatives de mictions « obstructives » longtemps proposées s'accompagnent d'un nombre significatif de complications qui ont été décrites. Malgré les solutions thérapeutiques substitutives couramment proposées, les complications restent communes avec inévitablement un retentissement psychique lourd, en particulier chez l'adolescent dont l'entrée dans la vie sexuelle adulte reste un obstacle douloureux.

La lourdeur de la prise en charge du CEE rend très souhaitable l'identification de deux ou trois centres d'urologie pédiatrique spécialisés en France, à l'image de ce qui s'est passé en Grande-Bretagne qui, pour une population équivalente, a défini un centre à Manchester et un autre à Londres. L'accompagnement de ces patients tout au long de leur vie est essentiel et montre, une fois encore, le rôle crucial de la médecine et de la chirurgie « transitionnelle » qui permet l'articulation entre la pédiatrie et le monde adulte. Plusieurs pays ont créé des associations pour aider ces patients et leurs familles. En France, il s'agit de l'APEX Accompagnement du patient exstrophique).

■ Références

[1] Mouriquand P. Congenital Disorders of the bladder and urethra. In: Whitfield HN, Hendry WF, Kirby RS, Duckett JW, editors. *Textbook of genitourinary surgery*. London: Blackwell Science; 1998. p. 205–44.

[2] David G, Haegel P. La délimitation. In: Embryologie. Paris: Masson; 1971, p. 46–53.

[3] Baskin LS, Hayward SW, Young P, Cunha GR. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal bladder development. *J Urol* 1996;**156**:1820–7.

[4] Park J. Normal and anomalous development of the urogenital system. In: Walsh PC, Darracott E, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1737–64.

[5] Kulkarni B, Chaudhari N. Embryogenesis of bladder exstrophy: A new hypothesis. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2008;**13**:57–60.
[6] Boyadjiev SA, Dodson JL, Radford CL, Ashrafi GH, Beaty TH, Mathews RI, et al. Clinical and molecular characterization of the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of 232 families. *BJU Int* 2004;**94**:1337–43.
[7] Allen L, Rodjani A, Kelly J, Inoue M, Hutson JM. Female epispadias: are we missing the diagnosis ? *BJU Int* 2004;**94**:613–5.
[8] Gambhir L, Holler T, Muller M, Schott G, Vogt H, Detlefsen B, et al. Epidemiological survey of 214 families with bladder exstrophy-epispadias complex. *J Urol* 2008;**179**:1539–43.
[9] Ludwig M, Ruschendorf F, Saar K, Hubner N, Siekmann L, Boyadjiev SA, et al. Genome-wide linkage scan for bladder exstrophy-epispadias complex. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;**85**:174–8.
[10] Wood HM, Babineau D, Gearhart JP. In vitro fertilization and the cloacal/bladder exstrophy-epispadias complex: A continuing association. *J Pediatr Urol* 2007;**3**:305–10.
[11] Reutter H, Shapiro E, Gruen JR. Seven new cases of familial isolated bladder exstrophy and epispadias complex (BEEC) and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2003;**120A**:215–21.
[12] Bolduc S, Capolicchio G, Upadhyay J, Bagli DJ, Khoury AE, McLorie GA. The fate of the upper urinary tract in exstrophy. *J Urol* 2002;**168**:2579–82 (discussion 82).
[13] Zeidan S, El-Ghoneimi A. Exstrophy-epispadias complex associated with complete urethral duplication: preoperative diagnosis is a must. *Urology* 2009;**74**:1228–9.
[14] Nepple KG, Cooper CS, Austin JC. Rare variant of bladder exstrophy associated with urethral, bladder, and colonic duplication. *Urology* 2009;**73**:928e1–3.
[15] Pippi Salle JL, Sibai H, Jacobson AI, Fehri M, Brzezinski A, Homsy YL. Bladder exstrophy associated with complete urethral duplication: a rare malformation with excellent prognosis. *J Urol* 2001;**165**(6 Pt2):2434–7.
[16] Westenfelder M. Diphallus and bladder exstrophy: a case report. *Monogr Paediatr* 1981;**12**:50–4.
[17] Mathews RI, Gan M, Gearhart JP. Urogynaecological and obstetric issues in women with the exstrophy-epispadias complex. *BJU Int* 2003;**91**:845–9.
[18] Husmann DA, McLorie GA, Churchill BM, Ein SH. Inguinal pathology and its association with classical bladder exstrophy. *J Pediatr Surg* 1990;**25**:332–4.
[19] Stringer MD, Duffy PG, Ransley PG. Inguinal hernias associated with bladder exstrophy. *Br J Urol* 1994;**73**:308–9.
[20] Turner Jr WR, Ransley PG, Bloom DA, Williams DI. Variants of the exstrophic complex. *Urol Clin North Am* 1980;**7**:493–501.
[21] Cromie WJ, Lee K, Houde K, Holmes L. Implications of prenatal ultrasound screening in the incidence of major genitourinary malformations. *J Urol* 2001;**165**:1677–80.
[22] Tong SY, Lee JE, Kim SR, Lee SK. Umbilical cord cyst: a prenatal clue to bladder exstrophy. *Prenat Diagn* 2007;**27**:1177–9.
[23] Wilcox DT, Chitty LS. Non-visualisations of the fetal bladder: aetiology and management. *Prenat Diagn* 2001;**21**:977–83.
[24] Hernandez DJ, Purves T, Gearhart JP. Complications of surgical reconstruction of the exstrophy-epispadias complex. *J Pediatr Urol* 2008;**4**:460–6.
[25] Baird AD, Nelson CP, Gearhart JP. Modern staged repair of bladder exstrophy: A contemporary series. *J Pediatr Urol* 2007;**3**:311–5.
[26] Cantwell FV. I. Operative treatment of epispadias by transplantation of the urethra. *Ann Surg* 1895;**22**:689–94.
[27] Diamond DA, Ransley PG. Improved glanuloplasty in epispadias repair: technical aspects. *J Urol* 1994;**152**:1243–5.
[28] Gearhart JP, Leonard MP, Burgers JK, Jeffs RD. The Cantwell-Ransley technique for repair of epispadias. *J Urol* 1992;**148**:851–4.
[29] Mitchell M. Surgery illustrated–surgical atlas: penile disassembly. *BJU Int* 2010;**106**:136–49.
[30] Kelly JH. Vesical exstrophy: repair using radical mobilisation of soft tissue. *Pediatr Surg Int* 1995;**10**:298–304.
[31] Dees JE. Congenital epispadias with incontinence. *J Urol* 1949;**62**:513–22.
[32] Leadbetter Jr GW. Surgical correction of total urinary incontinence. *J Urol* 1964;**91**:261–6.
[33] Young H. An operation for the cure of incontinence of urine. *Surg Gynecol Obstet* 1919;**82**:84–90.
[34] Purves T, Novak T, King J, Gearhart JP. Modified Young-Dees-Leadbetter bladder neck reconstruction after exstrophy repair. *J Urol* 2009;**182**(4 Suppl):1813–7.
[35] Burki T, Hamid R, Ransley PG, Mushtaq I, Duffy PG. Injectable polydimethylsiloxane for treating incontinence in children with the exstrophy-epispadias complex: long-term results. *BJU Int* 2006;**98**:849–53.
[36] Guys JM, Fakhro A, Louis-Borrione C, Prost J, Hautier A. Endoscopic treatment of urinary incontinence: long-term evaluation of the results. *J Urol* 2001;**165**(6Pt2):2389–91.
[37] Halachmi S, Farhat W, Metcalfe P, Bagli DJ, McLorie GA, Khoury AE. Efficacy of polydimethylsiloxane injection to the bladder neck and leaking diverting stoma for urinary continence. *J Urol* 2004;**171**:1287–90.
[38] Burki T, Hamid R, Duffy P, Ransley P, Wilcox D, Mushtaq I. Long-term follow-up of patients after redo bladder neck reconstruction for bladder exstrophy complex. *J Urol* 2006;**176**:1138–41 (discussion 41-2).
[39] Cervellione RM, Kyriazis I, Dickson AP. Construction of a natural looking inverted umbilicus for bladder exstrophy. *J Urol* 2008;**180**(suppl4):1869–72 (discussion 72).
[40] Feyaerts A, Mure PY, Jules JA, Morel-Journel N, Mouriquand P. Umbilical reconstruction in patients with exstrophy: the kangaroo pouch technique. *J Urol* 2001;**165**(6Pt1):2026–7 (discussion 8).
[41] Woodhouse CR, Hinsch R. The anatomy and reconstruction of the adult female genitalia in classical exstrophy. *Br J Urol* 1997;**79**:618–22.
[42] Cervellione RM, Phillips T, Baradaran N, Asanuma H, Mathews RI, Gearhart JP. Vaginoplasty in the female exstrophy population: Outcomes and complications. *J Pediatr Urol* 2010;**6**:595–9.
[43] Catti M, Paccalin C, Rudigoz RC, Mouriquand P. Quality of life for adult women born with bladder and cloacal exstrophy: A long-term follow up. *J Pediatr Urol* 2006;**2**:16–22.
[44] Ebert AK, Falkert A, Germer U, Rosch WH. Biometry of the pubovisceral muscle and levator hiatus assessed by three-dimensional ultrasound in females with bladder exstrophy-epispadias complex after functional reconstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;**34**: 98–103.
[45] Rose CH, Rowe TF, Cox SM, Malinak LR. Uterine prolapse associated with bladder exstrophy: surgical management and subsequent pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2000;**9**:150–2.
[46] Muir TW, Aspera AM, Rackley RR, Walters MD. Recurrent pelvic organ prolapse in a woman with bladder exstrophy: a case report of surgical management and review of the literature. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004;**15**:436–8.
[47] Greenwell TJ, Venn SN, Creighton S, Leaver RB, Woodhouse CR. Pregnancy after lower urinary tract reconstruction for congenital abnormalities. *BJU Int* 2003;**92**:773–7.
[48] Grapin C, Audry G, Fritsch S, Brueziere J, Gruner M. Genital prognosis of girls with bladder exstrophy or epispadias. *Ann Urol (Paris)* 1991;**25**:125–30.
[49] Ebert AK, Bals-Pratsch M, Seifert B, Reutter H, Rosch WH. Genital and reproductive function in males after functional reconstruction of the exstrophy-epispadias complex–long-term results. *Urology* 2008;**72**:566–9 (discussion 9-70).
[50] Ebert AK, Schott G, Bals-Pratsch M, Seifert B, Rosch WH. Long-term follow-up of male patients after reconstruction of the bladder-exstrophy-epispadias complex: Psychosocial status, continence, renal and genital function. *J Pediatr Urol* 2010;**6**:6–10.
[51] Timsit MO, Mouriquand PE, Ruffion A, Bouillot A, Dembele D, Mejean A, et al. Use of forearm free-flap phalloplasty in bladder exstrophy adults. *BJU Int* 2009;**103**:1418–21.
[52] Lumen N, Monstrey S, Selvaggi G, Ceulemans P, De Cuypere G, Van Laecke E, et al. Phalloplasty: a valuable treatment for males with penile insufficiency. *Urology* 2008;**71**:272–6 (discussion 6-7).
[53] Barbosa LL, Ottoni SL, Sollerman da Costa M, Oliva de Souza P, Venerando da Silva PS, Delcelo R, et al. Histological evaluation of an alternative method of neophalloplasty based on two lower abdominal skin flaps and simultaneous buccal mucosa graft in the ventral surface of the neophallus (two-stage urethroplasty): experimental study in rabbits. *J Pediatr Urol* 2009;**5**:197–204.
[54] Shnorhavorian M, Grady RW, Andersen A, Joyner BD, Mitchell ME. Long-term followup of complete primary repair of exstrophy: the Seattle experience. *J Urol* 2008;**180**(suppl4):1615–9 (discussion 9-20).
[55] Grady RW, Mitchell ME. Complete primary repair of exstrophy. Surgical technique. *Urol Clin North Am* 2000;**27**:569–78 (xi).
[56] Mitchell ME. Bladder exstrophy repair: complete primary repair of exstrophy. *Urology* 2005;**65**:5–8.
[57] Kibar Y, Roth CC, Frimberger D, Kropp BP. Our initial experience with the technique of complete primary repair for bladder exstrophy. *J Pediatr Urol* 2009;**5**:186–9.
[58] Borer JG, Gargollo PC, Hendren WH, Diamond DA, Peters CA, Atala A, et al. Early outcome following complete primary repair of bladder exstrophy in the newborn. *J Urol* 2005;**174**(4Pt2):1674–8 (discussion 8-9).
[59] Gearhart JP, Baird AD. The failed complete repair of bladder exstrophy: insights and outcomes. *J Urol* 2005;**174**(4 Pt 2):1669–72 (discussion 72-3).
[60] Mitrofanoff P. Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder. *Chir Pediatr* 1980;**21**:297–305.
[61] Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 1950;**30**:1511–21.
[62] Mouriquand PD, Bubanj T, Feyaerts A, Jandric M, Timsit M, Mollard P, et al. Long-term results of bladder neck reconstruction for incontinence in children with classical bladder exstrophy or incontinent epispadias. *BJU Int* 2003;**92**:997–1001 (discussion 2).
[63] Coffey R. Submucous or physiological implantation of ureter into large intestine. *Urol Cutan Rev* 1919;**23**:435–46.
[64] Fisch M, Wammack R, Muller SC, Hohenfellner R. The Mainz pouch II (sigma rectum pouch). *J Urol* 1993;**149**:258–63.
[65] Pahernik S, Beetz R, Schede J, Stein R, Thuroff JW. Rectosigmoid pouch (Mainz Pouch II) in children. *J Urol* 2006;**175**:284–7.

[66] Gobet R, Weber D, Horst M, Yamamoto S, Fischer J. Long-term followup (37 to 69 years) in patients with bladder exstrophy treated with ureterosigmoidostomy: psychosocial and psychosexual outcomes. *J Urol* 2009;**182**(suppl4):1819–23.
[67] Gobet R, Weber D, Renzulli P, Kellenberger C. Long-term follow up (37-69 years) of patients with bladder exstrophy treated with ureterosigmoidostomy: uro-nephrological outcome. *J Pediatr Urol* 2009;**5**:190–6.
[68] Stein R, Fisch M, Black P, Hohenfellner R. Strategies for reconstruction after unsuccessful or unsatisfactory primary treatment of patients with bladder exstrophy or incontinent epispadias. *J Urol* 1999;**161**:1934–41.
[69] Aadalen RJ, O'Phelan EH, Chisholm TC, McParland Jr FA, Sweetser Jr TH. Exstrophy of the bladder: long-term results of bilateral posterior iliac osteotomies and two-stage anatomic repair. *Clin Orthop Relat Res* 1980;**151**:193–200.
[70] Horoszowski H, Israeli A, Heim M, Jonash P, Farine I. A new orthopedic fixation method in the treatment of bladder extrophy. *Clin Orthop Relat Res* 1982;**165**:200–3.
[71] Baird AD, Sponseller PD, Gearhart JP. The place of pelvic osteotomy in the modern era of bladder exstrophy reconstruction. *J Pediatr Urol* 2005;**1**:31–6.
[72] Frey P. Bilateral anterior pubic osteotomy in bladder exstrophy closure. *J Urol* 1996;**156**(2Pt2):812–5.
[73] Sponseller PD, Gearhart JP, Jeffs RD. Anterior innominate osteotomies for failure or late closure of bladder exstrophy. *J Urol* 1991;**146**:137–40.
[74] Frey P, Cohen SJ. Anterior pelvic osteotomy. A new operative technique facilitating primary bladder exstrophy closure. *Br J Urol* 1989;**64**:641–3.
[75] Gugenheim JJ, Gonzales Jr ET, Roth DR, Montagnino BA. Bilateral posterior pelvic resection osteotomies in patients with exstrophy of the bladder. *Clin Orthop Relat Res* 1999;**364**:70–5.
[76] Satsuma S, Kobayashi D, Yoshiya S, Kurosaka M. Comparison of posterior and anterior pelvic osteotomy for bladder exstrophy complex. *J Pediatr Orthop B* 2006;**15**:141–6.
[77] Ozcan C, Ulman I, Kara S, Avanoglu A, Kapubagli A, Gokdemir A. Clinical results with anterior diagonal iliac osteotomy in bladder exstrophy. *J Urol* 2000;**163**:1932–5.
[78] Jones D, Parkinson S, Hosalkar HS. Oblique pelvic osteotomy in the exstrophy/epispadias complex. *J Bone Joint Surg Br* 2006;**88**:799–806.
[79] McKenna PH, Khoury AE, McLorie GA, Churchill BM, Babyn PB, Wedge JH. Iliac osteotomy: a model to compare the options in bladder and cloacal exstrophy reconstruction. *J Urol* 1994;**151**:182–6 (discussion 6-7).
[80] Meldrum KK, Baird AD, Gearhart JP. Pelvic and extremity immobilization after bladder exstrophy closure: complications and impact on success. *Urology* 2003;**62**:1109–13.
[81] Nicholson JT, Foster RM, Heath RD. Bryant's traction ; a provocative cause of circulatory complications. *JAMA* 1955;**157**:415–8.
[82] Ferry AM, Edgar Jr MS. Modified bryant's traction. *J Bone Joint Surg Am* 1966;**48**:533–6.
[83] Shnorhavorian M, Song K, Zamilpa I, Wiater B, Mitchell MM, Grady RW. Spica casting compared to Bryant's traction after complete primary repair of exstrophy: safe and effective in a longitudinal cohort study. *J Urol* 2010;**184**:669–73.
[84] Gearhart JP, Ben-Chaim J, Sciortino C, Sponseller PD, Jeffs RD. The multiple reoperative bladder exstrophy closure: what affects the potential of the bladder ? *Urology* 1996;**47**:240–3.
[85] Woodhouse CR, North AC, Gearhart JP. Standing the test of time: long-term outcome of reconstruction of the exstrophy bladder. *World J Urol* 2006;**24**:244–9.
[86] Jarzebowski AC, McMullin ND, Grover SR, Southwell BR, Hutson JM. The Kelly technique of bladder exstrophy repair: continence, cosmesis and pelvic organ prolapse outcomes. *J Urol* 2009;**182**(suppl4):1802–6.
[87] Purves JT, Baird AD, Gearhart JP. The modern staged repair of bladder exstrophy in the female: a contemporary series. *J Pediatr Urol* 2008;**4**:150–3.
[88] Mantel A, Lemoine JP, Descargues G, Chanavaz I, Mitrofanoff P. Bladder exstrophy: gynecological and obstetrical characteristics with reference to three cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;**94**:296–300.
[89] Husmann DA, McLorie GA, Churchill BM. Closure of the exstrophic bladder: an evaluation of the factors leading to its success and its importance on urinary continence. *J Urol* 1989;**142**(2Pt2):522–4 (discussion 42-3).
[90] Hammouda HM. Results of complete penile disassembly for epispadias repair in 42 patients. *J Urol* 2003;**170**:1963–5 (discussion 5).
[91] Purves JT, Gearhart JP. Complications of radical soft-tissue mobilization procedure as a primary closure of exstrophy. *J Pediatr Urol* 2008;**4**: 65–9.
[92] Surer I, Ferrer FA, Baker LA, Gearhart JP. Continent urinary diversion and the exstrophy-epispadias complex. *J Urol* 2003;**169**:1102–5.
[93] Metcalfe PD, Rink RC. Bladder augmentation: complications in the pediatric population. *Curr Urol Rep* 2007;**8**:152–6.
[94] DeFoor W, Tackett L, Minevich E, Wacksman J, Sheldon C. Risk factors for spontaneous bladder perforation after augmentation cystoplasty. *Urology* 2003;**62**:737–41.
[95] Baker LA, Gearhart JP. The staged approach to bladder exstrophy closure and the role of osteotomies. *World J Urol* 1998;**16**:205–11.
[96] Paulhac P, Maisonnette F, Bourg S, Dumas JP, Colombeau P. Adenocarcinoma in the exstrophic bladder. *Urology* 1999;**54**:744.
[97] Rieder JM, Parsons JK, Gearhart JP, Schoenberg M. Primary squamous cell carcinoma in unreconstructed exstrophic bladder. *Urology* 2006;**67**:199.
[98] Husmann DA, Rathbun SR. Long-term follow up of enteric bladder augmentations: the risk for malignancy. *J Pediatr Urol* 2008;**4**:381–5 (discussion 6).
[99] Reiner WG, Gearhart JP. Anxiety disorders in children with epispadias-exstrophy. *Urology* 2006;**68**:172–4.
[100] Reiner WG, Gearhart JP, Kropp B. Suicide and suicidal ideation in classic exstrophy. *J Urol* 2008;**180**(suppl4):1661–3 (discussion 3-4).

P. Mouriquand, Professeur d'urologie pédiatrique, Fellow of the Royal College of Surgeons of England (FRCS) (Eng), Fellow of the European Association of Paediatric Urologists (FEAPU) (pierre.mouriquand@chu-lyon.fr).
Service d'urologie pédiatrique de l'Hôpital Mère-Enfants, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France.

I. Vidal, Chirurgien pédiatre.
Service de chirurgie pédiatrique de l'Hôpital des enfants, Hôpitaux universitaires de Genève, rue Willy-Donzé 6, 1211 Genève 14, Suisse.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Mouriquand P, Vidal I. Complexe exstrophie épispade (CEE). EMC Urologie 2012;5(1):1-18 [Article 18-208-A-10].



Diverticules et hernies de la vessie

B. Müller, M. Peyromaure

Le diverticule de la vessie correspond à une hernie de la muqueuse vésicale à travers les fibres musculaires du détrusor. Il est souvent la conséquence d'un obstacle sous-vésical, comme une hypertrophie prostatique, qui doit être systématiquement recherché. Sa paroi est dépourvue de musculeuse le privant de toute fonction contractile, et ce sont le diamètre et le siège d'implantation du collet qui vont expliquer la qualité de la vidange diverticulaire. Les diverticules sont habituellement asymptomatiques et l'abstention thérapeutique est alors la règle. L'échographie est un très bon examen pour surveiller le diverticule. Des complications apparaissent fréquemment et doivent faire poser une indication opératoire. Elles sont dominées par les infections, les calculs et les tumeurs, et sont directement liées à la stase urinaire intradiverticulaire. L'uroscanner est l'examen de choix pour le bilan d'une complication et l'exploration morphologique avant le geste chirurgical. L'intervention doit systématiquement associer le traitement de l'uropathie sous-jacente. La hernie de la vessie est, quant à elle, définie comme une protrusion vésicale dans une hernie pariétale, généralement inguinale. Elle est asymptomatique et ne se complique qu'exceptionnellement. Les examens d'imagerie ont peu d'intérêt. Sa découverte est typiquement peropératoire et expose la cure chirurgicale de la hernie de l'aine à une brèche vésicale, qui n'aura pas de conséquence si elle est correctement suturée.

Mots clés : Diverticule ; Hernie ; Vessie

Plan

Définitions

Le *diverticule de la vessie* correspond à une hernie de la muqueuse vésicale à travers un point de faiblesse du muscle vésical, le détrusor. Il se présente comme une véritable poche herniaire reliée à la lumière vésicale par un orifice plus ou moins large appelé collet.

La *hernie de la vessie* représente une autre entité. Il s'agit de l'extériorisation d'un segment vésical à travers un orifice naturel ou acquis de la paroi abdominale, à l'exclusion de l'orifice vaginal (ce qui exclut donc la cystocèle).

Diverticules de la vessie

Étiologies

Diverticules acquis [1-4]

Les diverticules acquis sont la conséquence d'une hyperpression vésicale chronique, liée le plus souvent à un obstacle sous-vésical. La présence d'une résistance sous-vésicale entraîne une hypertrophie détrusorienne compensatrice avec formation de travées musculaires, appelées aussi colonnes. Entre ces colonnes apparaissent des zones de faiblesse à travers lesquelles la muqueuse vésicale va pouvoir faire saillie.

Le volume diverticulaire est très variable, allant de la simple cellule au diverticule géant (plus de 10 cm). Le diamètre du collet est lui aussi très variable ; de sa taille et de la localisation de son implantation dépendent la qualité de la vidange du diverticule et donc le risque de survenue de complications.

Le développement des diverticules est le plus souvent sous-péritonéal et postérieur. Il peut concerner chaque endroit de la vessie, en dehors du trigone. Bien qu'acquis, il se développe de préférence sur des points de faiblesse congénitaux de la paroi vésicale, comme la zone d'insertion de l'ouraque ou au-dessus et en dehors des orifices urétéraux, ce qui explique ses rapports intimes avec l'uretère pelvien.

L'hyperpression vésicale peut être d'origine anatomique ou fonctionnelle. On distingue :

- les uropathies obstructives : de loin les causes les plus fréquentes des diverticules de la vessie, elles peuvent être

cervicoprostatiques (hypertrophie bénigne de prostate, cancer prostatique, maladie du col) ou urétrales (sténose de l'urètre, valves de l'urètre postérieur) ;
- les dyssynergies vésicosphinctériennes, dans le cadre d'une vessie neurologique.

Diverticules congénitaux [5-8]

- Les diverticules congénitaux sont le plus souvent primitifs. Leur pathogénie est encore mal élucidée mais ils semblent correspondre à une anomalie du développement du bourgeon urétéral, avec une fusion imparfaite entre le trigone et le dôme vésical qui sont d'origine embryologique différente. On les appelle diverticules para-urétéraux de Hutch et sont situés au-dessus et en dehors des orifices urétéraux. Ils sont souvent associés à une implantation anormale de l'uretère et accompagnés d'un reflux vésico-urétéral, voire d'une dysplasie rénale.
- Les diverticules congénitaux peuvent être secondaires à une uropathie obstructive prénatale spontanément régressive. Leur étiopathogénie rejoint alors celle des diverticules acquis.
- Exceptionnellement, des diverticules de la vessie peuvent s'inscrire dans le cadre d'un syndrome malformatif d'Ehlers-Danlos. Ils sont la conséquence d'une faiblesse de la paroi vésicale liée à l'anomalie constitutionnelle des fibres de collagène, et sont donc généralement multiples.

> “ *Point fort*
>
> Toute découverte d'un diverticule de la vessie doit faire rechercher une uropathie obstructive sous-jacente.

Physiopathologie [2, 9]

Les diverticules de la vessie sont, par définition, dépourvus de musculeuse. Ils ne disposent donc d'aucune fonction contractile. Leur remplissage et leur vidange sont passifs. La qualité de la vidange diverticulaire dépend du diamètre du collet et de la déclivité de son implantation.

Ils sont en revanche très compliants et amortissent l'onde d'hyperpression vésicale à chaque contraction du détrusor, ce qui explique leur augmentation progressive de taille avec le temps sous l'effet des contractions vésicales répétées.

Leurs complications habituelles sont les calculs, les infections et plus rarement les tumeurs, qui sont liées à la stase urinaire intradiverticulaire.

Diagnostic

Clinique [1, 2, 4]

Circonstances de découverte

Les diverticules de la vessie sont le plus souvent asymptomatiques. Leur découverte est fortuite dans 80 % des cas lors d'un examen d'imagerie ou d'une exploration endoscopique.

Il est rare de leur trouver une symptomatologie propre. Elle est en général dominée par celle de l'uropathie sous-jacente (dysurie, pollakiurie, rétention chronique) ou par celle d'une complication du diverticule : infection urinaire, épisode hématurique (lié à des calculs, une infection ou une tumeur) ou rétention en rapport avec un calcul.

En dehors de l'uropathie causale, une symptomatologie propre est pourtant parfois retrouvée et peut être très évocatrice :
- la classique miction en deux temps, qui correspond à la vidange retardée d'un volumineux diverticule après la miction. En cas de surinfection, une pyurie terminale peut être observée.
- une pesanteur, voire une douleur pelvienne, souvent latéralisée, qui est liée à la mise en tension du diverticule. Elle est d'autant plus évocatrice qu'elle est majorée pendant la miction ou lorsque la vessie est en réplétion.

Examen clinique

L'examen clinique est pauvre. Il s'attache à rechercher une uropathie sous-jacente (hypertrophie ou cancer prostatique, sténose méatique, symptomatologie neurologique associée).

En cas de volumineux diverticule, on peut palper une voussure sus-pubienne latéralisée, dont l'augmentation de taille lors de la miction est caractéristique.

Examens complémentaires

Les explorations paracliniques doivent permettre de fournir les renseignements suivants : le nombre et le siège des diverticules, leur volume, la localisation de leur collet. Elles doivent également rechercher leur cause (obstacle sous-vésical) et leurs complications éventuelles.

Cystoscopie

L'exploration endoscopique est indispensable car elle permet de localiser précisément le collet diverticulaire, notamment par rapport au trigone et aux orifices urétéraux.

Lorsque le collet est suffisamment large pour être franchi par l'endoscope, on peut visualiser la paroi du diverticule et s'assurer de l'absence de calcul et surtout de tumeur intradiverticulaire. Enfin, l'exploration complète du bas appareil urinaire précise la nature de l'obstacle.

Échographie [10-14] (Fig. 1)

L'échographie est le principal mode de découverte des diverticules de la vessie en raison du grand nombre d'examens réalisés.

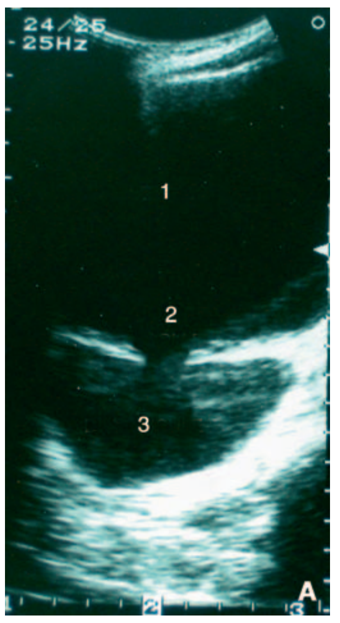
Le diverticule se présente comme une formation anéchogène arrondie, avec une paroi fine et régulière. L'échographie permet d'apprécier le nombre et la taille des diverticules, ainsi que la qualité de leur vidange. Elle doit permettre d'identifier le collet, de préciser sa largeur et sa topographie. Elle permet également d'évaluer le retentissement sur le haut appareil mais aussi de rechercher des complications comme l'existence de calculs ou d'une tumeur en explorant systématiquement le contenu intradiverticulaire.

> “ *Point fort*
>
> L'échographie est un examen simple et performant pour le diagnostic des diverticules mais aussi pour leur surveillance. En revanche, elle n'est pas suffisante avant d'envisager leur traitement.

Urographie intraveineuse (UIV) et cystographie rétrograde [1, 12, 15] (Fig. 2)

Jusqu'à récemment, l'UIV ou la cystographie rétrograde étaient les examens de choix pour l'exploration morphologique d'un diverticule avant tout traitement chirurgical.

Le diverticule apparaît comme une image d'addition sphérique reliée à la vessie par le collet. Celui-ci est repéré par des incidences de profil et obliques. La qualité de la vidange du diverticule est appréciée en mesurant le résidu sur les clichés postmictionnels. Une uropathie obstructive est recherchée sur les clichés permictionnels.
- L'intérêt de l'UIV est de rechercher un retentissement de l'uropathie obstructive sur le haut appareil ou d'une compression urétérale par le diverticule. Elle permet également d'apprécier les rapports entre l'uretère et le diverticule avant le geste chirurgical.



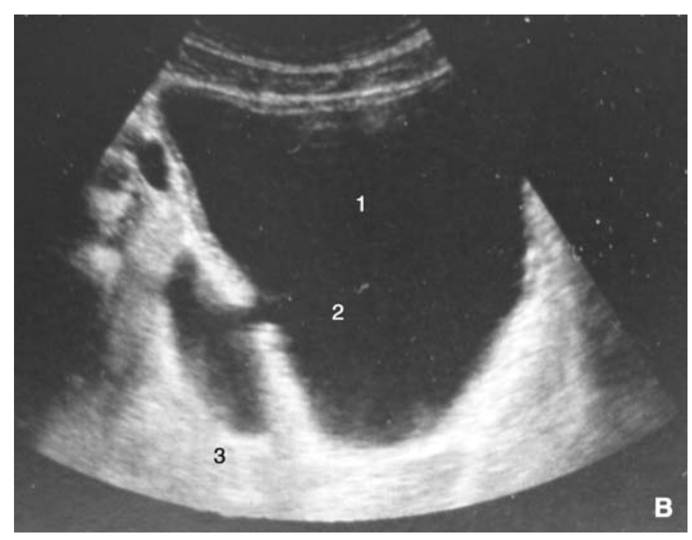


Figure 1. Échographie : diverticules vésicaux développés aux dépens de la paroi postérieure de la vessie, chez deux patients différents. 1. Vessie ; 2. collet ; 3. diverticule.
A. Coupe transversale.
B. Coupe sagittale.

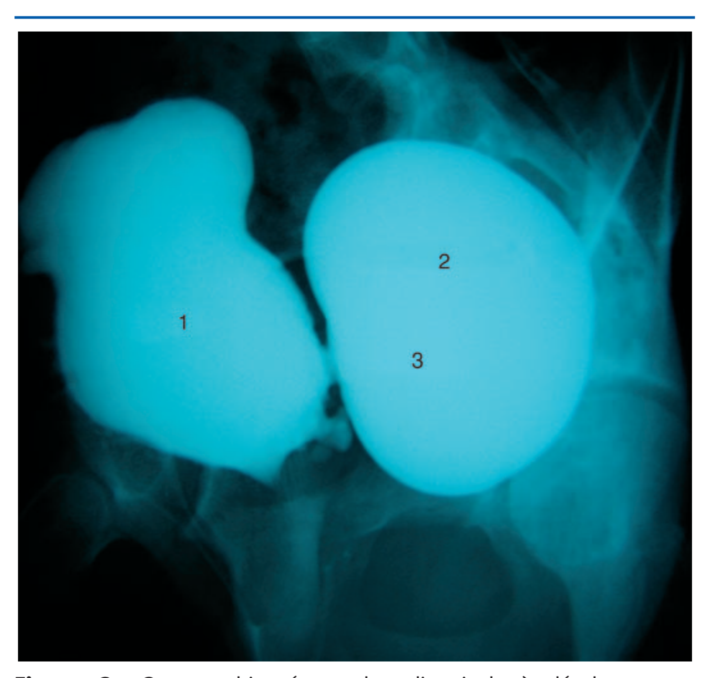


Figure 2. Cystographie rétrograde : diverticule à développement postérieur dans un contexte de dyssynergie vésicosphinctérienne. 1. Vessie ; 2. diverticule ; 3. collet.

- L'intérêt de la cystographie est de fournir des images plus précises car plus contrastées que celles de l'UIV pour déterminer les caractéristiques du diverticule. On peut aussi mettre en évidence un éventuel reflux vésico-urétéral.

Uroscanner [16-18] (Fig. 3)

La performance des nouveaux scanners multibarrettes et leur accessibilité expliquent qu'ils soient de plus en plus réalisés avant d'envisager un traitement chirurgical ou en cas de survenue d'une complication.

Le diverticule se présente comme une formation liquidienne paravésicale. Il est caractérisé par son remplissage par le produit de contraste aux temps tardifs et par la mise en évidence de son collet, notamment grâce aux techniques de reconstruction. En

> *Point fort*
>
> L'UIV et la cystographie rétrograde restent de bons examens pour l'exploration d'un diverticule avant traitement chirurgical, mais elles ont été remplacées par le scanner.

cas de diverticulite, on note un épaississement de la paroi diverticulaire prenant le contraste, avec une augmentation de la densité de la graisse péridiverticulaire.

Le scanner permet de faire le bilan anatomique précis avant la chirurgie, en particulier d'étudier les rapports avec l'uretère pelvien. Mais c'est surtout en cas de doute diagnostique qu'il prend tout son intérêt face à l'UIV ; car lorsque le collet est fin et mal visualisable, les techniques récentes de reconstruction augmentent la sensibilité de sa détection, qui est aujourd'hui supérieure à celle de l'UIV. Le scanner s'impose donc face à l'UIV ; il est devenu l'examen de choix.

> *Point fort*
>
> L'uroscanner est devenu l'examen de référence pour le bilan préthérapeutique d'un diverticule ou en cas de survenue d'une complication.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) [19-21]

L'IRM est également un examen performant qui permet de bien mettre en évidence le collet, même en cas de petite taille, grâce à l'étude des trois plans de l'espace. Elle n'apporte rien de plus que le scanner, et n'a donc pas d'intérêt en pratique courante.

Diagnostics différentiels [22] (Fig. 4)

Le principal diagnostic différentiel est le pseudodiverticule qui correspond à la séquelle d'une rupture extrapéritonéale de la vessie passée inaperçue.





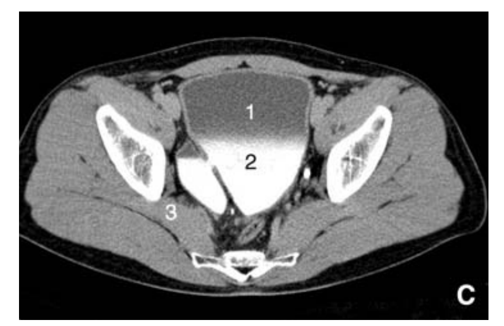
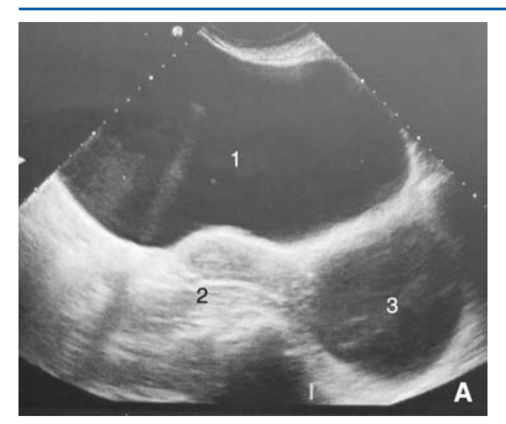
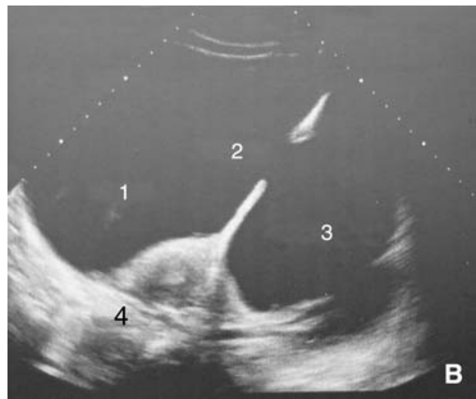


Figure 3. Scanner : diverticule à développement postérolatéral droit. 1. Vessie ; 2. collet ; 3. diverticule.
A. Sans injection.
B. Temps artériel.
C. Temps tardif.





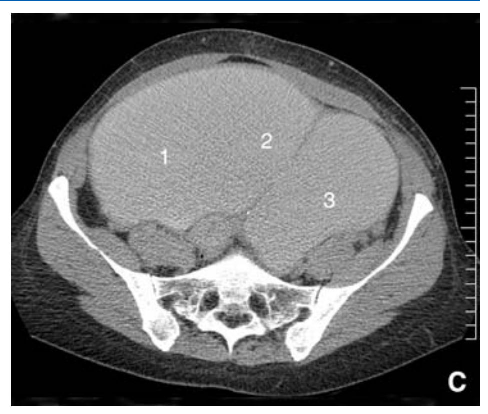


Figure 4. Échographie et scanner : le bilan d'une masse kystique pelvienne retrouve un volumineux diverticule à développement postérolatéral gauche. C'est la mise en évidence du collet diverticulaire qui confirme le diagnostic.
A. L'échographie montre une collection latérovésicale. 1. Vessie ; 2. utérus ; 3. diverticule.
B. Une coupe centrée sur le collet affirme le diagnostic de diverticule de la vessie. 1. Vessie ; 2. collet ; 3. diverticule ; 4. utérus.
C. De la même manière, le scanner permet le diagnostic lorsque la coupe met en évidence le collet. 1. Vessie ; 2. collet ; 3. diverticule.

Il faut citer également le diverticule de l'ouraque dont l'étiopathogénie est complètement différente de celle du diverticule de la vessie. Il résulte d'une oblitération incomplète du canal allantoïdien, et ne répond pas à la définition du diverticule de la vessie.

Évolution et complications

L'histoire naturelle du diverticule de la vessie est son augmentation progressive de taille en cas de persistance de l'uropathie sous-jacente. Il reste en général asymptomatique mais l'évolution peut être marquée par des complications. Celles-ci sont directement liées à la stase des urines dans le diverticule en cas de mauvaise vidange (diverticule volumineux, collet étroit et/ou non déclive).

Infections urinaires [4, 23]

Elles représentent de loin la première complication car elles surviennent dans 70 à 80 % des cas. Les germes sont ceux habituellement retrouvés dans les infections urinaires basses (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*...). Elles se traduisent par une symptomatologie d'infection urinaire basse banale ou par une hématurie isolée. Rarement, on peut retrouver une pyurie terminale très évocatrice.

La diverticulite peut évoluer vers la péridiverticulite, voire l'abcédation en cas d'obstruction du collet, avec un risque de fistulisation intrapéritonéale ou sous-péritonéale. Le scanner est dans ce cas indispensable au diagnostic.

Calcul intradiverticulaire [4, 23] (Fig. 5)

Les diverticules se compliquent de calcul(s) dans 5 à 15 % des cas. L'échographie en fait facilement le diagnostic. Ils sont liés à la stase d'urines dans le diverticule, elle-même aggravée par l'uropathie sous-jacente. Les infections répétées jouent également un rôle dans la lithogenèse.

Tumeur intradiverticulaire [3, 24, 25]

L'incidence des tumeurs intradiverticulaires est comprise entre 0,8 et 13,5 %. Leur risque de survenue est favorisé par la stase urinaire et l'inflammation chronique, responsables d'une dysplasie muqueuse puis d'une dégénérescence tumorale. Elles concernent dans la grande majorité des cas les diverticules acquis par obstacle sous-vésical. Elles sont révélées le plus souvent par une hématurie.

Leur gravité est liée à l'absence de musculeuse de la paroi diverticulaire ; la muqueuse urothéliale est ainsi directement au contact de la graisse périvésicale, favorisant l'infiltration tumorale en profondeur. Pour cette raison, les tumeurs intradiverticulaires sont classées au moins pT3 au moment du diagnostic dans 60 % des cas. Toute tumeur vésicale dans un diverticule doit donc être considérée comme infiltrante et traitée comme telle.

La résection endoscopique initiale n'est pas toujours possible à cause de l'orientation du diverticule ou de la largeur du collet. Du fait de l'absence de musculeuse, elle expose à un risque élevé de perforation vésicale et donc de dissémination tumorale, raison pour laquelle elle doit être évitée. Beaucoup d'équipes recommandent plutôt de réaliser des biopsies à la pince.

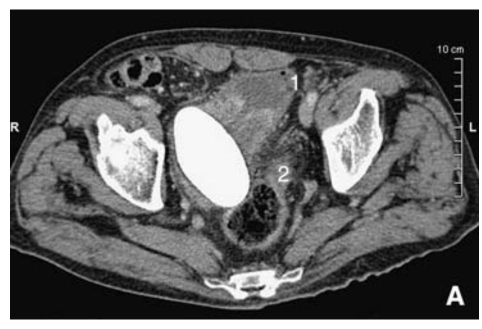




Figure 5. Scanner : volumineux calcul intradiverticulaire. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du collet au temps tardif.
A. Temps artériel. 1. Vessie ; 2. calcul.
B. Temps tardif. 1. Vessie ; 2. collet ; 3. calcul.

Le type histologique est un carcinome transitionnel dans 80 % des cas, et épidermoïde dans 14 % des cas. Les adénocarcinomes et sarcomes sont plus rares. Les tumeurs intradiverticulaires sont fréquemment associées à une tumeur de vessie, ce qui implique une exploration systématique des diverticules en cas de tumeur de vessie.

L'exploration endoscopique, au mieux par fibroscopie souple, est l'examen de choix pour le diagnostic. L'imagerie a son importance puisque l'endoscopie peut ne pas être contributive en cas de collet étroit non franchissable. On voit en échographie une formation échogène intradiverticulaire, qui prend le contraste au scanner. L'UIV est un examen médiocre à cause du risque élevé de faux négatifs (lacune évoquant un calcul, un caillot ou absence d'opacification du diverticule en cas d'obstruction complète du collet).

Rupture diverticulaire [26, 27]

La rupture peut être intra- ou extrapéritonéale. Elle est favorisée par la faiblesse de la paroi diverticulaire liée à l'absence de musculeuse et à l'inflammation chronique. Elle reste exceptionnelle et peut survenir en cas d'hyperpression vésicale brutale (traumatisme abdominal, vessie en réplétion ou rétention aiguë d'urines) ou secondaire à une diverticulite.

Compression des organes de voisinage [4, 28-30]

La compression diverticulaire est rare et concerne surtout les diverticules à développement postérolatéral. La compression de l'uretère pelvien peut être à l'origine d'une urétérohydronéphrose d'installation progressive. Ont été décrits également des compressions rectales responsables de ténesme, voire de constipation, des compressions de la veine iliaque externe responsables de thromboses veineuses, voire des compressions nerveuses.

> **“ Point fort**
>
> Les diverticules de la vessie sont généralement asymptomatiques. Leur symptomatologie est le plus souvent liée à l'apparition d'une complication qui est un argument en faveur d'un traitement chirurgical.

Traitement

Indications [2, 3, 31, 32]

La majorité des diverticules reste asymptomatique et leur diagnostic est le plus souvent fortuit. L'abstention thérapeutique est donc la règle. Le traitement se limite à celui de l'uropathie causale, le plus souvent un obstacle sous-vésical.

Le traitement d'un diverticule peut être indiqué dans trois circonstances : lorsqu'il devient symptomatique, en cas de complication liée à la rétention diverticulaire ou en cas de survenue d'une tumeur intradiverticulaire.

- *Diverticule symptomatique* : en cas de volumineux diverticule responsable de douleurs pelviennes ou d'une compression d'un organe de voisinage, il est licite de proposer son exérèse.
- *Complications liées à la rétention diverticulaire* : infections urinaires et calculs intradiverticulaires. Il est important de distinguer les complications liées à la stase d'urines dans le diverticule, de celles liées à l'uropathie sous-jacente (à l'origine d'un résidu postmictionnel). Pour ces dernières, le traitement du diverticule n'apporte aucun intérêt, et seul le traitement de l'uropathie est indiqué. En revanche, lorsque la complication est liée à la stase dans le diverticule, le traitement exclusif de l'uropathie causale n'est pas suffisant. Ainsi, les infections urinaires et les calculs secondaires à une stase intradiverticulaire doivent poser l'indication d'un traitement chirurgical.
- *Tumeur intradiverticulaire* : sa découverte nécessite systématiquement un geste d'exérèse. La résection endoscopique n'est pas recommandée à cause du risque de perforation et donc d'essaimage de cellules tumorales. Mais lorsqu'elle est réalisée, elle peut être suffisante en cas de résection complète d'une tumeur superficielle pTa et de bas grade. La cystectomie totale reste le traitement de référence compte tenu du haut risque d'infiltration de la graisse périvésicale. En cas de tumeur unique d'allure superficielle et en l'absence de carcinome in situ associé, on peut proposer un geste de diverticulectomie, mais celui-ci expose à des marges positives et à une récidive locale.

De la même façon que pour les diverticules acquis, les diverticules congénitaux ne nécessitent pas de traitement en cas de volume diverticulaire limité et de bonne vidange. Seuls les diverticules de Hutch nécessitent une prise en charge lorsqu'il sont associés à un reflux vésico-urétéral. Leur traitement associe dans ce cas une réimplantation urétérovésicale avec montage antireflux.

> **“ Point fort**
>
> Le traitement chirurgical d'un diverticule de la vessie ne se conçoit pas en l'absence du traitement de l'uropathie sous-jacente.

Techniques [33-36]

Les différentes techniques opératoires du traitement d'un diverticule sont exposées dans le tome *Techniques chirurgicales – Urologie*.

Le traitement est traditionnellement chirurgical. La diverticulectomie peut être réalisée par voie transvésicale, extravésicale mais le plus souvent mixte trans- et extravésicale.

La voie rétropubienne est habituelle mais la voie laparoscopique tend à se développer. Elle a aujourd'hui fait la preuve de sa faisabilité, sans que son intérêt n'ait été démontré. La chirurgie robotique est en cours d'évaluation.

Le traitement endoscopique est séduisant et peut être proposé en cas de diverticule de petite taille associé à un collet étroit. Il consiste à inciser, voire réséquer le collet afin de faciliter la vidange diverticulaire.

Le traitement d'une uropathie obstructive sous-jacente est systématiquement associé. Il s'agit le plus souvent d'une résection transurétrale de la prostate.

■ Hernies de la vessie

Physiopathologie [37-39]

Contrairement au diverticule, la hernie de la vessie est l'extériorisation d'un segment vésical à travers un orifice naturel ou acquis de la paroi abdominale, à l'exclusion de l'orifice vaginal.

L'orifice le plus fréquemment incriminé est l'orifice inguinal profond. On retrouve un segment vésical dans 1 à 4 % des hernies inguinales. Celui-ci peut aller d'une simple corne vésicale à l'extériorisation de la majorité du réservoir vésical. Il peut également concerner un diverticule de la vessie, augmentant sensiblement son risque de complication.

Les hernies crurales, qui concernent surtout la femme, s'accompagnent moins fréquemment de hernie vésicale.

Chez l'enfant, un canal péritonéovaginal persistant peut facilement accepter une corne vésicale, qui en est d'autant plus fréquente et facilement réductible qu'il est largement perméable.

Le plus souvent, le sac herniaire est partiellement formé par la paroi vésicale (hernie parasacculaire ou parapéritonéale), mais le segment vésical peut faire partie intégrante du sac herniaire (hernie intrasacculaire ou intrapéritonéale). Exceptionnellement, le sac est minime ou inexistant. La hernie correspond alors à une protrusion de la vessie elle-même sans sac (hernie extrasacculaire ou extrapéritonéale).

On ne retrouve de participation vésicale qu'exceptionnellement dans les autres types de hernie (obturatrice, ischiatique, de la ligne blanche ou encore de Spieghel). La hernie de vessie après disjonction symphysaire ou abord trans-symphysaire est une forme à part dans laquelle elle se présente sous la forme d'une éventration pubienne.

Diagnostic

Clinique [37, 40, 41]

Circonstances de découverte

La hernie vésicale est habituellement asymptomatique et parfaitement tolérée. Il s'agit dans la quasi-totalité des cas d'une découverte peropératoire lors de la cure chirurgicale d'une hernie de l'aine. Le diagnostic peut également être fortuit sur un examen d'imagerie.

Des manifestations urinaires sont pourtant parfois retrouvées a posteriori avec pollakiurie, douleurs sus-pubiennes en fin de miction, voire hématurie.

Examen clinique

La présence d'un segment vésical dans une hernie de l'aine ne modifie pas l'examen clinique. Dans les cas démonstratifs, le volume de la tuméfaction herniaire peut être variable selon l'état de réplétion de la vessie. Parfois, la hernie vésicale peut être responsable d'une miction en deux temps, dont la vidange est facilitée par la compression de la tuméfaction.

Examens complémentaires [42-46]

L'échographie, l'UIV ou la cystographie rétrograde et l'uroscanner sont les examens utiles au diagnostic. Leur intérêt est discutable puisque les informations qu'ils apportent ne modifient pas l'attitude thérapeutique. L'opérateur est d'autant plus prudent qu'il a connaissance d'une protrusion vésicale. Cependant, une brèche vésicale n'a pas de conséquence si elle est correctement suturée.

L'échographie en réplétion vésicale peut mettre en évidence une hernie vésicale avec une bonne sensibilité. Son accessibilité, son faible coût et son innocuité en font un examen de choix.

L'UIV ou la cystographie caractérisent la hernie vésicale par un prolongement vers le bas de la partie antérolatérale de la vessie. Les clichés debout et de profil permettent de voir le collet herniaire et des images variables en fonction de la réplétion. Une hernie bilatérale peut donner l'aspect de « vessie à oreilles ». Exceptionnellement, la hernie peut être volumineuse avec, à l'UIV, un déplacement du tiers distal d'un ou des deux uretères.

L'uroscanner est devenu l'examen le plus performant, à condition que les coupes soient réalisées suffisamment bas. Il peut montrer une exceptionnelle complication (tumeur, lithiase, infection). Cependant, le scanner n'est pas utile en pratique courante.

> **“ Point fort**
>
> Pour rechercher une participation vésicale à une hernie de l'aine, l'échographie est l'examen le plus intéressant puisqu'il est performant, peu coûteux et facilement accessible.

Évolution et complications [37, 40, 47]

La principale complication est la brèche vésicale lors de la cure chirurgicale de la hernie pariétale.

Celle-ci n'a aucune conséquence lorsqu'elle a été vue et suturée. En cas de méconnaissance, le diagnostic peut être porté en postopératoire devant l'apparition d'une hématurie macroscopique ou d'une fistule urinaire s'extériorisant par la cicatrice opératoire. Il existe dans ce cas un risque septique majeur en cas d'interposition de matériel prothétique pour la réfection pariétale.

Les complications à type de calcul, d'infection ou d'étranglement sont, quant à elles, exceptionnelles.

Traitement [37, 40]

L'existence d'une participation vésicale à une hernie de l'aine ne modifie ni l'indication opératoire, ni l'abord, ni le type de réparation pariétale. L'existence d'une symptomatologie urinaire est au contraire un argument supplémentaire pour opérer la hernie. Le segment vésical doit être disséqué de façon prudente puis simplement refoulé dans la cavité pelvienne.

En cas de blessure vésicale, la brèche doit être suturée de façon étanche au fil résorbable, et la sonde laissée de façon prolongée (au moins 5 jours).

> **“ Point fort**
>
> Devant toute hernie pariétale, l'existence d'une symptomatologie urinaire (pollakiurie, douleur herniaire permictionnelle, hématurie) doit faire rechercher une protrusion vésicale qui est un argument supplémentaire pour porter une indication chirurgicale.

■ Références

[1] Quirinia A, Hoffmann AL. Bladder diverticula in patients with prostatism. *Int Urol Nephrol* 1993;**25**:243-7.

[2] Melekos MD, Asbach HW, Barbalias GA. Vesical diverticula: etiology, diagnosis, tumorigenesis, and treatment. Analysis of 74 cases. *Urology* 1987;**30**:453-7.

[3] Hill GS. Bladder diverticula. *Uropathology* 1984;**1**:602-8.

[4] Fox M, Power RF, Bruce AW. Diverticulum of the bladder. Presentation and evaluation of treatment of 115 cases. *Br J Urol* 1962;**34**:286-98.

[5] Garat JM, Angerri O, Caffaratti J, Moscatiello P, Villavicencio H. Primary congenital bladder diverticula in children. *Urology* 2007;**70**:984-8.
[6] Blane CE, Zerin JM, Bloom DA. Bladder diverticula in children. *Radiology* 1994;**190**:695-7.
[7] Stage KH, Tank ES. Primary congenital bladder diverticula in boys. *Urology* 1992;**40**:536-8.
[8] Levard G, Aigrain Y, Ferkadji L, Elghoneimi A, Pichon J, Boureau M. Urinary bladder diverticula and the Ehlers-Danlos syndrome in children. *J Pediatr Surg* 1989;**24**:1184-6.
[9] Peterson LJ, Paulson DF, Glenn JF. The histopathology of vesical diverticula. *J Urol* 1973;**110**:62-4.
[10] Tunn R, Schaer G, Peschers U, Bader W, Gauruder A, Hanzal E, et al. Updated recommendations on ultrasonography in urogynecology. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;**16**:236-41.
[11] Pavlica P, Gaudiano C, Barozzi L. Sonography of the bladder. *World J Urol* 2004;**22**:328-34.
[12] Dana A, Hélénon O. Exploration actuelle de l'appareil urinaire: radiologie conventionnelle et échographie. *J Radiol* 2004;**85**:169-70.
[13] Maynor CH, Kliewer MA, Hertzberg BS, Paulson EK, Keogan MT, Carroll BA. Urinary bladder diverticula: sonographic diagnosis and interpretive pitfalls. *J Ultrasound Med* 1996;**15**:189-94.
[14] Walz PH, Bertermann H. Ultrasound examination of bladder and prostate. *Urol Int* 1990;**45**:217-30.
[15] Roy C, Le Bras Y, Beaujeux R. Pathologie acquise non tumorale de la vessie. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic - Urologie-Gynécologie, 34-402-A-10; 1995.
[16] Patel U, Furie DM, Lee WJ. CT of infected bladder diverticulum. *J Comput Assist Tomogr* 1991;**15**:498-9.
[17] Lowe FC, Goldman SM, Oesterling JE. Computerized tomography in evaluation of transitional cell carcinoma in bladder diverticula. *Urology* 1989;**34**:390-5.
[18] Roy C. Techniques d'exploration de la vessie et aspects normaux. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic - Urologie-Gynécologie, 34-400-A-10, 1994.
[19] Mallampati GK, Siegelman ES. MR imaging of the bladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2004;**12**:545-55.
[20] Demas ED, Hricak H. The urinary bladder and female urethra. In: Higgins CB, Hricak H, Helms CA, editors. *MRI of the body*. New York: Raven Press; 1992. p. 961-80.
[21] Dooms GC, Hricak H. Magnetic resonance imaging of the pelvis: prostate and urinary bladder. *Urol Radiol* 1986;**8**:156-65.
[22] Lastarria E, Choudhury M, Eshghi M, Addonizio JC. Pseudodiverticulum of the bladder: an unusual complication of pelvic trauma. *J Urol* 1989;**142**:372-3.
[23] Gerridzen RG, Futter NG. Ten-year review of vesical diverticula. *Urology* 1982;**20**:33-5.
[24] Bouchot O, Zerbib M. Tumeurs urothéliales intra-diverticulaires de vessie. *Prog Urol* 2002;**12**:1109-11.
[25] Baniel J, Vishna T. Primary transitional cell carcinoma in vesical diverticula. *Urology* 1997;**50**:697-9.
[26] Stein RJ, Matoka DJ, Noh PH, Docimo SG. Spontaneous perforation of congenital bladder diverticulum. *Urology* 2005;**66**:881.
[27] Keeler LL, Sant GR. Spontaneous rupture of a bladder diverticulum. *J Urol* 1990;**143**:349-51.
[28] Mirow L, Brugge A, Fischer F, Roblick UJ, Durek C, Burk C, et al. Giant bladder diverticulum as a rare cause of intestinal obstruction: report of a case. *Surg Today* 2007;**37**:702-3.
[29] Miller M, Baker LA, Tannin G, Koral K. Lower extremity venous obstruction secondary to congenital bladder diverticulum. *J Urol* 2007; **177**:1891.
[30] Sharma R, Mondal A, Sherigar R, Popli M, Chopra MK, Kashyap R. Giant diverticulum of urinary bladder causing bilateral hydronephrosis in an adult. Diagnostic features on radionuclide scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1997;**22**:385-7.
[31] Afshar K, Malek R, Bakhshi M, Papanikolaou F, Farhat W, Bagli D, et al. Should the presence of congenital para-ureteral diverticulum affect the management of vesicoureteral reflux? *J Urol* 2005;**174**:1590-3.
[32] Evangelidis A, Castle EP, Ostlie DJ, Snyder CL, Gatti JM, Murphy JP. Surgical management of primary bladder diverticula in children. *J Pediatr Surg* 2005;**40**:701-3.
[33] Linke C, Mongiat-Artus P. Traitement des diverticules vésicaux. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Urologie, 41-240, 2004.
[34] Adachi M, Nakada T, Yamaguchi T, Suzuki H, Hirano J, Hirano K, et al. Transurethral treatment of bladder diverticula. *Eur Urol* 1991;**19**:104-8.
[35] Myer EG, Wagner JR. Robotic assisted laparoscopic bladder diverticulectomy. *J Urol* 2007;**178**:2406-10.
[36] Abdel-Hakim AM, El-Feel A, Abouel-Fettouh H, Saad I. Laparoscopic vesical diverticulectomy. *J Endourol* 2007;**21**:85-9.
[37] Schaeffer EM, Bhayani SB. Inguinal bladder hernia. *Urology* 2003;**62**:940.
[38] Fuerxer F, Brunner P, Cucchi JM, Mourou MY, Bruneton JN. Inguinal herniation of a bladder diverticulum. *Clin Imaging* 2006;**30**:354-6.
[39] Manatt S, Campbell JB, Ramji F, Kuhn A, Frimberger D. Inguinal herniation of the bladder in an infant. *Can J Urol* 2006;**13**:3057-8.
[40] Zajaczkowski T. Scrotal bladder hernia: report of two cases. *Int Urol Nephrol* 2007;**39**:479-84.
[41] Huerta S, Fairbanks T, Cinat M. Incarcerated vesicoinguinal hernia presenting with gross hematuria. *J Am Coll Surg* 2005;**201**:992-3.
[42] Verbeeck N, Larrousse C, Lamy S. Diagnosis of inguinal bladder hernias: the current role of sonography. *JBR-BTR* 2005;**88**:233-6.
[43] Catalano O. US evaluation of inguinoscrotal bladder hernias: report of three cases. *Clin Imaging* 1997;**21**:126-8.
[44] Karaman ZC, Saray A, Dorak C, Tamac NI. Ultrasonographic diagnosis of massive bladder hernia. *J Clin Ultrasound* 1993;**21**:534-6.
[45] Andac N, Baltacioglu F, Tuney D, Cimsit NC, Ekinci G, Biren T. Inguinoscrotal bladder herniation: is CT a useful tool in diagnosis? *Clin Imaging* 2002;**26**:347-8.
[46] Izes BA, Larsen CR, Izes JK, Malone MJ. Computerized tomographic appearance of hernias of the bladder. *J Urol* 1993;**149**:1002-5.
[47] Manikandan R, Burke Y, Srirangam SJ, Collins GN. Vesicocutaneous fistula: an unusual complication of inguinoscrotal hernia. *Int J Urol* 2003;**10**:667-8.

B. Müller (brice.muller@gmail.com).
Service d'urologie, Hôtel-Dieu, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France.

M. Peyromaure.
Service d'urologie, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Müller B., Peyromaure M. Diverticules et hernies de la vessie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-210-A-10, 2009.



Prise en charge des traumatismes de la vessie

A. Oitchayomi, A. Doerfler

Les lésions vésicales sont fréquemment associées à d'autres lésions, dont le bassin osseux, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les plaies vésicales iatrogènes sont les plus fréquentes et doivent être suspectées et recherchées lors d'une intervention chirurgicale à risque, en raison de leur plus grande facilité à être traitée d'emblée. La prise en charge initiale des traumatismes vésicaux est le plus souvent réanimatoire, nécessitant la stabilisation d'un patient polytraumatisé. Les examens d'imagerie permettent de faire le point sur les lésions associées. La cystographie et le cystoscanner sont les examens de référence, permettant le diagnostic et la classification des lésions qui dictent leur prise en charge. Le traitement conservateur par pose de sonde vésicale transurétrale est proposé en cas de rupture extrapéritonéale sans autre lésion nécessitant un geste chirurgical à proximité. Dans les cas de rupture intrapéritonéale, la suture vésicale est la règle, réalisable par laparoscopie en cas de monotraumatisme vésical. Le pronostic des traumatismes vésicaux est directement corrélé aux lésions associées. Dans cette situation, la mortalité reste importante malgré une prise en charge précoce et les progrès de la réanimation. En cas de monotraumatisme, en revanche, la mortalité est quasi inexistante. La guérison sans séquelle est généralement la règle.

Mots-clés : Vessie ; Traumatisme de vessie ; Rupture vésicale ; Urinome

Plan

Introduction

La vessie, située en arrière du pubis, est protégée par le cadre ostéotendineux du bassin. Elle reste donc à l'abri lorsqu'elle est peu remplie et son atteinte est alors le résultat d'un traumatisme indirect à haute énergie. Lorsqu'elle se remplie, le dôme vésical dépasse ce cadre osseux et est alors vulnérable par un traumatisme direct d'énergie moins importante. Enfin, des lésions iatrogènes peuvent également survenir, que ce soit lors d'un geste chirurgical ou lors de sondage vésical. Ces lésions sont souvent de bon pronostic si le diagnostic et la prise en charge sont rapides. Le pronostic est plutôt lié aux lésions associées (lésions digestives, osseuses, vasculaires) ou aux autres atteintes de l'arbre urinaire (urètre, uretère).

Étiologies

Traumatismes fermés

Les plaies vésicales par traumatisme fermé résultent le plus souvent de choc à haute énergie et sont associées dans 85 % des cas à des lésions d'autres organes [1], mais moins de 2 % des traumatismes abdominaux incluent une rupture vésicale [2]. Le diagnostic est à suspecter devant des fractures du bassin associées à une hématurie macroscopique car l'association est fréquente. Plus de 80 % des patients présentant une plaie vésicale ont une fracture du bassin associée et 10 % des fractures du bassin présentent une lésion vésicale associée [3–5].

Ces traumatismes vésicaux fermés surviennent la plupart du temps lors d'accident de la voie publique (64 %), d'accidents du travail (20 %), d'accidents sportifs (7 à 20 %) ou de défenestration [5].

Plaies pénétrantes

Les traumatismes vésicaux par plaie pénétrante sont retrouvés dans moins de 1 % des traumatismes balistiques, en majorité chez

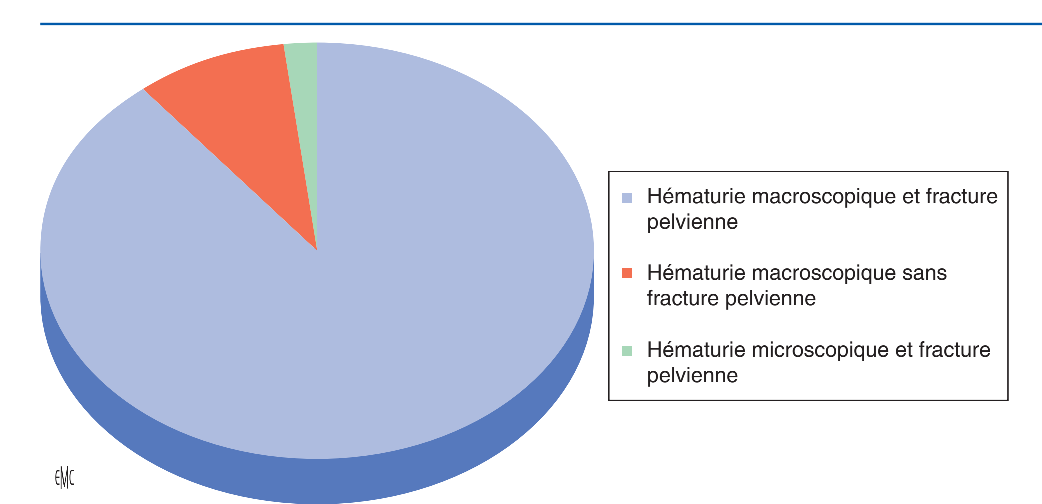


Figure 1. Répartition des plaies vésicales par traumatisme fermé en fonction de l'hématurie.

les blessés de guerre [6]. Il s'agit le plus souvent de lésions très délabrantes, avec 80 à 85 % de lésions associées : 50 % de lésions du grêle, 50 % de lésions du côlon sigmoïde, 20 à 30 % de lésions rectales et 10 à 15 % de lésions vasculaires [6]. Les plaies vésicales par armes blanches sont rares, moins délabrantes, souvent punctiformes (14 à 49 %). Les plaies pénétrantes sont pour près de 90 % dues à des traumatismes balistiques [7].

Lésions iatrogènes

La iatrogénie est l'étiologie la plus fréquente des traumatismes vésicaux puisqu'elle en représente à elle seule environ 50 %. Les disciplines les plus pourvoyeuses sont, par ordre de fréquence, la chirurgie urologique, gynécologique, viscérale, orthopédique, et vasculaire [2, 8]. Peuvent être en cause la difficulté de la chirurgie (antécédent chirurgicaux abdominaux, de radiothérapie, gros volume tumoral pelvien) ou l'expérience du chirurgien.

En chirurgie urologie, celles-ci interviennent le plus souvent lors de gestes endoscopiques. L'incidence des perforations vésicales lors des résections endoscopiques de vessie varie entre 1,3 et 5 %. Les lésions sont alors le plus souvent extrapéritonéales (83 à 88 %) [9, 10]. Les résections transurétrales de prostate se compliquent dans 0,1 % des cas d'une perforation vésicale [11].

En chirurgie gynécologique, la vessie est l'organe du tractus urinaire le plus souvent lésé. L'incidence des plaies vésicales est de 0,2 % (0,49 % en gynécologie, 0,18 % en obstétrique). L'intervention la plus pourvoyeuse de plaie vésicale étant l'hystérectomie par voie abdominale [12].

Lors de pose de bandelettes sous-urétrales, le risque de plaie vésicale est plus élevé avec le TVT (*tension-free vaginal tape*) qu'avec les bandelettes transobturatrices, pouvant aller jusqu'à 11,5 % [13].

La promontofixation laparoscopique comporte un risque vésical de 1 à 7 % [14, 15].

En chirurgie digestive, le taux moyen de plaies vésicales peropératoires est de 0,15 %, variant de 0,12 à 0,14 % pour les chirurgies iléocoliques, et de 0,27 à 0,41 % en chirurgie rectale [16].

Ruptures spontanées

Les ruptures vésicales spontanées sont exceptionnelles. Quelques cas ont été décrits dans un contexte de vessies radiques, d'alcoolisation massive ou d'infections intestinales chroniques [17, 18].

■ Diagnostic

Clinique

La présentation clinique dépend du type de traumatisme. L'examen clinique doit être complet, comme c'est la règle chez un patient souvent polytraumatisé. En cas d'atteinte importante du bassin, une lésion urétrale, rectale et/ou vaginale doit être recherchée.

Traumatises fermés

Dans les traumatismes fermés, à haute énergie, avec souvent des lésions abdominales associées ou une fracture du bassin, le diagnostic doit être suspecté devant une hématurie, une anurie, une douleur suspubienne. L'examen clinique peut être rendu difficile par la douleur, ou un hématome pelvien. Il recherche une voussure suspubienne, une défense abdominale, un hématome pelvipérinéal.

L'hématurie macroscopique a une bonne sensibilité et spécificité, et doit impérativement faire rechercher une lésion vésicale [19]. L'association du traumatisme vésical fermé avec l'hématurie et une fracture pelvienne est la pierre angulaire du diagnostic. Cette triade comprend l'hématurie macroscopique dans la grande majorité des cas, alors que l'hématurie microscopique est exceptionnelle (Fig. 1). Chez 9 % des patients, la triade est incomplète (absence de fracture du bassin). Une douleur suspubienne liée à une rupture traumatique de la vessie peut être occultée par une douleur de fracture du bassin, mais l'association hématurie macroscopique et fracture du bassin doit faire évoquer prioritairement le diagnostic : 75 à 90 % des ruptures vésicales sont associées à une fracture du bassin [2, 3, 20]. La probabilité de plaie vésicale augmente de façon significative s'il existe une disjonction symphysaire. Le risque relatif est de l'ordre d'un facteur 10 si cette disjonction est de plus de 1 cm [21]. Une disjonction sacro-iliaque, une fracture sacrée, une fracture des ailes iliaques ou des branches pubiennes comportent également une probabilité plus élevée de lésion vésicale [21, 22].

Chez la femme, l'attention doit être portée sur la recherche de sang intravaginal, pouvant correspondre à une plaie vaginale, urétrale ou vésicale [23].

Dans les diagnostics tardifs, le tableau digestif peut être au premier plan avec silence auscultatoire, iléus réflexe ou péritonite signant l'uropéritoine, le tableau infectieux survenant généralement encore plus tardivement, signe d'un urinome passé inaperçu.

Plaies pénétrantes

Dans ce cas également, le diagnostic n'est pas toujours évident. Si l'écoulement d'urines sanglantes par un orifice suspubien, inguinal ou fessier est pathognomonique, des signes cliniques plus atypiques peuvent se voir : empâtement suspubien, ténesme vésical, impossibilité mictionnelle sans globe palpable sont des signes évocateurs [6]. L'irritation péritonéale se voit plus tardivement.

Le diagnostic clinique se complique avec les plaies par arme à feu, responsables de lésions étendues et s'associant à des plaies digestives, vasculaires ou à de gros délabrements chez un patient hémodynamiquement instable pour lequel la réanimation prime sur le reste.

Plaies iatrogènes

Le diagnostic peropératoire avec plaie de visu ou écoulement d'urines parfois sanglantes n'est pas forcément évident. Ainsi, il

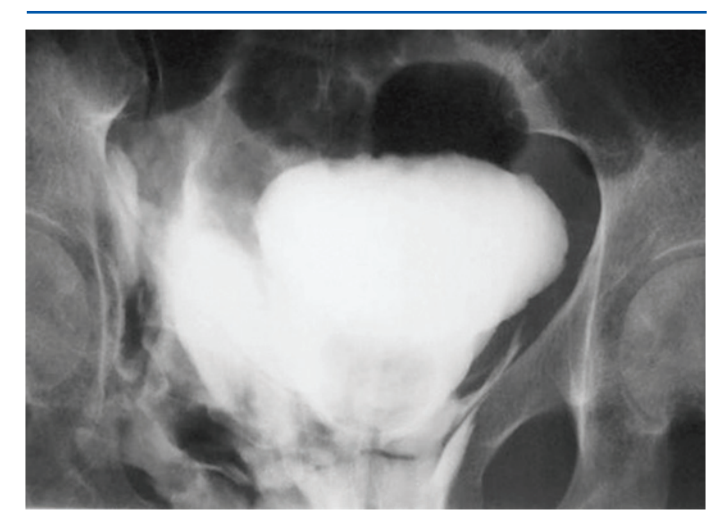


Figure 2. Cystographie. Rupture extrapéritonéale.

faut savoir évoquer l'éventualité d'une plaie vésicale iatrogène lorsque, après une intervention du bas abdomen ou du pelvis, il existe des signes cliniques d'irritation péritonéale ou infectieux. En laparoscopie, la présence de gaz dans le sac collecteur d'urine signe une plaie vésicale qu'il faut rechercher, par une exploration minutieuse ou au besoin en s'aidant d'une perfusion de sérum physiologique coloré au bleu de méthylène passée par la sonde vésicale. Ce dernier procédé peut également être utilisé en chirurgie ouverte. La lésion vésicale est ainsi aisément mise en évidence par l'écoulement d'un liquide bleuté. En résection endoscopique, la plaie vésicale doit être suspectée lorsque le bilan entrée/sortie du lavage continu est négatif et/ou lorsque apparaissent une distension et/ou des douleurs abdominales ou suspubiennes [24].

Examens complémentaires

Biologiques

La bandelette urinaire et l'ECBU (examen cytobactériologique des urines) peuvent mettre en évidence une hématurie microscopique ou macroscopique.

Le bilan sanguin peut révéler une élévation de la créatininémie, des troubles hydroélectrolytiques en rapport avec une résorption d'urine, éventuellement plus marqués si un uropéritoine est présent : augmentation de la créatininémie, de l'urémie, de la natrémie, de la kaliémie et de la chlorémie, diminution du pH.

Radiologique

L'échographie et l'urographie intraveineuse n'ont pas leur place dans le diagnostic de lésion vésicale car leur sensibilité et leur spécificité sont très mauvaises.

Cystographie

Longtemps citée comme examen de référence pour diagnostiquer les plaies de vessie, ses principaux avantages sont une facilité de réalisation et une durée réduite. Elle doit être réalisée avec précaution car il peut exister une lésion urétrale associée. Après un cliché sans injection, au moins 350 ml de produit de contraste dilué sont injectés, permettant de mettre le plus souvent en évidence la lésion recherchée. Enfin, un cliché après vidange vésicale est indispensable pour ne pas méconnaître une lésion postérieure qui serait passée inaperçue lors du remplissage vésical [25]. Le diagnostic de lésion vésicale est porté lorsqu'on observe une extravasation de produit de contraste en dehors de la vessie (Fig. 2, 3). Cet examen a une très bonne spécificité et sensibilité.

Cystoscanner

Le scanner injecté seul ne suffit pas à éliminer une lésion vésicale. L'uroscanner peut méconnaître des lésions vésicales minimes. Le cystoscanner, en injectant environ 250 ml de produit de contraste par la sonde de drainage vésical qui est ensuite clampée, a toute sa place lorsqu'une lésion vésicale est suspectée. Sa spécificité et la sensibilité sont aussi bonnes que pour la cystographie, permettant dans le même temps de faire le bilan des lésions associées (respectivement 100 et 95 %). Le cytoscanner présente une sensibilité un peu moins bonne pour le diagnostic des ruptures intrapéritonéales mais reste l'examen de référence [26, 27].

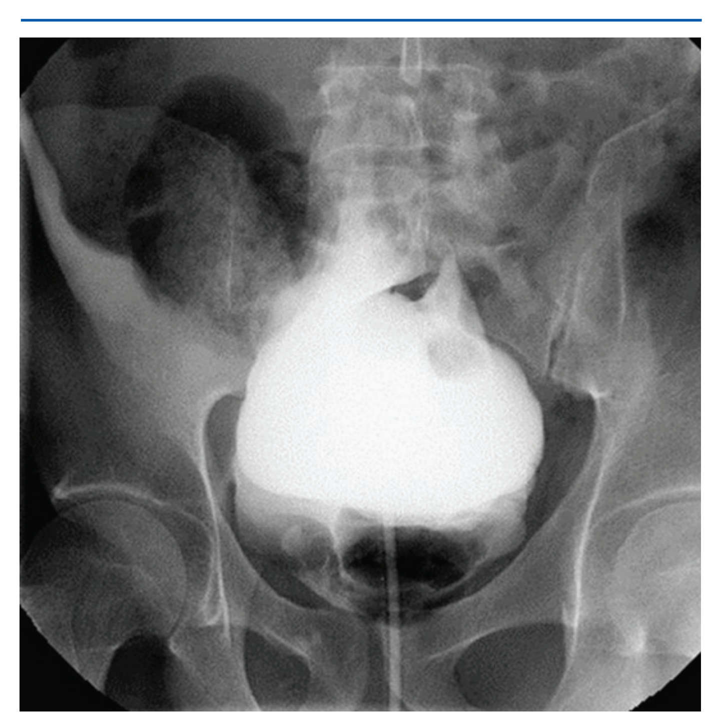


Figure 3. Cystographie. Rupture intrapéritonéale.

Cinquante-huit pour cent des ruptures sont extrapéritonéales, 27 % intrapéritonéales et 15 % sont intra- et sous-péritonéales [5] :

- une rupture extrapéritonéale se caractérise par une extravasation de produit de contraste dans l'espace de Retzius, périvésical et présacré (Fig. 4) ;
- une rupture intrapéritonéale est suspectée par l'extravasation de produit de contraste dans les gouttières paracoliques, l'espace de Douglas, entre les anses digestives ;
- une rupture interstitielle se caractérise par une prise de contraste intrapariétale sans passage de produit en périvésical.

Cependant, la réalisation d'un scanner nécessite que le patient soit stable hémodynamiquement et engendre un coût supérieur à la cystographie.

■ Prise en charge

La prise en charge diffère selon le type de lésion vésicale. Il faut également prendre en compte les lésions associées. Les lésions intra-abdominales peuvent nécessiter une exploration par laparotomie. Une lésion urétrale, notamment en cas de fracture du bassin, peut compliquer le drainage vésical, et donc la prise en charge [25].

Classification

La classification AAST permet d'évaluer la gravité du traumatisme urinaire, qui est corrélée au risque de complications [25, 28] :

- grade 1 : contusion ;
- grade 2 : rupture extrapéritonéale inférieure à 2 cm ;
- grade 3 : rupture extrapéritonéale supérieure à 2 cm ou intrapéritonéale inférieure à 2 cm ;
- grade 4 : rupture intrapéritonéale supérieure à 2 cm ;
- grade 5 : rupture s'étendant au col ou atteignant les méats urétéraux.

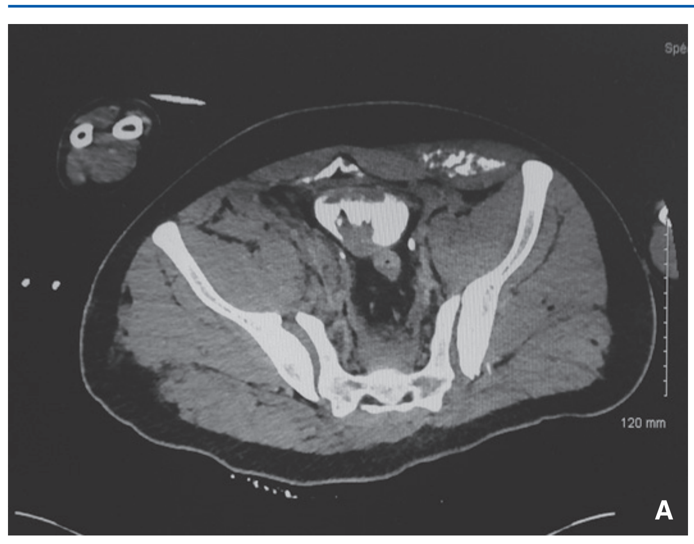




Figure 4. Rupture sous-péritonéale (A, B).

Contusion vésicale

La contusion vésicale ne nécessite pas de traitement spécifique. En cas d'hématurie, il peut être envisagé la pose d'une sonde vésicale de gros calibre afin de réaliser un lavage vésical.

Rupture interstitielle

Elle est rare mais il est tout de même prudent de laisser une sonde vésicale durant une dizaine de jours car il est possible qu'il s'agisse d'une lésion vésicale perforée bouchée [29].

Rupture extrapéritonéale

En première intention, en l'absence de complication, un drainage par une sonde vésicale de bon calibre est la règle, le traitement chirurgical n'étant pas recommandé. Celle-ci est de préférence de gros calibre pour permettre un drainage optimal et le passage de caillot, voire double courant si hématurie macroscopique. La sonde peut être retirée au bout d'une dizaine de jours, 87 % des lésions ayant cicatrisé. Cette prise en charge conservatrice est associée à une faible morbidité [29]. Une cystographie de contrôle est à discuter en fonction de l'importance de la fuite initiale mais on considère qu'à trois semaines 100 % des vessies drainées sont étanches.

Lors de rupture extrapéritonéale associée à d'autres lésions nécessitant une prise en charge chirurgicale, il est recommandé d'effectuer une réparation dans le même temps. De même, une exploration chirurgicale est recommandée lorsque ces lésions touchent le col vésical, le trigone, le vagin, la prostate, ou qu'il existe un corps étranger intravésical (fragment osseux ou autre) [1, 2, 29–31]. Ce geste chirurgical est réalisé de préférence par abord intrapéritonéal (Fig. 5). Puis le drainage vésical est également recommandé. Cela diminue le temps d'hospitalisation et le risque de complication [32, 33].

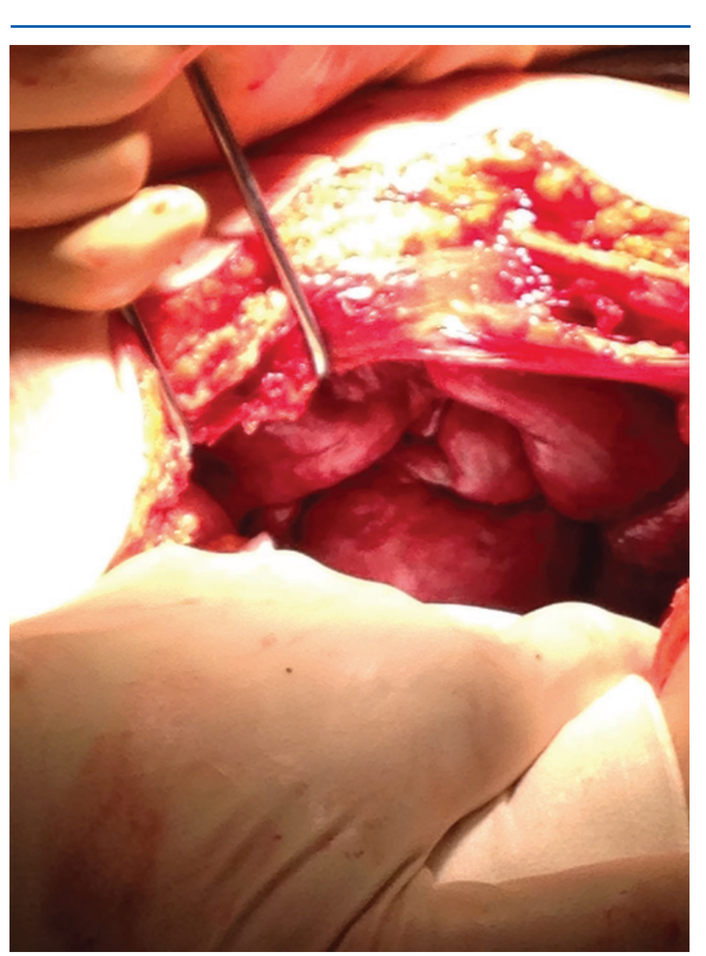


Figure 5. Hématome sur rupture sous-péritonéale de vessie.

Rupture intrapéritonéale

Les ruptures intrapéritonéales doivent être explorées chirurgicalement [25]. Cela permet d'éviter la résorption péritonéale d'urine et de refermer la brèche vésicale.

La lésion siège généralement au dôme, sur 5 à 10 cm. Il faut tout d'abord réaliser un parage des tissus contus. Une suture en deux plans est préférable mais une suture en un plan peut suffire, à réaliser au fil résorbable 2/0 ou 3/0. Le drainage vésical est assuré par une sonde transurétrale ou un drain suspubien, les études n'ayant pas mis en évidence d'avantage à privilégier un type de drainage plutôt qu'un autre [34, 35]. Le drainage est retiré entre le cinquième et le dixième jour selon l'importance de la lésion. Une cystographie de contrôle peut se discuter mais n'est pas indispensable.

La voie d'abord (laparoscopique ou la laparotomie) reste à discuter en fonction des lésions associées et de l'habitude du chirurgien. Lorsque l'atteinte est uniquement vésicale, une réparation par voie cœlioscopique est possible. Lors des lésions iatrogènes en chirurgie robotique ou laparoscopique, la conversion peut s'avérer nécessaire suivant le type de lésion et l'expérience du chirurgien [36].

Rupture mixte

Elles sont à traiter comme une rupture intrapéritonéale.

Plaies pénétrantes

La prise en charge des plaies pénétrantes relève avant tout de la réanimation en raison du nombre élevé de lésions associées mettant en jeu le pronostic vital. Outre le maintien de l'équilibre hémodynamique et l'analgésie, il faut systématiquement débuter une antibiothérapie probabiliste et prévenir le tétanos. L'antibiothérapie est double, associant une pénicilline G au métronidazole, ou triple avec aminoside, céphalosporine et métronidazole s'il existe une contamination fécale [2].

Si l'exploration doit être systématique, schématiquement on peut définir trois situations [2, 6] :

- plaie simple du dôme vésical : exploration endovésicale, repérage des orifices d'entrée après retrait des corps étrangers et des caillots sanguins, parage puis fermeture en deux plans de fil résorbable, le plus souvent sur une cystostomie de gros calibre, 20 à 24 Ch (charrière) sortant par une contre-incision. Une sonde vésicale transurétrale est également mise en place, de plus petit diamètre, 16 à 18 Ch, pour permettre l'écoulement d'éventuelles sécrétions urétrales ;
- plaie latérale ou du fond vésical : on procède à l'exploration endovésicale par une cystotomie au dôme pour ne pas mobiliser les hématomes juxtavésicaux qui tamponnent les saignements, retrait des caillots et des corps étrangers puis parage et suture des zones lésées après mise en place de sondes urétérales 5 ou 6 Ch. Si la plaie est juxtaméatique ou trigonale, les sondes urétérales sont laissées en place et sorties par une contre-incision. On laisse en place une sonde vésicale ou de cystostomie. Dans la très rare situation où la plaie du trigone est non suturable, la sonde vésicale sans ballonnet est placée de telle façon que son extrémité affleure le col vésical ;
- vessie détruite : dans ces cas exceptionnels, il s'agit le plus souvent d'un polytraumatisé et le choix de l'urétérostomie cutanée simple ou transiléale s'impose [37]. Chez un patient hémodynamiquement instable, une urétérostomie in situ par mise en place de sondes urétérales sorties par une contre-incision cutanée peut permettre un drainage simple, rapide et efficace des urines. Si le patient survit, une dérivation ou une reconstruction vésicale plus complexe peut être envisagée à distance.

Dans tous les cas, l'espace périvésical est drainé. La sonde vésicale est retirée après 15 à 20 jours et la cystostomie retirée après vérification de l'étanchéité vésicale, de la reprise de mictions satisfaisantes et surtout de l'absence de résidu postmictionnel significatif.

Plaies iatrogènes

La mesure principale concernant les plaies iatrogènes est la prévention : bonne exposition, instrumentation adaptée et recours à la cystoscopie ou à l'injection intraveineuse d'indigo carmin (5 ml en bolus) additionnée de 10 mg de furosémide au moindre doute lors d'une intervention potentiellement délétère pour la vessie. En effet, si la plaie est découverte en peropératoire, elle est bien sûr réparée sur le champ. En cas de lésion découverte après l'intervention, la reprise chirurgicale est le plus souvent la seule solution [1].

Une petite plaie vésicale lors d'une intervention laparoscopique peut être suturée directement lorsqu'elle se présente au dôme. Si, en revanche, elle intéresse le trigone, se trouve être difficile d'accès, étendue, ou associée à d'autres lésions, il faut impérativement convertir et réparer par voie ouverte [38]. Certains drainent simplement la vessie s'il existe une petite brèche et surveillent étroitement l'apparition d'un péritonisme qui imposerait une reprise chirurgicale [8].

La promontofixation laparoscopique mérite une attention toute particulière : en effet, une fuite vésicale au décours d'une intervention fixant une bandelette prothétique sur un relief ostéoarticulaire peut s'avérer délétère si elle passe inaperçue ou si elle n'est pas correctement réparée. La plaie vésicale doit être recherchée impérativement au moindre doute et correctement traitée. En cas de plaie importante, difficilement suturable, ou mal située, la conversion est parfois nécessaire et l'abandon de l'intervention peut parfois être la seule solution si la réparation reste précaire.

Un passage intravésical d'une bandelette sous-urétrale, s'il est découvert en peropératoire, est traité après repositionnement de la bandelette par un maintien de la sonde vésicale 48 à 72 heures [1].

Une plaie vésicale au décours d'une césarienne est traitée par une suture vésicale en deux plans. En cas de déchirure vésicale au décours d'un accouchement par voie basse au forceps, la vessie est suturée par voie vaginale en deux plans [1].

Lorsqu'une plaie vésicale intrapéritonéale est faite lors d'une résection transurétrale de la vessie, l'exploration de la cavité abdominale s'impose, classiquement par laparotomie, éventuellement par laparoscopie, à la recherche de lésions associées après évacuation du liquide d'irrigation et des caillots, puis suture vésicale [1, 24].

Enfin, lorsque la plaie vésicale est découverte plus tardivement, l'exploration chirurgicale par laparotomie sous-ombilicale semble être la meilleure solution [1, 24].

■ Évolution et pronostic

L'évolution est favorable si la plaie vésicale est diagnostiquée et prise en charge de manière adaptée.

Le pronostic est lié aux lésions associées : si le patient survit, la guérison sans séquelle est le plus souvent de mise.

En fonction de la gravité de la lésion vésicale, de sa localisation et de son mécanisme lésionnel [28], certaines complications peuvent toutefois être observées : après la prise en charge chirurgicale, une hématurie macroscopique peut persister (40 %) et une infection du site opératoire peut survenir (30 %), tout comme une orchite (20 %), une infection urinaire (10 %), voire une fistule urinaire (10 %) [39].

Il peut exister à distance des symptômes d'urgenturie, répondant aux anticholinergiques [29].

Les lésions intéressant le col vésical chez la femme sont responsables d'une incontinence urinaire dans 50 à 100 % des cas. En cas de lésions vésicales associées à une plaie vaginale ou rectale, le risque de fistule n'est pas négligeable, mais n'est pas chiffré [23].

■ Conclusion

Le diagnostic des traumatismes vésicaux est essentiel pour assurer une prise en charge adaptée. Le cystoscanner doit être réalisé dans le bilan initial des traumatismes abdominopelviens fermés. Les traumatismes pénétrants ou intrapéritonéaux doivent faire l'objet d'une exploration chirurgicale. Les ruptures de vessie sous-péritonéales peuvent être traitées par drainage seul. Les séquelles sont rares, le pronostic de ces lésions vésicales étant lié aux lésions associées.

“ Points essentiels

- Suspecter un traumatisme vésical si hématurie macroscopique et fracture du bassin.
- Cystoscanner en cas de doute sur une lésion vésicale.
- Exploration chirurgicale des lésions vésicales intrapéritonéales.
- Les ruptures sous-péritonéales non compliquées sont traitées par drainage vésical.
- La iatrogénie est l'étiologie la plus fréquente.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Hartanto VH, Nitti VW. Recent advances in management of female lower urinary tract trauma. *Curr Opin Urol* 2003;**13**(4):279–84.

[2] Gomez RG, Ceballos L, Coburn M, Corriere JN, Dixon CM, Lobel B, et al. Consensus statement on bladder injuries. *BJU Int* 2004;**94**(1):27–32.

[3] Hochberg E, Stone NN. Bladder rupture associated with pelvic fracture due to blunt trauma. *Urology* 1993;**41**(6):531–3.

[4] Cornelius BG. Traumatic bladder laceration in the absence of pelvic fracture. *J Trauma Nurs* 2009;**16**(1):24–6.

[5] Rambeaud JJ, Descotes JL, Sappey O, Boillot B, Payen E, Stefani B, et al. Rupture traumatique de vessie. À propos de 26 cases. *Chir Mem Acad Chir* 1996;**121**(5):363–6.

[6] Mianné D, Guillotreau J, Lonjon T, Dumurgier C, Argeme M. Les plaies par arme à feu du bas appareil urinaire chez l'homme. Prise en charge chirurgicale dans le contexte de l'urgence. *J Chir (Paris)* 1997;**134**(4):139–53.

[7] Petros FG, Santucci RA, Al-Saigh NK. The incidence, management, and outcome of penetrating bladder injuries in civilians resultant from armed conflict in Baghdad 2005-2006. *Adv Urol* 2009:275634.

[8] Corriere JN, Sandler CM. Diagnosis and management of bladder injuries. *Urol Clin North Am* 2006;**33**(1):67–71.

[9] Balbay MD, Cimentepe E, Unsal A, Bayrak O, Koç A, Akbulut Z. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. *J Urol* 2005;**174**(6):2260–2 [discussion 2262–3].

[10] Frachet O, Cordier G, Henry N, Tligui M, Gattegno B, Sebe P. Perforations vésicales au cours d'une résection transurétrale de tumeur de vessie. *Prog Urol* 2007;**17**:1310–2.

[11] Rödder K, Olianas R, Fisch M. Bladder injury. Diagnostics and treatment. *Urol Ausg A* 2005;**44**(8):878–82.

[12] Ozdemir E, Ozturk U, Celen S, Sucak A, Gunel M, Guney G, et al. Urinary complications of gynecologic surgery: iatrogenic urinary tract system injuries in obstetrics and gynecology operations. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;**38**(3):217–20.

[13] Soulié M, Cuvillier X, Benaïssa A, Mouly P, Larroque JM, Bernstein J, et al. The tension-free transvaginal tape procedure in the treatment of female urinary stress incontinence: a French prospective multicentre study. *Eur Urol* 2001;**39**(6):709–14 [discussion 715].

[14] Klauschie JL, Suozzi BA, O'Brien MM, McBride AW. A comparison of laparoscopic and abdominal sacral colpopexy: objective outcome and perioperative differences. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;**20**(3):273–9.

[15] Diwadkar GB, Barber MD, Feiner B, Maher C, Jelovsek JE. Complication and reoperation rates after apical vaginal prolapse surgical repair: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;**113**(2 Pt 1):367–73.

[16] Sawkar HP, Kim DY, Thum DJ, Zhao L, Cashy J, Bjurlin M, et al. Frequency of lower urinary tract injury after gastrointestinal surgery in the nationwide inpatient sample database. *Am Surg* 2014;**80**(12):1216–21.

[17] Shin JY, Yoon SM, Choi HJ, Lee SN, Kim HB, Joo WC, et al. A case of post-radiotherapy urethral stricture with spontaneous bladder rupture, mimicking obstructive uropathy due to cancer metastasis. *Electrolyte Blood Press* 2014;**12**(1):26–9.

[18] Parker H, Hoonpongsimanont W, Vaca F, Lotfipour S. Spontaneous bladder rupture in association with alcoholic binge: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 2009;**37**(4):386–9.

[19] Brewer ME, Wilmoth RJ, Enderson BL, Daley BJ. Prospective comparison of microscopic and gross hematuria as predictors of bladder injury in blunt trauma. *Urology* 2007;**69**(6):1086–9.

[20] Taffet R. Management of pelvic fractures with concomitant urologic injuries. *Orthop Clin North Am* 1997;**28**(3):389–96.

[21] Avey G, Blackmore CC, Wessells H, Wright JL, Talner LB. Radiographic and clinical predictors of bladder rupture in blunt trauma patients with pelvic fracture. *Acad Radiol* 2006;**13**(5):573–9.

[22] Morgan DE, Nallamala LK, Kenney PJ, Mayo MS, Rue LW. CT cystography: radiographic and clinical predictors of bladder rupture. *AJR Am J Roentgenol* 2000;**174**(1):89–95.

[23] Black PC, Miller EA, Porter JR, Wessells H. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. *J Urol* 2006;**175**(6):2140–4 [discussion 2144].

[24] Summerton DJ, Kitrey ND, Lumen N, Serafetinidis E, Djakovic N, European Association of Urology. EAU guidelines on iatrogenic trauma. *Eur Urol* 2012;**62**(4):628–39.

[25] Lumen N, Kuehhas FE, Djakovic N, Kitrey ND, Serafetinidis E, Sharma DM, et al. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. *Eur Urol* 2015;**67**(5):925–9.

[26] Deck AJ, Shaves S, Talner L, Porter JR. Computerized tomography cystography for the diagnosis of traumatic bladder rupture. *J Urol* 2000;**164**(1):43–6.

[27] Quagliano PV, Delair SM, Malhotra AK. Diagnosis of blunt bladder injury: a prospective comparative study of computed tomography cystography and conventional retrograde cystography. *J Trauma* 2006;**61**(2):410–21 [discussion 421–2].

[28] Pereira BMT, de Campos CCC, Calderan TRA, Reis LO, Fraga GP. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. *World J Urol* 2013;**31**(4):913–7.

[29] Corriere JN, Sandler CM. Bladder rupture from external trauma: diagnosis and management. *World J Urol* 1999;**17**(2):84–9.

[30] Bodner DR, Selzman AA, Spirnak JP. Evaluation and treatment of bladder rupture. *Semin Urol* 1995;**13**(1):62–5.

[31] Lee WK, Roche CJ, Duddalwar VA, Yee WC. Combined intraperitoneal and extraperitoneal rupture of bladder. *J Trauma* 2002;**52**(3):606.

[32] Johnsen NV, Young JB, Reynolds WS, Kaufman MR, Milam DF, Guillamondegui OD, et al. Evaluating the role for operative repair of extraperitoneal bladder rupture following blunt pelvic trauma. *J Urol* 2016;**195**(3):661–5.

[33] Kotkin L, Koch MO. Morbidity associated with nonoperative management of extraperitoneal bladder injuries. *J Trauma* 1995;**38**(6):895–8.

[34] Volpe MA, Pachter EM, Scalea TM, Macchia RJ, Mydlo JH. Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? *J Urol* 1999;**161**(4):1103–5.

[35] Parry NG, Rozycki GS, Feliciano DV, Tremblay LN, Cava RA, Voeltz Z, et al. Traumatic rupture of the urinary bladder: is the suprapubic tube necessary? *J Trauma* 2003;**54**(3):431–6.

[36] Philip S, Hurley P. Changing patterns of iatrogenic ureteric and bladder injuries in the era of laparoscopic and robotic surgery: a review of 114 consecutive injuries. *J Urol* 2015;**193**(4):208.

[37] Hulscher JB, Boon TA, van der Werken C. Staged operative treatment in a septic patient with an infected, unstable pelvis, and a missed bladder rupture. *J Trauma* 1999;**46**(5):965–6.

[38] Poffenberger RJ. Laparoscopic repair of intraperitoneal bladder injury: a simple new technique. *Urology* 1996;**47**(2):248–9.

[39] Echeverría-García FE, García-Perdomo HA, Barney E. Complications in the management of bladder trauma in a third level hospital. *Arch Esp Urol* 2014;**67**(4):297–302.

A. Oitchayomi, Assistante.

A. Doerfler, Praticien hospitalier (doerfler-a@chu-caen.fr).

Service d'urologie, CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Oitchayomi A, Doerfler A. Prise en charge des traumatismes de la vessie. EMC - Urologie 2016;9(2):1-6 [Article 18-214-A-10].



Fistules vésicales

J.-A. Long, J.-L. Descotes, J.-J. Rambeaud

Les fistules vésicales mettent en communication la vessie et un organe adjacent. Les fistules les plus fréquentes sont entérovésicales (principalement sigmoïdovésicale) et vésicovaginales. Les causes sont variées. Les fistules vésicovaginales sont majoritairement liées à une complication d'une chirurgie gynécologique, en particulier l'hystérectomie. L'incontinence urinaire est la manifestation clinique orientant le diagnostic. L'étiologie principale des fistules entérovésicales est une complication d'une sigmoïdite diverticulaire. Les signes cliniques sont la pneumaturie et les infections urinaires récidivantes. La fécalurie est pathognomonique mais rare. L'examen clinique et l'endoscopie sont systématiques. Les opacifications digestives, gynécologiques et urologiques sont à adapter au contexte clinique. La présence d'une néoplasie pelvienne est à rechercher en cas d'apparition spontanée. Le traitement d'une fistule génito-urinaire s'effectue après 3 mois d'évolution au minimum. Il consiste en une résection de la fistule avec fermeture vésicale et génitale (vaginale ou utérine). Un lambeau d'interposition épiploïque ou un lambeau de grande lèvre permet d'améliorer les résultats. La voie d'abord peut être haute (transvésicale et transpéritonéovésicale) ou transvaginale. Les résultats sont variables en fonction de la qualité des tissus à réparer. Le traitement d'une fistule sigmoïdovésicale est chirurgical après traitement de la phase aiguë en raison de l'absence de guérison spontanée. Il consiste en une sigmoïdectomie. Le temps vésical consiste en une cystectomie partielle.

Mots clés : Fistule vésicale ; Fistule vésicovaginale ; Fistule vésico-utérine ; Fistule sigmoïdovésicale

Plan

Introduction

Les fistules vésicales font communiquer la cavité vésicale avec un organe creux ou la peau.

On distingue parmi les fistules vésicales les communications entre la vessie et l'appareil gynécologique (vésicovaginales ou vésico-utérines) et les fistules avec une cavité digestive (entéro-vésicales et plus particulièrement sigmoïdovésicales). Les étiologies et les traitements dépendent du type de fistule et de la qualité des tissus à réparer.

Fistules vésicovaginales

Les fistules vésicovaginales font communiquer la vessie avec le vagin. Celles liées aux traumatismes obstétricaux sont devenues très peu fréquentes avec l'avènement de l'obstétrique moderne dans les pays développés.

Actuellement, la majorité des fistules vésicogénitales dans les pays industrialisés est secondaire à la chirurgie, principalement à l'hystérectomie.

Causes et localisation des fistules

Fistules compliquant la chirurgie pelvienne

La chirurgie gynécologique est actuellement la principale cause de fistule vésicovaginale dans les pays industrialisés. La plaie de la vessie est retrouvée dans 1 % des cas et est la principale lésion viscérale au cours des hystérectomies par voie abdominale quel que soit le type d'exérèse [1]. Les fistules vésicovaginales après hystérectomie par voie vaginale sont moins fréquentes. Quelle que soit la voie d'abord, une large majorité des fistules est notée entre le fond vaginal et la face postérieure de la vessie au-dessus de la barre intertrigonale : ce sont les fistules supratrigonales. Les hystérectomies laparoscopiques ou préparées par cœlioscopie peuvent également se compliquer de plaies vésicales [2]. Les trachelectomies pour exérèse de col restant sont également à risque. Outre les hystérectomies, des fistules trigonales sont observées au cours de colporrhaphies antérieures ou lors de chirurgie urétrale. Des cas de fistules après mise en place de bandelettes sous-urétrales,

bandelettes TOT (*trans obturator tape* ou bandelette par voie transobturatrice) ou TVT (*tension free vaginal tape* ou bandelette vaginale sans tension), ont été décrits [3].

Les césariennes peuvent également se compliquer de fistules vésicovaginales, notamment sur un utérus multicicatriciel. La radiothérapie pelvienne est un facteur favorisant et aggravant.

Fistules obstétricales

Ces fistules ne sont plus vues dans les pays industrialisés depuis l'avènement de l'obstétrique moderne. Elles sont liées à une compression ischémique pelvipérinéale intéressant la vessie, le vagin, mais également fréquemment l'urètre et le col vésical. Elles sont de plus mauvais pronostic que les fistules survenant après chirurgie pelvienne car elles sont plus étendues et fréquemment sphinctériennes. Elles sont actuellement le plus souvent observées en Afrique.

Fistules radiques

Elles émaillent l'évolution de néoplasies traitées de manière extensive par chirurgie et radiothérapie. Elles peuvent être spontanées. Leur pronostic est péjoratif en raison du défaut de cicatrisation des tissus irradiés. Les échecs de fermeture sont fréquents et peuvent justifier d'une dérivation urinaire cutanée.

Fistules néoplasiques

Les fistules néoplasiques sont l'évolution locale de tumeurs pelviennes cervicales, vésicales ou utérines. Elles sont de traitement malaisé et nécessitent fréquemment une dérivation urinaire cutanée.

Classification des fistules vésicovaginales

Les classifications des fistules vésicovaginales sont nombreuses. Elles sont fondées sur la description de la taille et de la localisation de la fistule. Ces classifications ne donnent pas nécessairement d'informations sur la difficulté de traitement ou sur le pronostic de ces fistules. Elles permettent de différencier les fistules vésicovaginales simples postopératoires, de petite taille, survenant sur des tissus sains des fistules vésicovaginales complexes de grande taille atteignant le col vésical, l'uretère ou l'urètre, de grande taille survenant sur des tissus à potentiel de cicatrisation faible ou avec une perte de substance importante [4, 5].

Prévention

La prévention des fistules vésicovaginales au cours des hystérectomies abdominales repose sur l'identification de plaies de la vessie qui peuvent être méconnues. La plaie vésicale est effectuée au cours de la dissection de la base vésicale du col utérin et de la partie supérieure du vagin. La dissection atraumatique de cette région est essentielle. La vessie devrait être séparée du vagin 1 cm au-delà de la tranche de section vaginale. La dissection peut être rendue difficile par les abords itératifs. L'utilisation de la coagulation monopolaire doit être réduite au maximum dans cette région afin de limiter le risque de plaie. L'injection intravésicale de bleu de méthylène est une aide en cas de doute [1].

En cas d'abord itératif, une large cystotomie avec insertion d'un doigt intravésical peut aider à trouver le plan de dissection. Cette ouverture vésicale suturée est préférable à une petite plaie méconnue.

La fermeture d'une plaie de la vessie est effectuée au mieux par une suture en deux plans au fil résorbable.

L'interposition d'épiploon permet de limiter le risque de fistule vésicovaginale [6, 7].

La mise en place d'un drainage vésical pour une durée de 10 jours est la règle après une plaie vésicale.

Au cours des hystérectomies vaginales, la prévention des plaies vésicales repose sur le refoulement vers le haut de la vessie par une valve vaginale. Certains auteurs recommandent d'injecter 5 ml de bleu de méthylène dans la vessie afin de visualiser plus facilement une plaie lors d'une ouverture intempestive. Les plaies de la vessie sont majoritairement supratrigonales et siègent au même endroit qu'au cours des hystérectomies abdominales.

L'hystérectomie laparoscopique ou préparée par laparoscopie est également à risque de plaie de vessie ou des uretères. Les mêmes principes de prévention de ces plaies en chirurgie ouverte sont superposables en laparoscopie. Il faut penser à la plaie lorsque la poche à urine est remplie d'air.

Les facteurs de risque connus de plaie de vessie sont une césarienne antérieure, une endométriose, un myome cervical, une irradiation pelvienne ou une conisation [8].

Identification de la fistule

Une patiente qui présente une fuite liquidienne par le vagin après une chirurgie pelvienne nécessite un examen approfondi. Les fistules peuvent être notées soit immédiatement après la chirurgie, soit avec un retard pouvant aller de 10 à 20 jours. Il n'est pas rare de retrouver les patientes après plusieurs mois d'évolution d'une incontinence. Cette incontinence peut passer pour une incontinence urinaire d'effort ou pour une instabilité détrusorienne. Une chirurgie de soutènement sous-urétral peut être retrouvée dans les suites afin de traiter cette incontinence. La persistance de fuites passe alors pour un échec de cette chirurgie d'incontinence.

Examen clinique

La patiente est examinée en position gynécologique avec une vessie remplie. Un examen au spéculum est réalisé. Une cystoscopie est couplée à l'examen clinique.

Un test à la toux est effectué en position couchée et debout. Le fond vaginal est soigneusement examiné au spéculum. Une injection intravésicale de colorants est souvent nécessaire.

Les patientes doivent être examinées vessie pleine. Des manœuvres de toux sont effectuées en position debout et couchée sur le dos.

La quantité de la perte d'urine dépend de la taille et de l'emplacement de la fistule. Les fuites peuvent être majorées par une insuffisance sphinctérienne ou une instabilité détrusorienne associées.

En présence d'un doute fort sans fistule vésicovaginale retrouvée, le test aux trois tampons de Moir permet de mettre en évidence de petites fistules. De l'indigo carmin est instillé dans la vessie. Trois mèches vaginales sont mises dans le vagin du haut vers le bas. La patiente est invitée à marcher, prendre les escaliers, tousser pendant 20 minutes. Les tampons sont alors examinés. Une fuite urétrale ne colore que le tampon inférieur. Une fistule est soupçonnée si le tampon du haut est souillé ou si celui du milieu est souillé dans sa partie supérieure.

La sensibilité du test aux trois tampons est plus importante que celle de la cystoscopie.

La cystoscopie permet d'apprécier les rapports de la fistule avec le col vésical, le trigone et les orifices urétéraux. Reconnaître la fistule n'est pas si aisé.

L'examen sous anesthésie générale permet une exploration plus confortable [9].

Urétrocystographie ou cystoscanner

L'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle (UCRM) permet de mettre en évidence la fistule et d'apprécier son trajet, ainsi que sa taille. Elle est optionnelle en cas d'examen clinique et de cystoscopie suffisamment informatifs.

Le scanner avec injection intraveineuse de produit de contraste (uroscanner) et injection intravésicale de produit de scanner (cystoscanner) permet de remplacer avantageusement la cystographie.

L'uroscanner permet d'effectuer le diagnostic différentiel avec une fistule urétérovaginale, en particulier après chirurgie gynécologique.

Traitement

Évaluation clinique

L'évaluation précise de l'intégrité des tissus vésicaux et vaginaux, des uretères et de la fonction urétrale sphinctérienne est obligatoire.

Des fistules complexes ne sont pas rares. Dans une série de fistules postchirurgicales publiées par Symmonds [1], 10 % des fistules étaient multiples, 10 % avaient impliqué un ou les deux uretères et 10 % étaient complexes avec implication d'une fistule intestinale ou urétérale en plus de la fistule vésicovaginale.

Les tentatives prématurées de réparation (10-15 jours après l'opération causale) sont un facteur de risque d'échec [8].

Plusieurs semaines de délai sont nécessaires afin de permettre une trophicité des tissus favorable à une cicatrisation satisfaisante.

Le délai énoncé par Thompson est de 12 semaines pour les fistules posthystérectomie en dehors des conditions particulières des tissus irradiés. Cela tient aussi compte de la possibilité de fermeture spontanée, qui peut arriver dans 15 % à 20 % des cas [10, 11].

Attendre plus longtemps semble avoir un impact social défavorable.

La réparation doit être évitée en présence d'inflammation encore apparente, d'infection ou d'œdème [10].

Principes de traitement

Le principe de traitement repose sur l'exérèse de la fistule, l'avivement des berges vaginales et vésicales et une large mobilisation des tissus.

Les voies d'abord abdominales s'opposent aux voies transvaginales.

Voies d'abord

Voie transvaginale. La réparation standard transvaginale d'une fistule supratrigonale vésicovaginale implique de réséquer la fistule en étendant l'incision de la fistule à une incision transversale vaginale.

Un décollement vésicovaginal est effectué afin de permettre une mobilisation sans tension de la vessie.

La fermeture vésicale est effectuée en deux plans. Le plan muqueux est effectué par un fil résorbable 4/0. La musculeuse est suturée de la même manière. Un test d'étanchéité à l'eau vérifie l'étanchéité de la suture.

Un tissu d'interposition par un lambeau péritonéal ou un lambeau de grande lèvre (procédé de Martius) permet de diminuer le risque d'échec [12]. Le vagin est ensuite fermé en deux plans.

Voie abdominale. *Voie haute transpéritonéovésicale ou transvésicale sous-péritonéale.* Malgré des suites opératoires plus longues, la voie d'abord abdominale est recommandée en cas de fistule complexe, d'interventions multiples, de lésion cicatricielle significative et en cas de tissus irradiés.

La technique d'ouverture sagittale de la vessie en bivalve permet d'inciser la vessie jusqu'à la fistule (Fig. 1). La fistule est réséquée (Fig. 2). Le vagin est refermé en deux plans.

Un tissu d'interposition péritonéal ou épiploïque permet d'améliorer les résultats, en particulier au sein de tissus irradiés (Fig. 3) [6, 7]. La vessie est fermée en deux plans (Fig. 4).

Les résultats sont fonction de l'étiologie et de la qualité des tissus. Ils sont excellents dans le traitement d'une fistule simple après hystérectomie.

Approche laparoscopique. Les techniques de fermeture de fistule vésicovaginale sont applicables à la chirurgie laparoscopique. Les mêmes principes que par voie transpéritonéale sont applicables [13, 14].

Colpocléisis partiel (opération de Latzko). Le colpocléisis du dôme vaginal autour de la fistule par solidarisation de la face postérieure et antérieure du vagin permettrait selon Latzko un taux de 92 % de succès [15].

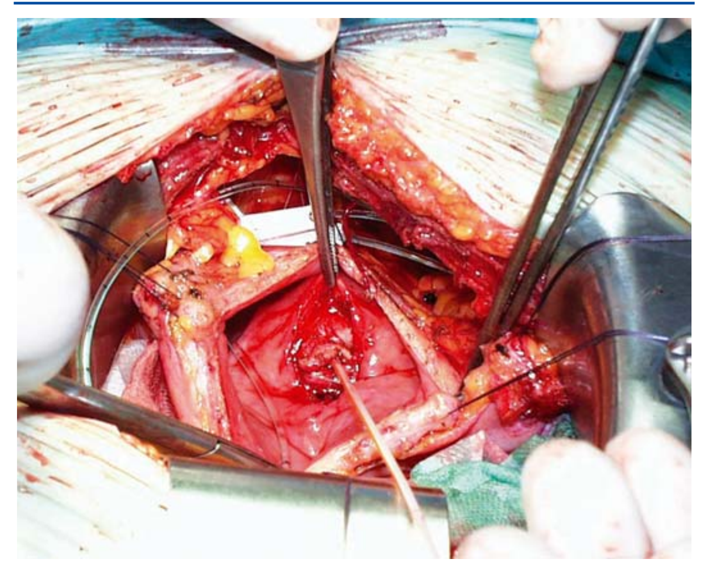


Figure 1. Voie transvésicopéritonéale. Dissection de la fistule qui est intubée par une sonde tutrice.

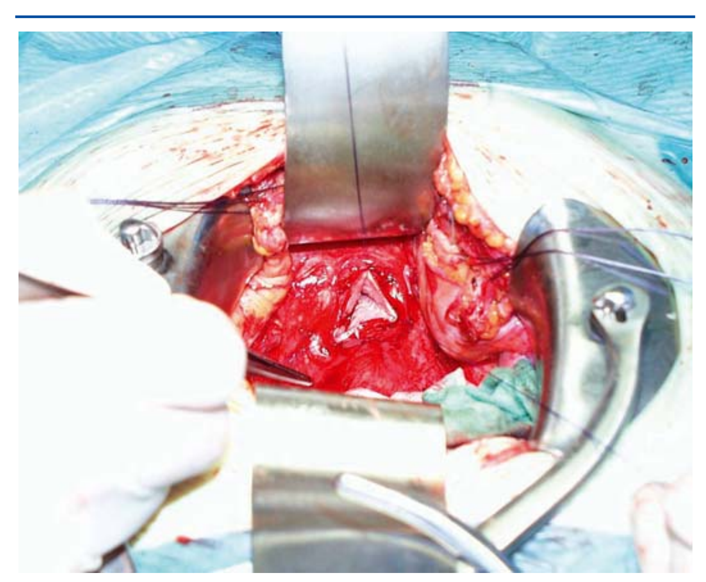


Figure 2. Résection de la fistule et aspect de l'ouverture vaginale après décollement vésicovaginal.

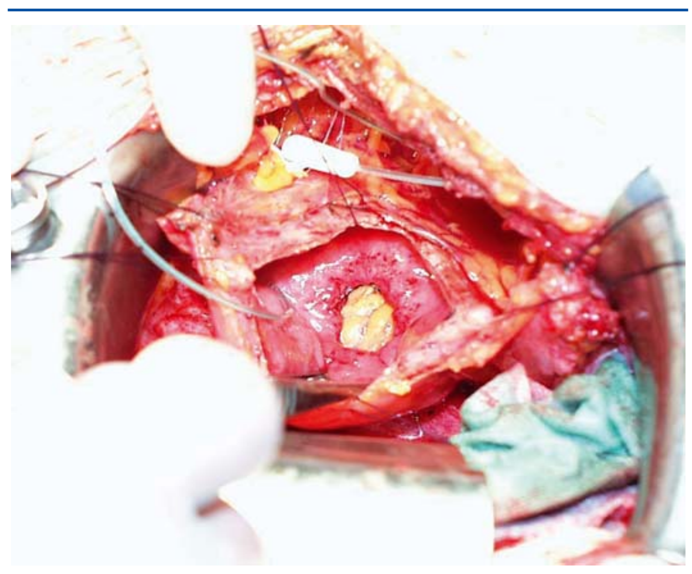


Figure 3. Interposition d'un lambeau épiploïque (vue transvésicale).

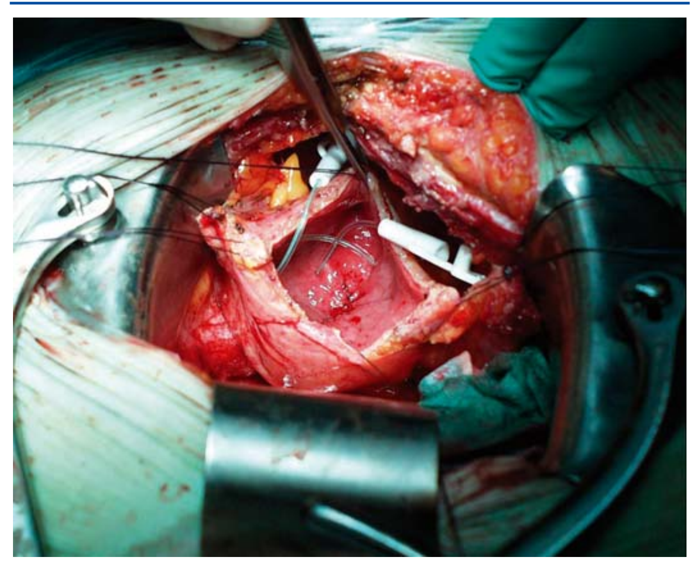


Figure 4. Aspect après fermeture transvésicale de la fistule.

Fistules vésico-utérines

Les fistules vésico-utérines mettent en communication la vessie avec l'utérus. Elles sont plus rares que les fistules vésicovaginales (1 % à 5 % des fistules vésicogénitales) [9].

Physiopathologie

Elles mettent en communication la face postérieure de la vessie et le corps ou le col utérin.

L'étiologie la plus fréquente dans les pays industrialisés est la plaie de la vessie méconnue au cours d'une césarienne. Les fistules après accouchement traumatique et extraction instrumentale sont en net recul.

Elles peuvent être liées à une plaie vésicale méconnue, à une dévascularisation par une dissection trop proche de la vessie ou à une compression utérovésicale prolongée par le fœtus avec nécrose ischémique des parois utérines et vésicales.

Signes cliniques

Les signes cliniques sont souvent tardifs. Le syndrome de Youssef est la manifestation la plus classique [16] :

- aménorrhée ;
- ménourie ;
- hématurie cataméniale.

Le syndrome peut être plus fruste avec des fuites d'urines vaginales pouvant passer pour une fistule vésicovaginale.

Identification de la fistule

Examen clinique

L'examen gynécologique au spéculum après injection intravésicale avec du bleu de méthylène permet de voir l'extériorisation de bleu de méthylène par le col utérin.

Une cystoscopie est couplée à l'examen gynécologique. La fistule est rarement mise en évidence.

Opacification vésicale et utérine

L'hystérographie est l'examen le plus rentable à l'identification de la fistule (Fig. 5) [9]. L'échographie peut mettre en évidence le trajet fistuleux (Fig. 6).

Le scanner avec opacification vésicale peut être employé. L'uroscanner permet d'étudier les bas uretères.

Principes de traitement

Traitement médical

Un drainage vésical prolongé associé à un traitement supprimant les cycles menstruels pendant 6 mois peut être suffisant [17].

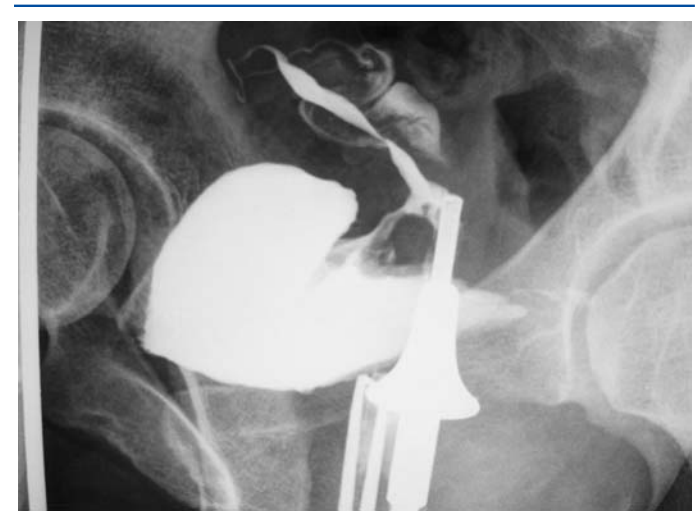


Figure 5. Hystérographie couplée à une cystographie permettant de mettre en évidence une fistule entre l'isthme et la face postérieure de la vessie.

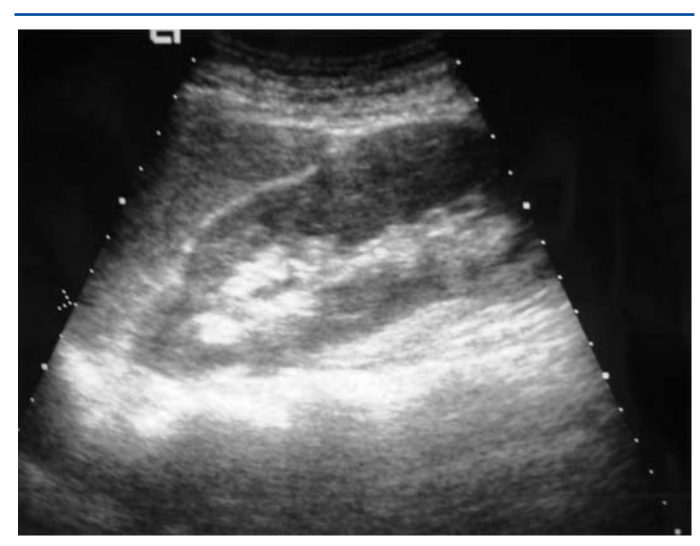


Figure 6. Visualisation échographique d'une fistule vésico-utérine.

Traitement chirurgical

Conservation utérine. En cas de désir de grossesse, une dissection vésico-utérine avec fermeture séparée plan par plan avec interposition d'épiploon est réalisée après 3 mois d'évolution. Ce délai permet d'attendre une fermeture spontanée et l'obtention de tissus autorisant une cicatrisation favorable (Fig. 7 à 9).

Hystérectomie subtotale ou totale. En cas d'absence de désir de grossesse, le sacrifice utérin est préférable.

Fistules entérovésicales

Les fistules entérovésicales mettent en communication l'intestin et la vessie.

Parmi les fistules entérovésicales, nous distinguons les fistules spontanées principalement sigmoïdovésicales, en rapport avec une complication d'une sigmoïdite diverticulaire ou d'un cancer du côlon, des fistules iatrogènes après colectomie et anastomose primaire.

Fistules sigmoïdovésicales

Épidémiologie

Les fistules colovésicales sont des événements rares, mais sont rapidement objectivées par leur présentation clinique.

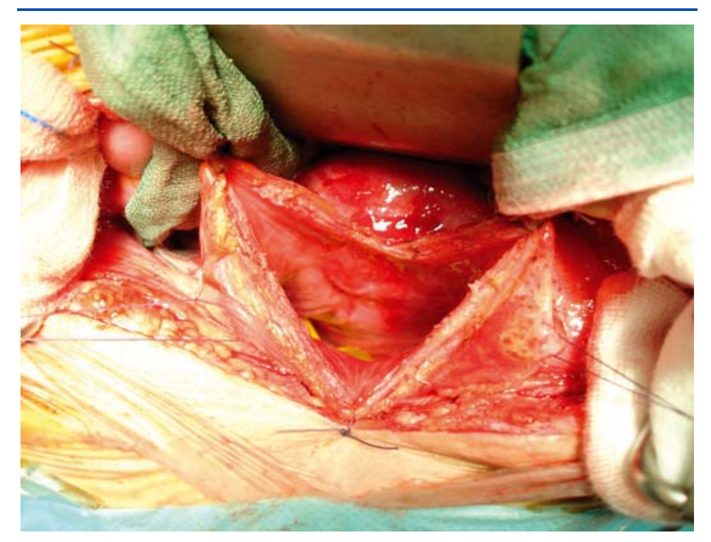


Figure 7. Fistule vésico-utérine après césarienne (voie transpéritonéo-vésicale).

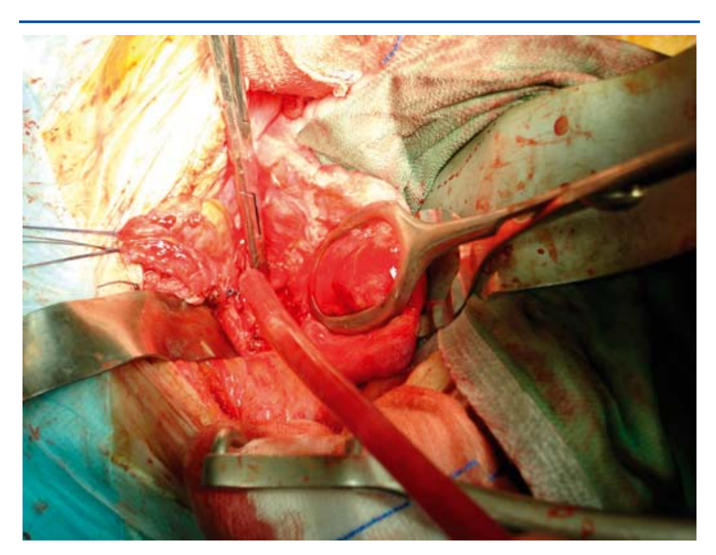


Figure 8. Décollement vésico-utérin permettant de cliver la fistule.

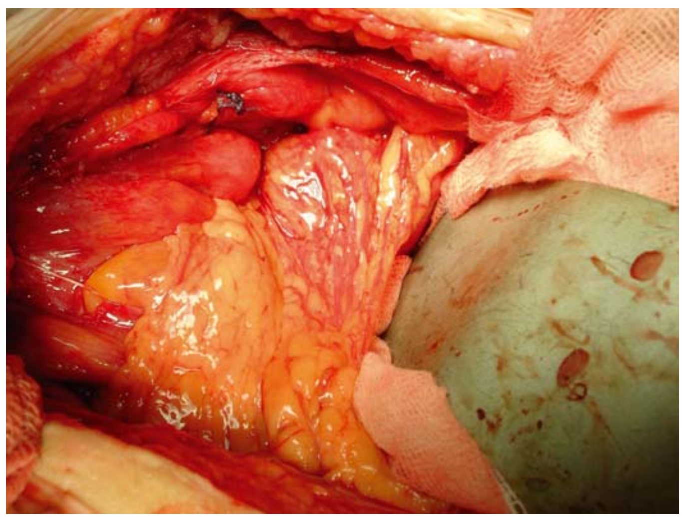


Figure 9. Intervention d'un lambeau épiploïque intervésico-utérin.

Les fistules entérovésicales apparaissent communément entre le côlon sigmoïde et la vessie même si les communications entre l'intestin grêle et la vessie ou les uretères sont décrites.

Les fistules sigmoïdovésicales sont retrouvées principalement chez l'homme en raison du caractère protecteur de l'utérus chez la femme. Après hystérectomie chez la femme, les risques de fistules sigmoïdovésicales rejoignent ceux de l'homme [18]. Le sex-ratio est à 2/1 [19].

Étiologie

Inflammatoire

La cause principale des fistules entérovésicales est la sigmoïdite diverticulaire. La communication se crée lorsqu'un abcès péridiverticulaire se perfore dans la vessie. La sigmoïdite est en cause dans 65 % des cas de fistule entérovésicale [20].

Le régime de pression est tel que ce sont les gaz et les matières qui cheminent vers la vessie et non les urines dans le tube digestif.

Tumorale

L'évolution d'une tumeur pelvienne vésicale, prostatique ou colorectale peut aboutir à une communication. Elles sont à l'origine de 25 % des fistules entérovésicales. Les tumeurs sont généralement inextirpables et leur traitement nécessite la dérivation cutanée des urines et des matières par un Bricker ou des urétérostomies ainsi qu'une colostomie. Les tumeurs gynécologiques localement avancées peuvent être une cause.

Causes traumatiques

De diagnostic évident, elles compliquent rarement un traumatisme du bassin avec une esquille osseuse ou une plaie par arme blanche ou à feu.

Causes iatrogènes

La chirurgie colorectale ou la chirurgie endoscopique vésicoprostatique peut être compliquée de fistule entérovésicale. La fistule après prostatectomie radicale n'est pas traitée dans ce sujet en raison du siège urétral de la fistule.

Symptomatologie

Le signe le plus fréquent retrouvé est la pneumaturie (90 %), survenant en fin de miction, inconstante. Elle rend les urines mousseuses en fin de miction. La fécalurie est inconstante, mais pathognomonique (75 % des cas), traduisant une large fistule. En effet, les fistules sigmoïdovésicales sont habituellement de petite taille. La fécalurie est inconstante du fait de la consistance épaisse des matières fécales coliques.

La fréquence des infections urinaires, volontiers récidivantes accompagnées d'épididymites à germes digestifs peut orienter vers une fistule entérovésicale. Elles ne guérissent pas malgré un traitement médical bien conduit.

Les signes urinaires sont volontiers au premier plan avec des signes irritatifs, une hématurie ou une pyurie. Le patient est orienté principalement chez l'urologue en raison de l'intensité des signes urinaires.

Les douleurs abdominales sont fréquentes (70 %). Elles émaillent la phase initiale de sigmoïdite aiguë, la fistulisation puis la phase de fistule constituée.

Investigations

Cystoscopie

L'intensité des signes urinaires amène volontiers à réaliser une cystoscopie. Celle-ci est normale dans plus de 50 % des cas en dehors de la présence d'air. L'aspect le plus typique est une zone pseudotumorale autour de l'orifice fistuleux. Une bulle de gaz peut sortir par la fistule. L'aspect est peu spécifique et peut prendre la forme d'une tumeur infiltrante. La localisation siège plus volontiers au dôme et sur la face postérieure.

Scanner

C'est devenu l'examen essentiel du diagnostic couplé à une opacification digestive par un lavement aux hydrosolubles ou à l'air. Le signe le plus constant est une bulle d'air intravésicale (croissant gazeux). La communication est rarement mise en évidence (20 % à 40 % des cas). Des diverticules sigmoïdiens



Figure 10. Accolement du sigmoïde sur la face postérieure de la vessie.

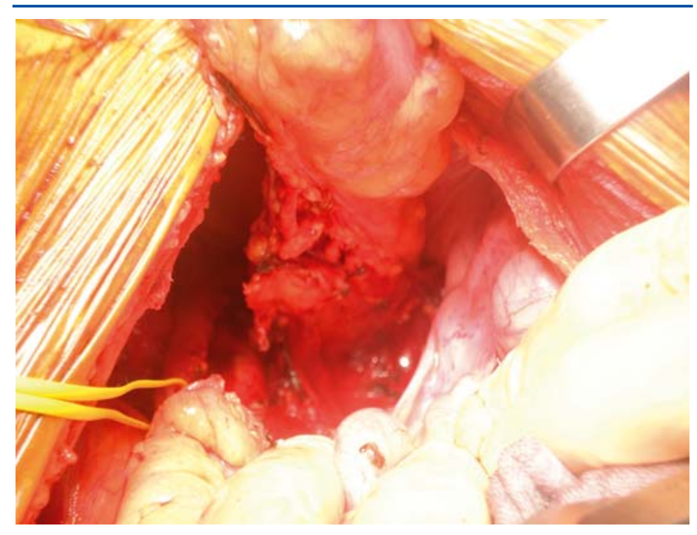


Figure 11. Résection sigmoïdienne. Le sigmoïde sectionné en haut est récliné vers l'avant.

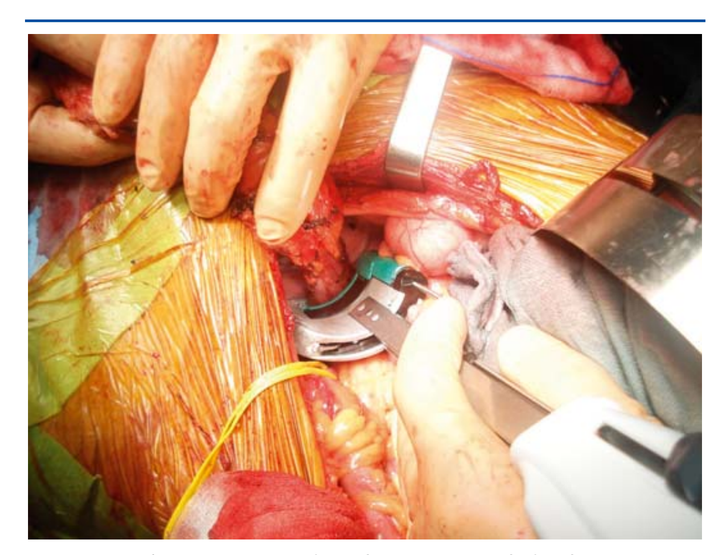


Figure 12. Agrafage du rectum sous la fistule.



Figure 13. Pièce d'exérèse sigmoïdienne.

sont retrouvés dans 90 % des cas. Le scanner permet de faire le diagnostic différentiel avec une tumeur. Le scanner permet d'éliminer une tumeur pelvienne, vésicale rectale ou gynécologique.

En cas de sigmoïdite diverticulaire, l'inflammation locale et la présence d'un abcès source d'échec chirurgical et de recours à une intervention de Hartmann sont évaluées au mieux par le scanner [21].

Coloscopie totale

L'endoscopie de tout le cadre colique est essentielle afin d'éliminer une tumeur colique. La fistule est très rarement mise en évidence (20 % des cas). Des biopsies sont utiles. Des diverticules sigmoïdiens sont présents dans 90 % des cas.

Traitement

Traitement conservateur

Il est effectué chez le patient âgé présentant de lourdes comorbidités. L'évolution se fait vers la chronicité. Les infections urinaires fébriles sont fréquentes, pouvant entraîner, dans ces contextes, des décès de cause septique (entre 10 % et 75 % des cas).

L'assèchement de la fistule après drainage vésical prolongé n'est habituellement pas la règle.

Traitement chirurgical

Il constitue le traitement habituel.

Il est effectué après un traitement médical bien conduit par une antibiothérapie prolongée de 1 mois. La fistule est alors constituée.

La préparation digestive par régime sans résidu strict pendant au moins 5 jours est nécessaire, permettant d'obtenir un côlon propre apte à une anastomose colorectale. Une préparation digestive osmotique est optionnelle.

Colectomie segmentaire [22]. L'intervention est une colectomie segmentaire avec décrochement de l'angle colique gauche. La position jambes écartées avec abord rectal est une précaution en cas de nécessité de recours à une anastomose colorectale basse mécanique. Le patient est sondé sans le champ.

La fistule n'est habituellement pas vue. En revanche, le sigmoïde est adhérent à la vessie (Fig. 10). Des manœuvres de libération sont habituellement nécessaires. La colectomie segmentaire est effectuée avec une section sous la charnière rectosigmoïdienne. En haut, la section colique est effectuée en zone non diverticulaire (Fig. 11, 12). Une cystectomie partielle est réalisée si la fistule est visible ou si le clivage sigmoïdovésical n'est pas possible (Fig. 13).

L'injection intravésicale de bleu de méthylène permet inconstamment de retrouver la communication (Fig. 13).

Dans la majorité des cas, la cystectomie partielle n'est pas nécessaire.

Le rétablissement de continuité digestive est réalisé de principe si les conditions locales le permettent. L'état inflammatoire local ou une mauvaise préparation rendent préférables

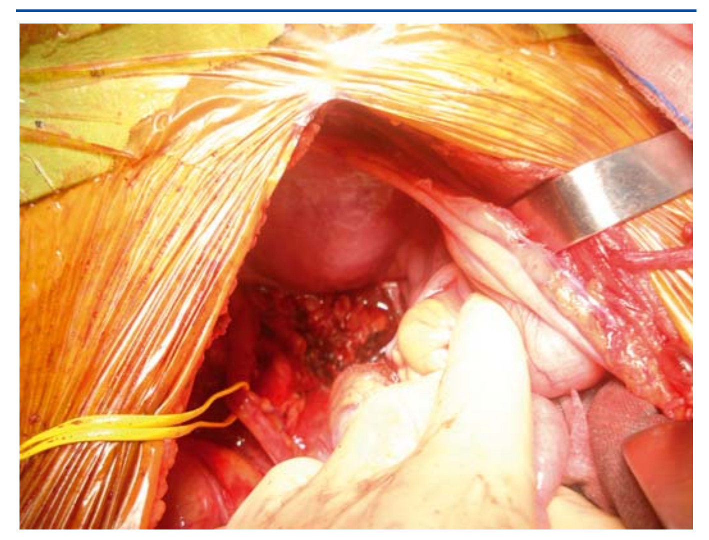


Figure 14. Pelvis après exérèse. Dans ce cas, la fistule a été clivée au doigt sans recours à une cystectomie partielle. Test au bleu ne montrant pas de fuite.

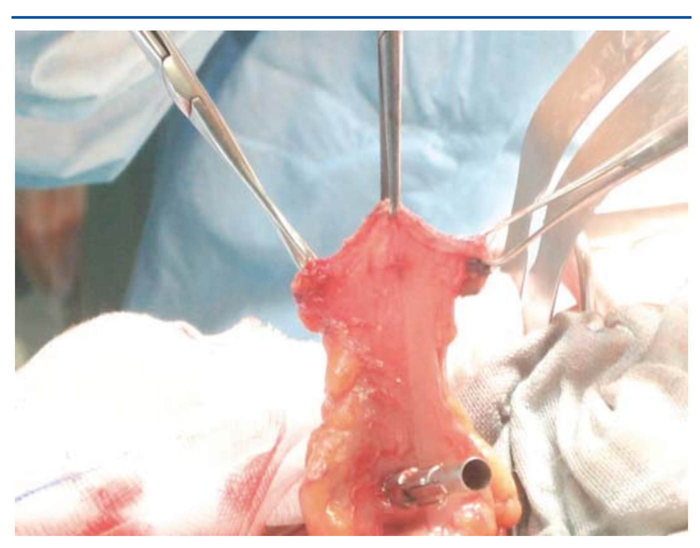


Figure 15. Anastomose colorectale mécanique terminolatérale. Mise en place de l'enclume.

la réalisation d'une colostomie terminale temporaire après agrafage du moignon rectal (intervention de Hartmann).

L'anastomose peut être réalisée manuellement si le moignon rectal est long. Il est prudent de prévoir une anastomose mécanique en cas de conditions locales défavorables avec une fistule basse (Fig. 14 à 17). Les conditions locales sont difficilement prévisibles.

L'anastomose peut être protégée par une iléostomie latérale.

Un lambeau épiploïque pédiculisé est au mieux interposé entre la vessie et l'anastomose colorectale [23].

La reprise de l'alimentation est effectuée au 2e jour postopératoire.

La sonde vésicale est maintenue 10 jours. La cystographie avant l'ablation de sonde vésicale n'est pas systématique en dehors de difficultés peropératoires exceptionnelles.

La voie d'abord habituelle est une laparotomie médiane. La laparoscopie est possible même si les taux de conversion varient de 10 % à 30 %. La préparation cœlioscopique avec décrochement de l'angle colique gauche cœlioscopique est une solution élégante permettant de limiter la longueur de l'incision vers le haut [24].

Chirurgie conservatrice. Des techniques conservatrices ont été décrites. La fermeture séparée du sigmoïde et de la vessie avec interposition de lambeau épiploïque sans résection digestive n'est pas recommandée [25].

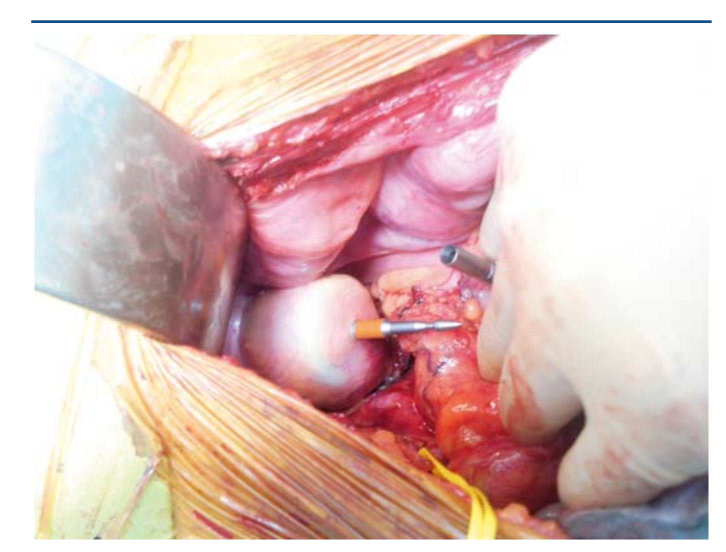


Figure 16. Anastomose colorectale mécanique.

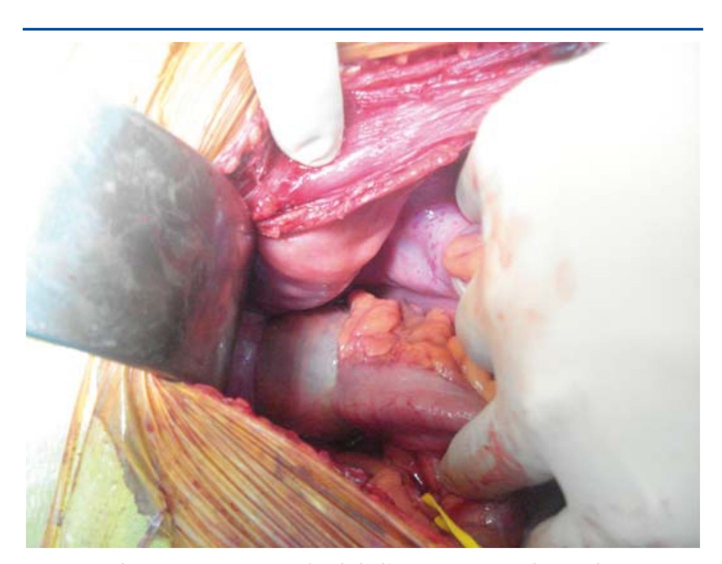


Figure 17. Aspect final de l'anastomose colorectale.

Autres fistules entérovésicales

Des fistules iléovésicales ont été décrites. Les iléites de la maladie de Crohn sont une cause possible. La fécalurie est plus marquée en raison de la consistance liquide des matières iléales.

Le traitement est le plus fréquemment chirurgical par résection de grêle avec anastomose iléo-iléale et résection de la fistule vésicale. La place du traitement médical par anti-*tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) (infliximab) est encore à préciser avec des guérisons décrites de fistules entérovésicales.



■ Références

[1] Symmonds RE. Incontinence: vesical and urethral fistulas. *Clin Obstet Gynecol* 1984;**27**:499-514.

[2] Kadar N, Lemmerling L. Urinary tract injuries during laparoscopically assisted hysterectomy: causes and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994;**170**:47-8.

[3] Jasaitis Y, Sergent F, Tanneau Y, Marpeau L. Vesicovaginal fistula after transobturator tape. *Prog Urol* 2007;**17**:253-5.

[4] Arrowsmith SD. The classification of obstetric vesico-vaginal fistulas: a call for an evidence-based approach. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; **99**(suppl1):S25-S27.

[5] Pontonnier F. Fistules génito-urinaires: formes anatomiques et étiologiques. *J Urol* 1983;**89**:759-62.

[6] Evans DH, Madjar S, Politano VA, Bejany DE, Lynne CM, Gousse AE. Interposition flaps in transabdominal vesicovaginal fistula repairs: are they really necessary? *Urology* 2001;**57**:670-4.

[7] Kouri C, Bottine Y, Abbou C, Denis B, Auvert J. L'épiplooplastie dans les fistules urogénitales. *J Urol* 1988;**94**:205-9.
[8] Tancer ML. Observations on prevention and management of vesicovaginal fistula after total hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992;**175**:501-6.
[9] Hermieu J, Boccon-Gibod L. Fistules vésicales. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-215-A-10, 1993.
[10] Blaivas JG, Heritz DM, Romanzi LJ. Early versus late repair of vesicovaginal fistulas: vaginal and abdominal approaches. *J Urol* 1995; **153**:1110-3.
[11] Bazi T. Spontaneous closure of vesicovaginal fistulas after bladder drainage alone: review of the evidence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;**18**:329-33.
[12] Elkins TE, DeLancey JO, McGuire EJ. The use of modified Martius graft as an adjunctive technique in vesicovaginal and rectovaginal fistula repair. *Obstet Gynecol* 1990;**75**:727-33.
[13] Tiong HY, Shim T, Lee YM, Tan JK. Laparoscopic repair of vesicovaginal fistula. *Int Urol Nephrol* 2007;**39**:1085-90.
[14] Nezhat CH, Nezhat F, Nezhat C, Rottenberg H. Laparoscopic repair of a vesicovaginal fistula: a case report. *Obstet Gynecol* 1994;**83**:899-901.
[15] Latzko W. Postoperative vesicovaginal fistulas. *Am J Surg* 1942;**58**: 211-28.
[16] Youssef A. Menouria following lower segment cesarea section. A syndrom. *Am J Obstet Gynecol* 1957;**23**:123-5.
[17] Thanos A, Pavlakis AJ, Poulias I, Davillas N. Vesicouterine fistuli. *Urology* 1986;**28**:426-8.
[18] Shatila AH, Ackerman NB. Diagnosis and management of colovesical fistulas. *Surg Gynecol Obstet* 1976;**143**:71-4.
[19] Garcea G, Majid I, Sutton CD, Pattenden CJ, Thomas WM. Diagnosis and management of colovesical fistulae; six-year experience of 90 consecutive cases. *Colorectal Dis* 2006;**8**:347-52.
[20] Woods RJ, Lavery IC, Fazio VW, Jagelman DG, Weakley FL. Internal fistulas in diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 1988;**31**:591-6.
[21] Driver CP, Anderson DN, Findlay K, Keenan RA, Davidson AI. Vesicocolic fistulae in the Grampian region: presentation, assessment, management and outcome. *J R Coll Surg Edinb* 1997;**42**:182-5.
[22] Walker KG, Anderson JH, Iskander N, McKee RF, Finlay IG. Colonic resection for colovesical fistula: 5-year follow-up. *Colorectal Dis* 2002; **4**:270-4.
[23] O'Leary D. Use of the greater omentum in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1999;**42**:533-9.
[24] Engledow AH, Pakzad F, Ward NJ, Arulampalam T, Motson RW. Laparoscopic resection of diverticular fistulae: a 10-year experience. *Colorectal Dis* 2007;**9**:632-4.
[25] Lewis S, Ambercrombie G. Conservative surgery for vesicocolic fistula. *J R Soc Med* 1984;**77**:102-4.

J.-A. Long (JALong@chu-grenoble.fr).
J.-L. Descotes.
J.-J. Rambeaud.
Service d'urologie, CHU Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Long J.-A., Descotes J.-L., Rambeaud J.-J. Fistules vésicales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-215-A-10, 2009.



18-216-A-10

Complications urologiques de la radiothérapie

P. Eschwège, F. Eschwège

La radiothérapie seule ou associée aux autres thérapeutiques oncologiques (chirurgie, chimiothérapie) est utilisée fréquemment dans le traitement des cancers pelviens ou rétropéritonéaux. Les améliorations techniques récentes en imagerie comme dans les modalités thérapeutiques ont permis d'améliorer les résultats thérapeutiques. Les réactions précoces et les réactions sévères sont devenues moins fréquentes. Cependant, elles nécessitent un suivi systématique à distance chez des patients à longue espérance de vie. Les complications potentielles doivent être discutées avant tout choix thérapeutique et expliquées à des patients suffisamment informés.

Mots-clés : Complications de la radiothérapie ; Effets secondaires de la radiothérapie ; Sténose ; Cystite ; Fistule ; Dysfonction érectile ; Infertilité

Plan

Introduction

Les conséquences de l'irradiation sur les tissus dépendent des populations cellulaires de ce tissu. Le tissu tumoral est un tissu en croissance. L'évolution après la radiothérapie est la résultante de la disparition des cellules tumorales tuées et de la multiplication des cellules survivantes. Les tissus sains sont des tissus en équilibre. L'irradiation entraîne une diminution des cellules souches indifférenciées, l'élimination des cellules différenciées. Le renouvellement cellulaire après irradiation est souvent rapide, il peut être très lent (rein). Les réactions des tissus irradiés peuvent être ainsi précoces survenant dès la deuxième ou troisième semaine d'irradiation (radiothérapie externe avec fractionnement classique) persistant deux à trois mois après la fin du traitement, maximum à la cinquième ou sixième semaine après irradiation. Ces réactions aggravées par des fractionnements inadaptés ou associés à une chimiothérapie sont le plus souvent gênantes mais réversibles ; leur importance n'étant pas corrélée à l'apparition de réactions tardives. Ces réactions tardives survenant après la fin de l'irradiation sont un paramètre limitant de la radiothérapie externe [1–3]. Leur fréquence comme leur gravité dépendent du volume irradié, de la dose totale et de la dose par fraction. Ces réactions tardives liées au nombre d'événements cellulaires et à la fibrose sont à l'origine de complications (sténoses, ulcérations, nécrose, fistules). La fréquence absolue est en augmentation (du fait de l'augmentation du nombre de radiothérapies pelviennes en particulier) mais la fréquence relative en régression. Les complications urologiques doivent être prévenues et prises en charge le plus souvent de façon multidisciplinaire.

Effets de la radiothérapie sur les cellules et les tissus

Les radiations vont créer des ionisations dont la densité va dépendre de la nature de la particule (charge, masse au repos et énergie) et du milieu. Elles interagissent aussi avec des molécules d'eau aboutissant à la création de radicaux libres, très réactifs, issus en particulier de l'oxygène présent. Les radicaux libres vont entraîner des ruptures des molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN), responsables de lésions d'emblée létales ou de lésions sublétales susceptibles de provoquer la mort cellulaire soit par nécrose, soit par apoptose, soit par sénescence. Au niveau tissulaire, il faut distinguer deux phases : une où sont observés inflammation et œdème de courte durée (prolifération rapide et modification de la structure de la muqueuse, exsudats, infections) et la seconde où l'ischémie (lésions vasculaires caractérisées par la prolifération de l'endothélium, endartérite oblitérante) puis la fibrose (ulcérations profondes, nécroses, perforations ou fistules) sont responsables des effets délétères et tardifs. Les lésions

Volume 8 > n°2 > avril 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)60353-3

ulcéreuses peuvent s'étendre vers les couches musculaires de certains tissus comme l'intestin ou la vessie et entraîner une diminution du calibre de l'organe creux. Ces symptômes sont liés à la dose appliquée, à l'intervalle entre chaque séance.

■ Nouvelles modalités d'irradiation

L'évolution ainsi que les nouveautés des techniques d'imagerie et de l'informatique ont modifié considérablement l'arsenal thérapeutique en radiothérapie externe : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permettant la distribution des doses ajustées au volume cible par l'utilisation de faisceaux modulés. Différentes méthodes sont utilisées pour la réalisation de la modulation du faisceau, qu'il s'agisse de modulation avec utilisation de collimateurs multilames ou par irradiation circulaire (arcthérapie et tomothérapie). Ces techniques permettent une diminution de la dose délivrée aux organes critiques (protection des têtes fémorales dans l'irradiation d'un cancer de prostate et protection du rectum). La radiothérapie stéréotaxique par *cyberknife* avec sa précision dans le positionnement et le repositionnement du patient et les possibilités de *tracking* sont une des avancées technologiques intéressantes dans le traitement des cancers prostatiques en particulier.

■ Classifications des effets secondaires

Plusieurs classifications permettent une cotation correcte des effets secondaires, indispensable pour l'interprétation des résultats. Nous pouvons citer la classification Common Terminology Criteria for Adverses Events (CTCAE) (National Cancer Institute [NCI]) avec ses cinq grades.

- Grade 1 : effets bénins, inconfort temporaire, malaise, gêne ;
- Grade 2 : effets modérés, inconfort prolongé, lésions avec atteinte réversible, nécessité d'un traitement médical, handicap temporaire ;
- Grade 3 : effets sévères, conséquences retardées lourdes pour le patient, lésions ou atteinte irréversible, handicap permanent, risque vital non engagé ;
- Grade 4 : effets graves menaçant la vie, conséquence mortelle à court terme pour le patient, risque vital engagé ;
- Grade 5 : décès [4].

L'échelle Subjective-Objective-Management-Analytic (SOMA)–Late Effect of Normal Tissue (LENT), échelle de toxicité tardive élaborée par le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), propose une classification des effets tardifs selon leur probabilité de liens avec le traitement reçu et repose sur cinq grades.

- Grade 1 : symptômes légers ne nécessitant pas de traitement ;
- Grade 2 : symptômes nécessitant un traitement symptomatique ;
- Grade 3 : symptômes sévères ayant un impact significatif sur la qualité de vie du patient et nécessitant un traitement plus agressif ;
- Grade 4 : atteinte fonctionnelle irréversible nécessitant des interventions thérapeutiques majeures ;
- Grade 5 : décès du patient suite à une toxicité avec perte de chance [5–7].

■ Incidence

Les complications urologiques de la radiothérapie peuvent atteindre l'ensemble des organes urogénitaux : rein, voie excrétrice du haut appareil (cavités pyélocalicielles, uretères), le bas appareil (vessie, urètre) et les organes génitaux (prostate, testicules) (Tableau 1) [8]. Elles sont parfois associées à une atteinte digestive ou gynécologique. Les symptômes sont non spécifiques (douleurs lombaires, troubles mictionnels, etc.). Une altération de la fonction rénale, des troubles des fonctions génitales (dysfonction érectile, infertilité masculine) sont parfois observés et doivent être prévenus. L'incidence des complications urologiques de la radiothérapie est variable et selon la gravité, elle est estimée à 12 % et pour les grades 3–5 [2, 5, 8–14]. Le délai habituel de survenue de ces complications varie de 6 à 24 mois sachant que des complications peuvent être observées au-delà de dix ans [3, 12]. Des facteurs de risque sont aussi identifiés : chimiothérapie concomitante, chirurgie pelvienne, infections urogénitales, diabète, hypertension artérielle (HTA), pathologie colorectale (diverticulose, inflammation chronique du tube digestif), insuffisance cardiaque, etc. [12, 15–18].

Tableau 1.
Récapitulatif des principales complications urologiques de la radiothérapie et de leur incidence.

	Complications	Incidence
Rein	Insuffisance rénale HTA	5 %
Uretère	Sténoses Fistules	0,5–3 %
Vessie	Cystite radique	50–80 %
	Fistules	< 2 %
	Sténose du col	2–5 %
Prostate	Rétention	5–10 %
	Pollakiurie	
	Dyséjaculation	2–56 %
Urètre	Rétention	< 10 %
Verge	Dysfonction érectile	30–61 %
Scrotum	Œdème	1–2 %
Testicules	Infertilité	35–100 %

HTA : hypertension artérielle.

■ Signes cliniques, examens complémentaires et traitements des complications urologiques de la radiothérapie

Rein

Le rein est l'organe le plus radiosensible du système urogénital, avec des effets toxiques dès 12–20 Gy. La radiothérapie réalisée pour le cancer du testicule, les lymphomes ou les tumeurs rétropéritonéales peut atteindre le rein mais la réalisation de champs d'irradiation limités fait que l'incidence des effets secondaires sur le rein est très faible [16, 19]. Cependant, il faut ne pas négliger certains facteurs aggravant la néphrotoxicité liée à l'irradiation que sont une chimiothérapie concomitante à base de cisplatine, la prise d'un aminoside [16] ou un état vasculaire pathologique. L'irradiation a pour effet d'induire des modifications des cellules endothéliales, des capillaires et des cellules épithéliales tubulaires proximales. Dans les 30 à 60 jours suivant l'irradiation vont se développer une sclérose glomérulaire segmentaire, une atrophie des tubules et une endartérite oblitérante. La récupération est lente et incomplète. La phase chronique est marquée par une destruction tubulaire avec une fibrose interstitielle et une fibrose endothéliale responsables d'une atrophie rénale, d'une insuffisance rénale et/ou d'une HTA.

Signes cliniques

Les signes cliniques (HTA, œdème, anémie, atrophie rénale) et biologiques (protéinurie, urémie) de la néphrite liée à l'irradiation ne surviennent que 6 à 12 mois après le traitement. Ils sont souvent détectés tardivement. L'HTA est le signe ayant le plus mauvais pronostic [11, 19], elle survient d'autant plus fréquemment que les doses sont élevées ou que la radiothérapie n'a pas été suffisamment fractionnée [19], sa sévérité est liée à la dose reçue : à 23 Gy, l'incidence de l'HTA est de 5 % à dix ans contre 50 % pour une dose de 28 Gy [11].

Des sténoses de l'artère rénale ont été décrites après radiothérapie. Elles dépendent de la dose d'irradiation (25 Gy ou plus sur les artères rénales) [20].

Examens complémentaires

Les patients ayant reçu une irradiation au niveau rénal doivent être surveillés à la fois sur le plan clinique (recherche d'une HTA, d'un œdème des membres inférieurs), biologique avec le dosage de la créatininémie et de la clairance de la créatinine (*modification of diet in renal disease* [MDRD]) et radiologique avec une échographie à la recherche d'une atrophie rénale. L'échodoppler, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) vasculaire ou l'angioscanner peuvent être utilisés pour rechercher des lésions vasculaires. Une biopsie rénale est parfois préconisée pour étayer le caractère radio-induit de l'insuffisance rénale.

Traitements

Le traitement de l'HTA n'est pas spécifique et est basé sur des médicaments antihypertenseurs et/ou sur la néphrectomie si les lésions ne sont qu'unilatérales. Le traitement de l'insuffisance rénale terminale n'est pas non plus spécifique (hémodialyse, transplantation rénale avec une attention particulière à la zone irradiée). Le traitement des sténoses radiques des artères rénales fait appel à la dilatation endoluminale et pose de stent endovasculaire [20].

Uretère

Sténose urétérale

Les sténoses urétérales postradiques font suite à une urétérite chronique avec fibrose urétérale et périurétérale (ischémie et dévascularisation) [21]. La gravité de la fibrose en termes clinique est dépendante de la dose d'irradiation et du volume irradié. Elles sont à différencier des sténoses liées à une récidive, en particulier dans le cas des cancers du col utérin. En faveur d'une récidive néoplasique sont retenus les critères suivants : un stade supérieur à IIb, la présence d'adénopathies métastatiques, l'existence d'une douleur, d'un œdème des membres inférieurs unilatéral ou bilatéral, et une altération de l'état général [18]. L'examen clinique recherche des nodules vaginaux qui seront à biopsier. L'aspect radiologique du temps urinaire tardif scanographique ou de l'urétéropyélographie rétrograde (UPR) est important. Une sténose suspendue est en faveur d'une origine néoplasique, tout comme une lésion s'étendant en dehors des champs d'irradiation. En faveur d'une lésion de fibrose bénigne, il faut noter un stade tumoral inférieur à IIa, l'absence d'adénopathies secondaires, une irradiation supérieure à 50 Gy en radiothérapie externe, des signes endoscopiques de cystite ou de rectite radique, ou à l'UPR une sténose juxtavésicale dans le champ d'irradiation [18]. Une biopsie chirurgicale de la zone de sténose doit être évoquée pour affirmer le diagnostic de récidive tumorale.

Incidence

L'incidence des sténoses urétérales postradiques est comprise entre 0,5 et 3 % et augmente avec le temps [12, 22, 23]. Les associations thérapeutiques favorisent les sténoses, en particulier l'association radiothérapie et chirurgie (48 %) [18]. Les sténoses urétérales sont plus souvent liées à une récidive de la maladie cancéreuse (délai moyen 16 mois) si elles surviennent dans les cinq premières années postradiothérapie [24] et plus souvent liées aux conséquences de la radiothérapie en elle-même pour les sténoses survenant plus tardivement (délai moyen de 45 mois) [12]. Le risque de sténose est de 0,15 % par an. Cela souligne l'importance du suivi des patients irradiés à la fois pour détecter la récidive néoplasique et pour rechercher les conséquences de la radiothérapie sur la voie excrétrice supérieure [12].

Signes cliniques

Il s'agit principalement de douleurs lombaires ou d'infections urinaires à répétition. Néanmoins, les sténoses postradiques sont le plus souvent asymptomatiques. Les signes cliniques sont liés à une dilatation urétéro-pyélo-calicielle.

Examens complémentaires

Ils sont basés sur le dosage de la créatininémie, l'ionogramme sanguin, la clairance de la créatinine (MDRD) et l'échographie du rétropéritoine. Cet examen rapide, simple et non invasif a pour objectif d'identifier une dilatation pyélo-urétérale, de calculer l'épaisseur du parenchyme rénal afin d'évaluer la fonction du rein sus-jacent et de contrôler le rein controlatéral. Il est recommandé de réaliser ces examens de façon annuelle pendant les cinq années qui suivent l'irradiation. Le diagnostic doit être le plus précoce possible afin de faciliter la prise en charge de la sténose diminuant ainsi le risque de retentissement sur la fonction rénale. En cas de sténose, une cystoscopie (fibroscopie) et/ou une endoscopie urétérale est proposée (urétéroscopie rigide ou souple). L'urétéroscopie permet de visualiser la sténose, de réaliser des biopsies et aider à la mise en place du fil-guide. Son utilisation n'est pas de première intention mais lors d'un doute diagnostique ou lors d'une montée de sonde difficile. Par ailleurs, il ne faut pas oublier d'évaluer les marqueurs tumoraux en fonction du cancer initial.

Tomodensitométrie abdominopelvienne. La tomodensitométrie (TDM), ou scanner abdominopelvien, doit être effectuée sans injection et avec injection, avec différents temps, y compris des temps tardifs urinaires qui objectivent un retard d'excrétion ou de sécrétion avec une dilatation de la voie excrétrice supérieure. Le scanner est réalisé afin de rechercher une récidive tumorale pelvienne ou des adénopathies responsables d'une compression extrinsèque (Fig. 1). Il remplace l'urographie intraveineuse (UIV) et l'UPR.

Urographie intraveineuse/urétéropyélographie rétrograde. L'UIV est remplacée actuellement par une évaluation tomodensitométrique après injection de produit de contraste iodé, analysée sur des temps tardifs postinjection. L'UPR est réalisée en l'absence d'infection et lors de la cystoscopie ou de l'urétéroscopie et permet d'évaluer la sténose, sa situation, sa longueur et son retentissement sur le haut appareil.

Scintigraphie rénale d'excrétion. Une scintigraphie d'excrétion (*diethylene triamine pentaacetic acid* [DTPA], mercaptoacétyltriglycine [MAG3], *ethylene diamine tetraacetic acid* [EDTA]) permet d'évaluer la fonction du rein sus-jacent. Elle est indiquée en cas de suspicion de destruction d'un rein.

Imagerie par résonance magnétique. L'IRM permet d'effectuer une évaluation identique à celle de la TDM mais sans injection de produit de contraste iodé. Cet examen est effectué avec différentes séquences, sans et avec injection de gadolinium.

Traitements

Les indications doivent tenir compte du terrain (espérance de vie, étiologie de la sténose), de l'étendue des lésions, de leur localisation.

Traitement endoscopique.

Endoprothèse JJ et néphrostomie. Le drainage de la voie excrétrice supérieure par une sonde JJ est la première étape permettant de récupérer la fonction rénale (Fig. 2). La sonde JJ peut être remplacée selon sa durée théorique de positionnement tous les deux à six mois. Le remplacement est indiqué lorsque l'espérance de vie du patient est courte ou que les autres thérapeutiques chirurgicales ne peuvent pas être retenues (réimplantation urétérovésicale avec ou sans réalisation d'une vessie psoïque ou encore un remplacement iléal). Lorsque la montée de sonde JJ n'est pas réalisable, une néphrostomie peut être proposée. Dans cette hypothèse, elle peut être positionnée la plupart du temps avec l'aide d'une anesthésie locale et au moyen d'un contrôle échographique ou avec l'aide d'un amplificateur de brillance.

Ce traitement peut être définitif en cas de tumeur de mauvais pronostic et lorsque l'espérance de vie est courte. Les effets secondaires de la sonde JJ sont principalement liés à l'irritation vésicale (pollakiurie, impériosités, brûlures mictionnelles, hématurie) ou liés au reflux vésico-urétéral (douleurs lombaires lors des débuts de miction). Les complications de la pose d'une sonde JJ sont principalement l'infection, l'incrustation. L'obstruction de la sonde JJ peut être prévenue par la pose de deux sondes JJ [25] ou par la mise en place de tuteur plus rigide [26].

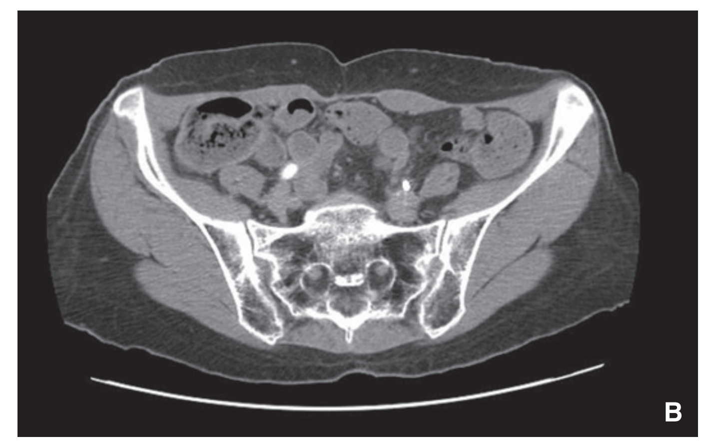


Figure 1. Examen tomodensitométrique en coupe axiale révélant une sténose urétérale postradique faisant suite à une radiothérapie pour cancer de l'utérus (A, B).

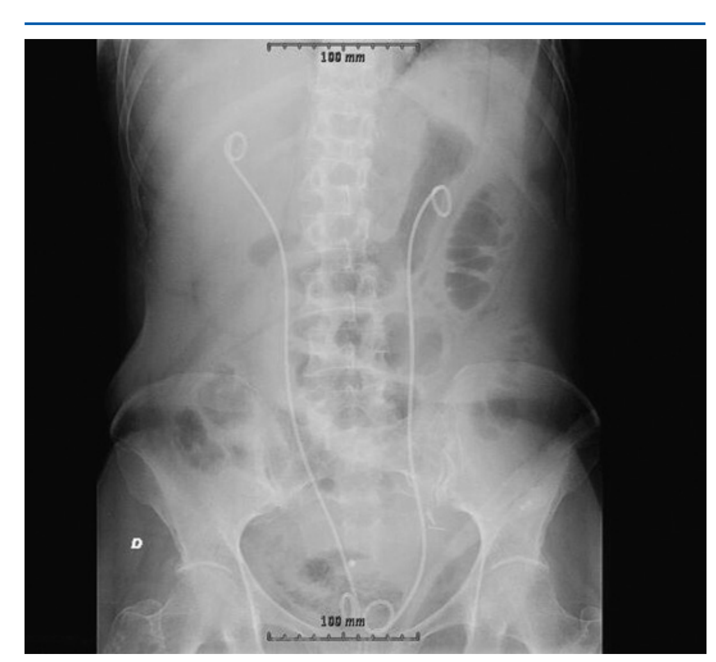


Figure 2. Radiographie de l'abdomen sans préparation avec mise en place de deux sondes JJ pour drainer la voie excrétrice supérieure chez un patient ayant une sténose urétérale bilatérale postradique.

Dilatation. La dilatation endoscopique à haute pression de la sténose donne de bons résultats immédiats [27–30] mais les récidives à court et moyen terme sont de l'ordre de 75 % [28]. Ce traitement n'est donc que temporaire et permet éventuellement la mise en place d'un tuteur longue durée.

Pontage extra-anatomique. Des prothèses pyélovésicales ont été proposées comme alternative à la néphrostomie [27] mais elles nécessitent une intégrité du bas appareil [31].

Traitements incisionnels.

Réimplantation urétérovésicale et vessie psoïque. La réimplantation urétérale dans la vessie est la technique de choix pour traiter les sténoses de l'uretère pelvien, assurant au patient le meilleur taux de succès à long terme. Après irradiation pelvienne, il est nécessaire de réaliser une évaluation complète du bas appareil urinaire en cas de doute sur une vessie neurologique ou radique avec un bilan urodynamique et une urétrocystographie rétrograde. Une biopsie vésicale peut être proposée pour vérifier l'absence de tumeur vésicale induite par la radiothérapie pelvienne [32].

Remplacement iléal. L'étendue de la sténose ou un bas appareil non fonctionnel peuvent nécessiter une urétéro-iléo-néocystostomie. La technique la plus recommandée fait appel à l'iléon ou au jéjunum et aucun effet secondaire sur la fonction rénale ou sur des troubles de réabsorption d'urine n'a été rapporté si la fonction rénale était normale au moment de l'intervention [33]. Le segment intestinal ne doit pas comporter de lésions radiques (mésentère court et épaissi avec perte relative du péristaltisme intestinal) et le volume irradié doit être vérifié. L'utilisation du côlon transverse non irradié est préconisée en cas d'irradiation sous-mésocolique importante (situation exceptionnelle).

Néphrectomie. En cas d'impossibilité de conserver le rein et si la fonction rénale peut être assurée par le rein controlatéral, une néphrectomie peut être suggérée.

Fistule urétérale

Les fistules urétérales vers le vagin, le rectum ou les vaisseaux iliaques sont rares. Les facteurs de risque incluent les antécédents de chirurgie pelvienne ou de maladie chronique inflammatoire touchant le pelvis [26].

Signes cliniques

Une fuite urinaire parfois associée à des douleurs lombaires (urétérohydronéphrose) et à des mictions normales doit orienter le clinicien vers l'existence d'une fistule urétérovaginale. C'est la plus fréquente. Avant que la fistule ne se draine vers le vagin, la patiente peut avoir une fièvre ou des douleurs liées à un urinome ou un abcès. L'existence d'une diarrhée, de troubles métaboliques, d'infections doit orienter vers une fistule urétérodigestive si la quantité d'urines est importante et que celles-ci sont réabsorbées. Très rarement une hématurie sévère doit orienter le patient vers une fistule artério-urétérale iliaque. Le taux de mortalité est très important [15]. Cette hémorragie peut se révéler à l'ablation de la sonde JJ, car la fistule peut être colmatée par la sonde et ne se révéler qu'à l'ablation de cette dernière.

Examens complémentaires

Ils ont pour objectif de vérifier l'absence de récidive de la maladie initiale et de donner des informations sur la localisation, l'importance de la fistule. Une cystoscopie (éventuellement associée à des biopsies ou une résection transurétrale de vessie) peut être effectuée de première intention. Une urétrocystographie rétrograde et mictionnelle et un scanner abdominopelvien permettent de localiser le trajet de la fistule et de visualiser une éventuelle urétérohydronéphrose.

Traitements

Le principe des traitements est semblable à celui des sténoses : prise en charge du drainage puis réparation lésionnelle. Ils font appel aux techniques endoscopiques et incisionnelles.

Traitement endoscopique. Dans un premier temps, l'objectif est d'assécher la fistule et d'orienter l'écoulement urinaire vers la vessie ou vers l'extérieur (cicatrisation dirigée). Il s'agit de mettre en place une sonde JJ par voie rétrograde et en cas d'échec par voie antégrade après mise en place d'une néphrostomie et pyélographie antégrade. Environ deux tiers des patients porteurs d'une sonde JJ vont avoir une cicatrisation dirigée [15]. La surveillance clinique chez ces patients atteints de lésions urétérales doit être rapprochée afin de ne pas omettre une récidive précoce ou une seconde localisation.

Traitement chirurgical. Le principe est de rétablir la continuité urinaire en effectuant une anastomose urétérovésicale et l'exérèse du trajet fistuleux. Les fistules du tiers inférieur de l'uretère sont traitées à l'aide d'une vessie psoïque en cas d'échec de la cicatrisation sur sonde. L'anastomose urétérovésicale doit être de principe sans tension avec un lambeau de vessie bien vascularisé.

En cas de fistule urétérodigestive, une dérivation digestive et urinaire est discutée en concertation avec les chirurgiens digestifs.

En cas de fistule artério-urétérale, le traitement inclut l'excision de la fistule et un pontage fémorofémoral en urgence [15] ou la mise en place d'une endoprothèse vasculaire. L'embolisation sélective a été tentée avec succès et peut être proposée. La mise en place d'une sonde de Fogarty gonflée dans l'uretère peut permettre en urgence de traiter la fistule avant la prise en charge vasculaire.

Vessie

Cystite radique

La vessie peut être irradiée soit comme organe cible, en particulier en cas de cancer de la vessie, soit comme organe de proximité. Les effets secondaires sur la vessie sont directement proportionnels à la dose reçue. Ces effets sont maximaux au-delà de 60 Gy et principalement si la vessie est l'organe cible de la radiothérapie [34–37]. L'association à une chimiothérapie concomitante, le fractionnement des doses, le champ d'irradiation sont des facteurs de risque de toxicité [38, 39].

Les effets de la radiothérapie sur la vessie urinaire sont comparables à ceux que nous pouvons observer sur d'autres viscères. Il existe tout d'abord une inflammation de la muqueuse vésicale qui apparaît œdémateuse, érythémateuse avec un arrêt de la régénération urothéliale (se traduisant par une desquamation et effraction muqueuse en quatre à six semaines). L'atteinte vasculaire artériolocapillaire sous-muqueuse a pour origine une oblitération vasculaire génératrice de fibrose sous-muqueuse et musculaire, responsable de l'atrophie urothéliale. Puis une néovascularisation est alors observée consécutive à une prolifération capillaire sous-muqueuse d'intensité variable (télangiectasies). Il peut aussi s'observer des ulcérations et des pétéchies apparaissant secondairement. L'urothélium va se régénérer en quelques semaines après la fin de l'irradiation. C'est pendant cette phase que les patients peuvent se plaindre d'un syndrome irritatif (pollakiurie, brûlures mictionnelles, urgenturie) [40] ou parfois d'un syndrome obstructif (dysurie, retard à la miction, etc.). Il s'y associe parfois une cystalgie. Ces symptômes sont observés dans 50 à 80 % des cas. Il s'agit de la cystite radique aiguë qui survient pendant ou peu de temps après l'irradiation [22, 41]. Plus tardivement, la cystite radique tardive apparaît entre le 6e mois et 20 ans après la radiothérapie [42, 43]. Le stade ultime du tissu vésical est alors la rétraction vésicale [34, 41].

Signes cliniques

Le principal symptôme est l'hématurie [44], qui peut varier de légère à sévère, voire être une hémorragie mortelle. D'autres symptômes de remplissage (pollakiurie en particulier) peuvent orienter le diagnostic.

Examens complémentaires

L'endoscopie vésicale est proposée systématiquement devant toute hématurie, en particulier dans ce contexte pour affirmer le diagnostic et ne pas méconnaître une récidive vésicale ou la présence d'un carcinome urothélial radio-induit.

Traitements

La prise en charge initiale comprend une réanimation avec remplissage intraveineux non spécifique, éventuellement une transfusion sanguine si nécessaire et un cathétérisme vésical avec lavage et irrigation. Des molécules administrées par voie orale ou parentérale peuvent être utilisées pour contrôler une hématurie. Il s'agit d'estrogènes conjugués, de polysulfate de pentosan ou WF10. La cystoscopie avec coagulation au laser ou électrocoagulation des points de saignement est parfois efficace. L'injection de toxine botulinique A dans la paroi de la vessie peut soulager les symptômes irritatifs de la vessie. L'instillation intravésicale de sels d'aluminium (alun de potassium), d'extrait de placenta, de prostaglandines, de diméthylsulfoxyde (DMSO), de phénol ou de formol a été également proposée [45]. D'autres traitements peuvent être nécessaires et comprennent l'embolisation sélective ou la ligature des artères iliaques internes. Les options chirurgicales peuvent associer ou non une dérivation urinaire par néphrostomie percutanée ou conduit intestinal, avec ou sans cystectomie. L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) consiste à administrer de l'oxygène à une pression supérieure à la pression atmosphérique. Le taux de réussite de l'OHB pour la cystite radique varie de 60 à 90 %. Il faut plusieurs séances pour assurer une efficacité conséquente. La cystectomie est parfois nécessaire en dernier recours [46–51].

Fistules vésicales

Il s'agit d'un phénomène rare (incidence inférieure à 2 %) [52]. L'ischémie vésicale induite par la radiothérapie est à l'origine de fistules pouvant toucher le vagin, l'intestin grêle ou le rectum. Les plus fréquentes sont les fistules vésicovaginales. Elles surviennent généralement dans les deux années qui suivent l'irradiation qui est prescrite pour traiter principalement les cancers gynécologiques [1–3]. Les fistules survenant au-delà de ce délai doivent faire suspecter une récidive tumorale. Les fistules postradiques sont favorisées par les instillations de chimiothérapie endovésicales [14] et les antécédents de résection multiple de tumeur de la vessie survenant sur un tissu irradié. Le pronostic est mauvais et dépend de l'importance de la fistule et de la qualité des tissus périfistuleux. Les fistules vésicovaginales simples souvent hautes, rétrotrigonales, sont faciles à réparer. Les fistules vésicovaginales qui impliquent le trigone, le sphincter, le détrusor sont complexes et sont parfois associées à une fistule du rectum (Fig. 3) [53].

Signes cliniques

L'infection urinaire, l'hématurie, la pneumaturie, un écoulement vaginal persistant sont les signes cliniques les plus fréquents. L'examen physique souvent difficile comprend tout d'abord un examen gynécologique avec des valves ou à l'aide d'un spéculum transparent. Il est nécessaire d'évaluer la face antérieure du vagin. L'injection de bleu de méthylène dans la vessie aide à visualiser la fistule.

Examens complémentaires

La cystoscopie permet d'apprécier les rapports de la fistule avec le trigone ou les uretères. Un scanner abdominopelvien avec injection de produit de contraste et temps tardifs urinaires complète le bilan pour rechercher d'autres anomalies.

Traitements

La fragilité des tissus et l'ischémie engendrées par la radiothérapie rendent complexe la réparation [53] de la fistule. Il y a seulement 30 % de guérison pour les fistules vésicovaginales. La voie d'abord peut être périnéale (technique de Chassar-Moir). Elle consiste à exciser la fistule après l'avoir cathétérisée par une sonde vésicale associée à une interposition de tissus sains et bien vascularisés, par exemple avec un lambeau de grande lèvre selon le procédé de Martius [53]. Par voie haute, il faut repérer la fistule et procéder à l'excision de son trajet associée à une interposition de tissu sain ou d'épiploon. Il existe des voies transpéritonéovaginales en cas de fistule complexe. En cas d'échec, la dérivation urétérocutanée transiléale selon la technique de Bricker est parfois une solution thérapeutique définitive.

Sténose du col, rétention urinaire

Les sténoses du col de la vessie surviennent principalement après radiothérapie prostatique (radiothérapie externe ou curiethérapie). Elles semblent être favorisées par la résection transurétrale de la prostate ou dans les suites d'une prostatectomie radicale. La radiothérapie complémentaire faite dans le cas d'antécédents chirurgicaux prostatiques est habituellement effectuée après six mois postopératoires. Le risque de rétention urinaire après curiethérapie prostatique est observé chez 2 à 5 % ; 1 à 10 % des patients devront être traités par une résection transurétrale [54, 55], incision cervicoprostatique ou vaporisation photosélective [56].



Figure 3. Examen tomodensitométrique en coupes axiales révélant une fistule vésicorectale postradique (A, B).

Examens complémentaires

Ils ont pour objectif de démontrer l'existence d'une sténose du col et d'évaluer le retentissement sur la fonction mictionnelle. Il s'agit d'une urétrocystoscopie ou d'une fibroscopie urétrovésicale, d'une évaluation échographique du résidu postmictionnel et éventuellement d'une urétrocystographie ascendante et mictionnelle.

Traitements

La plupart du temps, le traitement est endoscopique avec une incision du col de la vessie à l'anse ou à l'aide d'un laser [56]. La prudence est de mise de façon à éviter une incontinence urinaire secondaire chez un patient prévenu de ce risque.

Incontinence

Après radiothérapie pour cancer de la prostate, l'incontinence urinaire varie de 0 à 15 % [57–59]. L'évolution des techniques de radiothérapie, en particulier l'*intensity-modulated radiation therapy* (IMRT), a permis une réduction de cette complication [59]. Le facteur de risque d'incontinence urinaire après radiothérapie est la résection transurétrale de la prostate [5, 60]. Les patients traités par curiethérapie ont un risque d'incontinence urinaire qui varie de 0 à 6 % [54].

Urètre et prostate

Les effets secondaires urinaires sous-vésicaux de la radiothérapie sont rares [61, 62]. En revanche, les conséquences prostatiques de l'irradiation sont habituelles et doivent être considérées comme des effets secondaires : anéjaculation (2–56 % des cas), hypoéjaculation, modification de la texture de l'éjaculat (perte de l'aspect laiteux pour devenir plus translucide), inconfort lors de l'éjaculation (3–26 % des cas) et une hémospermie (5–15 % des cas) [63]. Les patients doivent être prévenus de ces effets secondaires.

Signes cliniques

Il s'agit principalement d'un syndrome irritatif qui survient au cours de la radiothérapie. Le syndrome obstructif (dysurie, retard à la miction, faiblesse du jet, etc.) ou le syndrome irritatif (pollakiurie, incontinence urinaire, impériosités mictionnelles, brûlures mictionnelles, etc.) sont les traductions habituelles de la sténose urétrale. L'obstruction peut au maximum se traduire par une rétention vésicale parfois diagnostiquée à l'occasion d'une rétention aiguë d'urine. La sténose urétrale doit être aussi évoquée lors d'une miction en « pomme d'arrosoir », témoignant d'une atteinte le plus souvent du méat ou de la fossette naviculaire. Le diagnostic est évoqué lors de l'interrogatoire.

Examens complémentaires

Ils ne sont pas spécifiques et ont pour but d'objectiver et de quantifier les anomalies observées : échographie des voies urinaires avec étude du résidu postmictionnel, échographie prostatique, débitmétrie, urétrocystographie ascendante et mictionnelle, endoscopie urétrovésicale, etc.

La sténose urétrale est confirmée la plupart du temps par la fibroscopie ou l'urétrocystoscopie urétrovésicale. Parfois, il faut avoir recours à l'urétrocystographie ascendante et mictionnelle scanographique (Fig. 4). Néanmoins, la découverte d'une sténose doit faire éliminer avant tout le diagnostic de récidive locale. Un examen IRM, un dosage de *prostate specific antigen* (PSA) et une biopsie peuvent être nécessaires selon la pathologie à l'origine de la récidive.

L'irradiation de l'urètre est à l'origine d'une ischémie de l'urothélium et des tissus adjacents responsable d'une fibrose qui peut se traduire cliniquement par une sténose de l'urètre ou par des anomalies fonctionnelles (incontinence urinaire) [5, 64]. Cette fibrose peut être observée aussi bien chez l'homme que chez la femme (faisant suite à une radiothérapie pour carcinome de l'urètre féminin). L'urètre distal est, quant à lui, sujet à des sténoses du méat lors de la curiethérapie pour carcinome épidermoïde de la verge. Habituellement, ces complications sont observées entre 12 et 18 mois après la fin du traitement [65].

Traitements

Il est avant tout préventif et repose sur quelques règles préalables : éviter d'irradier une volumineuse prostate hyperplasique chez des patients ayant un International Prostate Symptom Score (IPSS) élevé, préparer le patient avec une prescription médicale, éviter une radiothérapie externe sonde vésicale en place, traiter chirurgicalement l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) préalablement à l'irradiation. Dans ce dernier cas, la radiothérapie doit être prévue habituellement six mois après la RTUP ou l'adénomectomie incisionnelle pour éviter de majorer le risque d'incontinence urinaire ou de sténose de la loge. Il semble y avoir des facteurs prédictifs de sténose comme une hormonothérapie de plus de quatre mois, la dose reçue par l'urètre, en particulier en cas de curiethérapie de prostate, et le volume urétral irradié [66]. L'escalade de dose, l'âge du patient, le volume prostatique, l'existence d'une dysfonction vésicale ou d'un syndrome obstructif antérieur doivent aussi être recherchés afin d'adapter la prise en charge des patients.

L'urétrotomie interne endoscopique est le traitement de référence et de première intention. L'urétroplastie peut être proposée en cas de récidive de la sténose mais la qualité du tissu irradié mal vascularisé peut être à l'origine de complications (fistule, infections, gangrène périnéale, etc.).

Scrotum et testicules

Œdème du scrotum

Incidence

Les radiodermites sont devenues rares. En revanche, il est observé un œdème pénoscrotal en cas d'irradiation de la prostate



Figure 4. Examen tomodensitométrique en coupes axiales révélant une fistule urétrale postradique avec extension vers la paroi et la peau (zone de tonalité aérique au contact de la prostate et de la vessie) (A, B).

dans 1 à 2 % des cas [10, 67]. Chez les patients ayant eu une lymphadénectomie, l'incidence de cet œdème semble plus important, entre 5 et 20 % [10].

Signes cliniques

L'œdème est d'apparition progressive et dans la majorité des cas se résorbe complètement. Il intéresse le prépuce et peut entraîner des troubles urinaires obstructifs chez les patients non circoncis.

Examens complémentaires

Un scanner abdominopelvien doit être proposé pour éliminer une récidive du cancer.

Traitement

Le principe thérapeutique est avant tout de favoriser le drainage lymphatique. Il s'agit de surélever la verge et de porter des sous-vêtements assurant une compression locale. Une application locale de mannitol à 10 % peut être proposée. Seulement 0,3 % des patients présentant ce type d'œdème nécessitent une intervention chirurgicale, consistant à exciser les tissus affectés en les remplaçant par des lambeaux cutanés pédiculés [68].

Testicules

Infertilité

Chez les patients traités pour cancer du testicule, le spermogramme après irradiation révèle une azoospermie transitoire avec une récupération variant de 100 % à un an [69] à 35 % à neuf ans [70]. Les taux varient en fonction des doses et des volumes d'irradiation.

Hypogonadisme

Les cellules de Leydig sont extrêmement radiosensibles. Quand elles sont incluses dans le champ d'irradiation, il est possible d'observer une diminution de la testostéronémie [71]. D'autres auteurs décrivent une absence de modification de la testostéronémie [72], parfois une diminution temporaire [73] ou parfois permanente [71, 74, 75]. Il existe un hypogonadisme chez les patients traités par radiothérapie en comparaison des patients ayant été traités par prostatectomie radicale : la testostéronémie est inférieure de 27,3 %, la testostéronémie libre de 31,6 % alors que la *luteinizing hormone* (LH) et la *follicle stimulating hormone* (FSH) sont respectivement plus élevées de 53 et 100 % [71]. Ces différences pourraient produire un effet de « castration » chez les patients traités par radiothérapie et surajouter un effet hormonal.

Verge

Dysfonction érectile

L'incidence de la dysfonction érectile varie dans la littérature entre 30 et 61 % [76, 77]. Le mécanisme implique une endartérite des vaisseaux péniens (artères pudendales internes et pudendales accessoires) et la fibrose de la partie proximale des corps caverneux dès 16 Gy (neuropathie radique) [78]. Ces variations peuvent être expliquées par la méthodologie appliquée pour l'évaluation de la dysfonction érectile, l'âge des patients traités et la définition de la dysfonction érectile. Les patients traités pour cancer de la prostate présentent pour plus des deux tiers d'entre eux, avant traitement, une dysfonction érectile [79]. L'incidence de la dysfonction érectile après radiothérapie pour cancer de prostate varie de 30 à 40 % [80]. Cette dysfonction évolue plutôt dans les deux premières années après radiothérapie mais ne semble plus être significative après trois ans [81]. Les troubles de l'érection sont moins fréquents chez les patients traités par curiethérapie : Incrocci et al. rapportent des taux de troubles de l'érection chez 5 à 51 % des patients atteints de cancer de la prostate et traités par curiethérapie contre 6 à 84 % après radiothérapie externe [80].

Traitements

Les traitements proposés comprennent les inhibiteurs de la phosphodiestérase 1 (sildénafil, tadalafil, vardénafil, avanafil), les injections intracaverneuses de prostaglandine E_1, le vacuum ou encore la pose de prothèse pénienne [82]. Ils sont efficaces, en particulier si la fonction érectile était normale avant irradiation.

Cancer radio-induit

Il s'agit d'un événement dont l'incidence augmente avec le temps postradiothérapie. Après radiothérapie pour cancer de la prostate, 6 % des patients vont développer un cancer dans les 5 premières années, 15 % entre 5 et 10 ans et 34 % après 10 ans par rapport à la population traitée par chirurgie [46, 83–86]. Il s'agit principalement de cancer de la vessie, du rectum. Le risque absolu est faible (un pour 170 patients) mais augmente avec le temps et doit donc être pris en compte lors du traitement de patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans [46]. Après radiothérapie pour séminome testiculaire, le risque de cancer urothélial semble augmenter, avec un risque relatif de 2,97 par rapport à une population témoin [87–89].

■ Conclusion

La radiothérapie externe et la curiethérapie sont des techniques potentiellement curatives proposées comme traitement des cancers pelviens ou rétropéritonéaux. Il faut différencier les réactions aiguës survenant avant trois mois et les réactions tardives qui sont parfois observées après plusieurs années. Ces réactions peuvent être observées sur l'ensemble des voies urinaires et génitales masculines. La fréquence absolue est en augmentation (du fait de l'augmentation du nombre de radiothérapies pelviennes en particulier) mais la fréquence relative est en régression. Les complications urologiques doivent être prévenues et prises en charge le plus souvent de façon multidisciplinaire.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Morales A, Steyn J. Late development of vesical fistulas following radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Arch Surg* 1972;**104**:836–7.
[2] Parkin DE. Lower urinary tract complications of the treatment of cervical carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1989;**44**:523–9.
[3] Zoubek J, McGuire EJ, Noll F, Delancey JO. The late occurrence of urinary tract damage in patients successfully treated by radiotherapy for cervical carcinoma. *J Urol* 1989;**141**:1347–9.
[4] Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;**13**:176–81.
[5] Pilepich MV, Krall J, George FW, Asbell SO, Plenk HD, Johnson RJ, et al. Treatment-related morbidity in phase III RTOG studies of extended-field irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;**10**:1861–7.
[6] Rubin P, Constantine LS, Fajardo LE, Philips TL, Wasserman TH. Late effects of normal tissue (LENT) consensus conference, including RTOG/EORTC SOMA scales. San Francisco California August 16-28 1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**31**:1041–2.
[7] Sewell JM, Rao A, Elliott SP. Validating a claims-based method for assessing severe rectal and urinary adverse effects of radiotherapy. *Urology* 2013;**82**:335–40.
[8] Donat SM. Assessing urological complications of radiation therapy and surgical approaches for repair. *J Urol* 2010;**184**:2233–4.
[9] Duncan W, Quilty PM. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986;**7**:299–310.
[10] Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**:935–9.
[11] Luxton RW. The clinical and pathological effects of radiation therapy. In: Bruschkle F, editor. *Progress in radiation therapy*. New York: Grune and Stratton; 1962.
[12] McIntyre JF, Eifel PJ, Levenback C, Oswald MJ. Ureteral stricture as a late complication of radiotherapy for stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1995;**78**:836–43.
[13] Michalski JM, Bae K, Roach M. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;**76**:14–22.
[14] Schellhammer PF, Jordan GH, El-Mahdi AM. Pelvic complications after interstitial and external beam irradiation of urologic and gynecologic malignancy. *World J Surg* 1986;**10**:259–68.
[15] Bergqvist D, Parsson H, Sherif A. Arterio-ureteral fistula: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;**22**:191–6.
[16] Willett CG, Tepper JE, Orlow EL, Shipley WU. Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;**12**:1601–4.
[17] Yeoh EK, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J. Pathophysiology and natural history of anorectal sequelae following radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;**84**:e593–9.
[18] Zerbib M, Teyssier P, Steg A. Sténose urétérale après traitement pour cancer du col utérin : fibrose postradiothérapie ou récidive néoplasique ? *J Chir* 1983;**120**:503–13.
[19] Maor MH, North LB, Cabanillas FF, Ames AL, Hess MA, Cox JD. Outcomes of high-dose unilateral kidney irradiation in patients with gastric lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**43**:939–40.
[20] Fakhouri F, La Batide Alanore A, Rerolle JP, Guery B, Raynaud A, Plouin PF. Presentation and revascularization outcomes in patients with radiation-induced renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 2001;**38**:302–9.
[21] Clayman RV, McDougall EM, Nakada SY. Endourology of the upper tract: percutaneous renal and ureteral procedures. In: *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 2789–874.
[22] El-Mahdi AM, Turalba CI, Schellhammer PF, Peeples WJ. Triple course external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;**10**:541–8.
[23] Montana GS, Fowler WC. Carcinoma of the cervix: analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;**16**:95–100.
[24] Muram D, Oxorn H, Curry RH, Drouin P, Walters JH. Postradiation ureteral obstruction: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1981;**139**:289–93.
[25] Fromer DL, Shabsigh A, Benson MC, Gupta M. Simultaneous multiple double pigtail stents for malignant ureteral obstruction. *Urology* 2002;**59**:594–6.
[26] Unal A, Hamberger AD, Seski JC, Fletcher GH. An analysis of the severe complications of irradiation of carcinoma of the uterine cervix: treatment with intracavitary radium and parametrial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;**7**:999–1004.
[27] Banner MP, Pollack HM, Ring EJ, Wein AJ. Catheter dilatation of benign ureteral strictures. *Radiology* 1983;**147**:427–33.
[28] De la Taille A, Ravery V, Hoffmann P, Hermieu JF, Moulinier F, Delmas V, et al. Traitement des sténoses urétérales par ballon à haute pression. *Prog Urol* 1997;**7**:408–14.
[29] Krmamolowsky EV, Clayman RV, Weyman PJ. Management of ureterointestinal anastomotic strictures: comparison of open surgical and endourological repair. *J Urol* 1988;**139**:1195–8.
[30] Lojanapiwat B, Mital D, Fallon L, Koolpe H, Raja R, Badosa F, et al. Management of ureteral stenosis after renal transplantation. *J Am Coll Surg* 1994;**179**:21–4.
[31] Desgrandchamps F, Cussenot O, Méria P, Cortesse A, Teillac P, LeDuc A. Subcutaneous urinary diversions for palliative treatment of pelvic malignancies. *J Urol* 1996;**156**:1137–9.
[32] Sella A, Dexeus FH, Chong C, Ro JY, Logothetis CJ. Radiation therapy-associated invasive bladder tumors. *Urology* 1989;**33**:185–8.
[33] Krupp P, Hoffman M, Roeling W. Terminal ileum as ureteral substitute. *Obstet Gynecol* 1970;**35**:416–26.
[34] Antonakopoulos GN, Hicks RM, Berry RJ. The subcellular basis of damage to the human urinary bladder induced by irradiation. *J Pathol* 1984;**143**:103–16.
[35] Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:267–72.
[36] Payne CK, Raz S. Ureterovaginal and related fistulas. In: McAnnich JW, editor. *Traumatic and reconstructive urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 213–47.
[37] Pourquier H, Delard R, Achille E, Daly NJ, Horiot JC, Keiling R, et al. A quantified approach to the analysis and prevention of urinary complications in radiotherapeutic treatment of cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;**13**:1025–33.
[38] Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**45**:59–67.
[39] Phillips TL, Fu KK. Quantification of combined radiation therapy and chemotherapy effects on critical normal tissues. *Cancer* 1976;**37**(suppl2):1186–200.
[40] Parkin DE, Davis JA, Symonds RP. Urodynamic findings following radiotherapy for cervical carcinoma. *Br J Urol* 1988;**61**:213–7.
[41] Widmark A, Fransson P, Tavelin B. Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population. *Cancer* 1994;**74**:2520–32.
[42] Levenback C, Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Gershenson DM. Hemorrhagic cystitis following radiotherapy for stage Ib cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994;**55**:206–10.
[43] Parkin DE, Davis JA, Symonds RP. Long-term bladder symptomatology following radiotherapy for cervical carcinoma. *Radiother Oncol* 1987;**9**:195–9.
[44] Amdur RJ, Parsons JT, Fitzgerald LT, Million RR. Adenocarcinoma of the prostate treated with external-beam radiation therapy: 5-year minimum follow-up. *Radiother Oncol* 1990;**18**:235–46.
[45] Boyd ME. Care of the ureter in pelvic surgery. *Can J Surg* 1987;**30**:234–6.
[46] Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;**88**:398–406.
[47] Goodman GB, Hislop TG, Elwood JM, Balfour J. Conservation of bladder function in patients with invasive bladder cancer treated by definitive irradiation and selective cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;**7**:569–73.
[48] Kaouk JH, Hafron J, Goel R, Haber GP, Jones JS. Robotic salvage retropubic prostatectomy after radiation/brachytherapy: initial results. *BJU Int* 2008;**102**:93–6.
[49] Smit SG, Heyns CF. Management of radiation cystitis. *Nat Rev Urol* 2010;**7**:206–14.
[50] Weiss JP, Mattei DM, Neville EC, Hanno PM. Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol* 1994;**151**:1514–7.

[51] Weiss JP, Neville EC. Hyperbaric oxygen: primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1989;**142**:43–5.
[52] Leach GE, Trockman BA. Surgery for vesicovaginal fistula and urethral diverticulum. In: *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1135–53.
[53] Hermieu JF, Boccon-Gibod L. Fistules vésicales. *EMC* (Elsevier Masson, SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-215-A-10, 1993 : 6 p.
[54] Hu K, Wallner K. Urinary incontinence in patients who have a TURP/TUIP following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**40**:783–6.
[55] Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998;**160**:1379–82.
[56] Abelson B, Reddy CA, Ciezki JP, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, et al. Outcomes after photoselective vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate in patients who develop prostatic obstruction after radiation therapy. *Urology* 2014;**83**:422–7.
[57] Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**49**:51–9.
[58] Potter AT, Littrup P, Grignon D, Forman J, Montie JE. Radiotherapy and cryotherapy for prostate cancer. In: *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 2605–26.
[59] Resnick MJ, Koyama T, Fan KH. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;**368**:436–45.
[60] Pilepich MV, Pajak T, George FW, Asbell SO, Stetz J, Zinninger M, et al. Preliminary report on phase III RTOG studies of extended-field irradiation in carcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1983;**6**:485–91.
[61] Nam RK, Cheung P, Herschorn S, Saskin R, Su J, Klotz LH, et al. Incidence of complications other than urinary incontinence or erectile dysfunction after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2014;**15**:223–31.
[62] Schmid MP, Potter R, Bombosch V. Late gastrointestinal and urogenital side-effects after radiotherapy—incidence and prevalence. Subgroup-analysis within the prospective Austrian- German phase II multicenter trial for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;**104**:114–8.
[63] Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med* 2013;**10**(suppl1):53–64.
[64] Greskovich FJ, Zagars GK, Sherman NE, Johnson DE. Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer: an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 1991;**146**:798–802.
[65] Seymore CH, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. The effect of prior transurethral resection of the prostate on post radiation urethral strictures and bladder neck contractures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;**12**:1597–600.
[66] Merrick GS, Butler WM, Tollenaar BG, Galbreath RW, Lief JH. The dosimetry of prostate brachytherapy-induced urethral strictures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**52**:461–8.
[67] Elkins TE. Fistula surgery: past, present and future directions. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997;**8**:30–5.
[68] Schellhammer PF, El-Mahdi AM. Pelvic complications after definitive treatment of prostate cancer by interstitial or external beam radiation. *Urology* 1983;**21**:451–7.
[69] Schlappack OK, Kratzik C, Schmidt W, Spona J, Schuster E. Response of the seminiferous epithelium to scattered radiation in seminoma patients. *Cancer* 1988;**62**:1487–91.
[70] Hansen PV, Trykker H, Svennekjaer IL, Hvolby J. Long-term recovery of spermatogenesis after radiotherapy in patients with testicular cancer. *Radiother Oncol* 1990;**18**:117–25.
[71] Daniell HW, Clark JC, Pereira SE, Niazi ZA, Ferguson DW, Dunn SR, et al. Hypogonadism following prostate-bed radiation therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2001;**91**:1889–95.
[72] Shapiro E, Kinsella TJ, Makuch RW, Fraass BA, Glatstein E, Rosenberg SA, et al. Effects of fractionated irradiation of endocrine aspects of testicular function. *J Clin Oncol* 1985;**3**:1232–9.
[73] Zagars GK, Pollack A. Serum testosterone levels after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**:85–9.
[74] Pickles T, Graham P. What happens to testosterone after prostate radiation monotherapy and does it matter? *J Urol* 2002;**167**:2448–52.
[75] Tekin MI, Aytekin C, Aygun C, Peskircioglu L, Boyvat F, Ozkardes H. Covered metallic ureteral stent in the management of malignant ureteral obstruction: preliminary results. *Urology* 2001;**58**: 919–23.
[76] Berger C, Rocher FP, Zhu Y, Romestaing P, Ayzac L, Gérard JP. Activité sexuelle après irradiation pelvienne pour cancer de la prostate. *J Urol* 1993;**99**:219–27.
[77] Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, Coen JJ, Caplan RJ, Won M, et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J Urol* 1994;**152**(5Pt2):1799–805.
[78] Hall SJ, Basile G, Bertero EB, De Las Morenas A, Goldstein I. Extensive corporeal fibrosis after penile irradiation. *J Urol* 1995;**153**:372–7.
[79] Roach 3rd M, Chinn DM, Holland J, Clarke M. A pilot survey of sexual function and quality of life following 3D conformal radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**:869–74.
[80] Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. Sexual (dys) function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**52**:681–93.
[81] Robinson JW, Dufour MS, Fung TS. Erectile functioning of men treated for prostate carcinoma. *Cancer* 1997;**79**:538–44.
[82] Zelefsky MJ, Pei X, Teslova T, Kuk D, Magsanoc JM, Kollmeier M, et al. Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer: incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention. *BJU Int* 2012;**110**: 1696–701.
[83] Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;**12**:353–60.
[84] Bhojani N, Capitanio U, Suardi N. The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer: a population-based study on 17 845 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;**76**:342–8.
[85] Gibbons RP, Mason JT, Correa Jr RJ, Cummings KB, Taylor WJ, Hafermann MD, et al. Carcinoma of the prostate: local control with external beam radiation therapy. *J Urol* 1979;**121**:310–2.
[86] Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008;**180**:2005–9.
[87] Chao CK, Lai PP, Michalski JM, Perez CA. Secondary malignancy among seminoma patients treated with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**:831–5.
[88] Hay JH, Duncan W, Kerr GR. Subsequent malignancies in patients irradiated for testicular tumours. *Br J Radiol* 1984;**57**:597–602.
[89] Horwich A, Bell J. Mortality and cancer incidence following radiotherapy for seminoma of the testis. *Radiother Oncol* 1994;**30**:193–8.

P. Eschwège (p.eschwege@chu-nancy.fr).
Service d'urologie, CHU de Nancy, avenue de Bourgogne, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

F. Eschwège.
Centre Antoine Béclère, Centre universitaire des Saints-Pères, 45, rue des Saints-Pères, 75007 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Eschwège P, Eschwège F. Complications urologiques de la radiothérapie. EMC - Urologie 2015;8(2):1-9 [Article 18-216-A-10].

Cystocèles

B Mauroy
JC Fantoni
JF Lapray

Résumé. – *La cystocèle vaginale ou hernie de vessie correspond à la saillie plus ou moins importante de la vessie dans le vagin, définissant la colpocèle antérieure. Le diagnostic est avant tout clinique. Rares sont les cystocèles isolées. Elles s'intègrent dans le cadre des troubles de la statique pelvienne. L'examen clinique a d'autant plus d'importance qu'il permet de réaliser l'inventaire des troubles associés de la cystocèle, indispensable avant toute prise en charge thérapeutique. Les bilans complémentaires, radiologiques, urodynamiques et cystoscopiques permettent d'explorer ces troubles de la statique pelvienne afin d'adapter la prise en charge optimale de la cystocèle et de ses troubles associés : incontinence urinaire, rectocèle, etc.*

Seul le traitement chirurgical permet la correction définitive de la cèle. Cependant, il doit respecter trois principes généraux : ne pas aggraver la statique pelvienne, corriger les prolapsus gênants, traiter les lésions associées. Il existe trois voies d'abord : la voie basse, la voie haute et la cœlioscopie. Elles ont pour principe de reconstituer les moyens de fixité de la vessie, plus particulièrement son appui postérieur, et de retendre la sangle des muscles élévateurs de l'anus.

Mots-clés : *cystocèle vaginale, incontinence urinaire, prolapsus génital, colpocystodéfécographie, colposuspension, promontofixation.*

Introduction

La colpocèle antérieure, improprement appelée « cystocèle » ou hernie de la vessie, correspond à la saillie plus ou moins importante de la vessie dans le vagin. Il s'agit en fait d'un prolapsus génital dans le vagin dont la cause n'est pas la ptose vésicale, mais l'altération des moyens de fixité de la partie antérieure du pelvis.

Anatomie

MOYENS DE FIXITÉ

Leur définition a fait l'objet de maintes discussions relevant essentiellement de l'imbroglio linguistique des descriptions anatomiques et chirurgicales.

Les travaux de Curtis, Anson et Mc Way [12], ceux de Kamina et Chansigaud [33], ont permis de simplifier cet écheveau ligamentaire.

Comme pour tous les éléments contenus dans la cavité pelvienne, il faut distinguer parmi ces moyens de fixité :

– *fascia pariétal* : l'essentiel des problèmes de compréhension de l'anatomie pelvienne vient de ce que le passage de l'ancienne nomenclature anatomique à la nouvelle a fait disparaître le terme « aponévrose » qui est devenu « fascia ». Ainsi, le terme « fascia pelvien pariétal » désigne aujourd'hui, pour tous les auteurs, l'aponévrose pelvienne qui tapisse entre autres le muscle élévateur de l'anus. Les fascias pariétal et viscéral sont en continuité l'un avec l'autre. Ils se fixent sur les ligaments pubovésicaux (prostatiques), le centre tendineux du périnée et le ligament anococcygien ;

– *fascia viscéral* : certains viscères sont recouverts du péritoine pelvien formant leur séreuse. Les surfaces non péritonisées présentent un revêtement appelé fascia viscéral. Il s'agit d'une couche conjonctive plus ou moins dense qui enveloppe l'organe considéré et se confond avec l'adventice de l'organe. Les fascias viscéraux sont en continuité avec les fascias musculaires et les ligaments viscéraux ;

– *septum* : c'est une lame de tissu conjonctif plus ou moins dense, habituellement située entre deux fascias. Il représente donc une surface d'accolement viscéral ; c'est le cas du septum vésicovaginal ;

– *ligaments viscéraux* : ce sont les éléments les mieux connus. Les ligaments latéraux de la vessie sont essentiels à la fixité de l'ensemble vésico-urétral.

Les espaces pelviens sont au nombre de deux, dont un seul nous intéresse ici : l'espace rétropubien.

■ *Système de collage pelvien (« sticking system »)*

D'un point de vue fonctionnel, les différents éléments doivent être considérés comme des structures de renforcement d'un ensemble : le fascia pelvien. Bien que différentes zones soient visibles dans cet ensemble, le fascia pelvien forme un élément continu entre le plancher pelvien et le péritoine. Le tissu conjonctif qui entoure les viscères (fascia viscéral) se continue avec celui qui recouvre le plancher pelvien (fascia pariétal) et latéralement avec celui qui entoure les vaisseaux et les nerfs (ligaments viscéraux).

Brigitte Mauroy : Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Jean-Christophe Fantoni : Chef de clinique-assistant.
Service d'urologie, centre hospitalier universitaire de Roubaix, boulevard Lacordaire, 59056 Roubaix cedex 1, France
Laboratoire d'anatomie, faculté de médecine, 59045 Lille cedex, France.
Jean-François Lapray : Docteur en radiologie urinaire, 151, avenue de Saxe, 69000 Lyon, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Mauroy B, Fantoni JC et Lapray JF. Cystocèles. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Néphrologie-Urologie, 18-218-A-10, 2001, 14 p.

Moyens de fixité antérieurs

– *Fascia ombilicoprévésical*. Son bord supérieur contient les ligaments ombilicaux latéraux (partie oblitérée de l'artère ombilicale). Il se continue en bas avec le feuillet supérieur du diaphragme urogénital[1]. Il forme la limite interne des espaces rétropubien en avant et paravésicaux latéralement.

– *Ligament ombilical médian*. Reliquat de l'ouraque, il est tendu de l'apex vésical à l'anneau ombilical. Il mesure 12 cm de longueur. Son calibre est de 2 mm.
Ces deux structures sont plus des éléments de repère topographique que des moyens de fixité efficaces.

– *Ligaments pubovésicaux*. Au nombre de deux, ils se détachent de la paroi antérieure du col vésical, séparés l'un de l'autre par un espace d'environ 1 cm. Leurs fibres sont en continuité avec l'adventice vésicale et sont essentiellement formées de faisceaux musculaires émanés de la couche superficielle du détrusor. Ils sont traversés par la veine dorsale profonde du clitoris (de la verge chez l'homme). Ils s'insèrent en éventail sur la partie inférieure des lames quadrilatères du pubis, à proximité de l'insertion de l'arc tendineux du fascia pelvien (ATFP). Ils constituent un système passif de suspension de l'urètre. Lors de la poussée d'effort, le col vésical, basculé vers l'arrière et le bas, est maintenu dans sa course par la mise en tension de ces ligaments [18]. Ce rôle est rappelé notamment dans la théorie de Lumsden.

Moyens de fixité postérieurs

– *Fascia rétrovésical*. Chez la femme, il contient l'uretère.

– *Septum vésicovaginal*. Ce que l'on appelle improprement « septum vésicovaginal » est un élément solide, formé par les fascias rétrovésical et prévaginal. Ces deux fascias sont séparés par le septum vésicovaginal à distance du périnée. Plus bas, ils s'adossent l'un à l'autre pour former une cloison unique, de plus en plus épaisse à mesure que l'on se rapproche du périnée.
C'est pourquoi le fascia décrit par Halban n'est en fait qu'une lame de tissu vaginal que la dissection individualise artificiellement. L'abord chirurgical de la vessie par voie vaginale montre à quel point le septum est mince à sa partie inférieure, du fait de l'accolement des deux fascias.

Moyens de fixité latéraux

- *Ligament transverse du périnée et muscle compresseur de l'urètre*

– *Muscle compresseur de l'urètre*. Kamina [32] et Delancey [14] font de cet élément une structure musculaire qui écrase la lumière de l'urètre distal lors de la contraction des muscles du diaphragme urogénital. Sa nature, musculaire ou ligamentaire reste discutée mais son existence et sa topographie sont admises par tous. En réalité [65], ce muscle semble difficile à différencier du ligament transverse du périnée. Comme le ligament, il est tendu d'une branche pubienne à l'autre et passe en avant de l'urètre distal. Il est enfin situé immédiatement en arrière de ce ligament transverse et reste parallèle à lui sur tout son trajet.

– *Ligament transverse du périnée*. C'est une structure anatomique incontestable, constituée par la fusion en avant des fascias supérieur et inférieur du diaphragme urogénital. Il constitue une amarre fibreuse transversale, tendue d'une branche ischiopubienne à l'autre, enserrant comme une arche la paroi antérolatérale du vagin sur laquelle il s'insère solidement.
Du point de vue fonctionnel, le jeu du ligament transverse du périnée imprime à la partie moyenne de l'urètre un mouvement d'enroulement autour du bord inférieur du pubis et un mouvement d'extension de l'urètre vers le bas et l'arrière.

– *Ligaments vésico-utérins* (anciens piliers vésicaux). Ils sont tendus de la base vésicale à la partie supravaginale du col utérin.

- *Ligaments vésicaux latéraux*

Ils relient les faces latérales de la vessie à la paroi pelvienne latérale et contiennent les vaisseaux vésicaux supérieurs. Ils sont en continuité latéralement avec le paramètre et le paracervix, mais également avec le fascia pelvien pariétal et constituent, du fait de cette continuité, un moyen de fixité essentiel de la vessie et de l'urètre. Les études histologiques [57] montrent que cet aileron est d'autant plus riche en fibres collagènes et en fibres musculaires lisses, que l'on se trouve plus près de la paroi vaginale et du muscle élévateur sur lequel il s'insère. Cette disposition anatomique et histologique suggère que le ligament vésical latéral agisse comme un relais du muscle élévateur sur les parois latérales et antérieure du vagin.
L'existence de cette structure anatomique qui relaie l'effet actif du muscle élévateur nous conduit à envisager le système actif de soutènement.

■ *Système actif de soutènement, composé du plancher pelvien et du fascia pelvien : théorie du « hamac »*

Plancher pelvien

Il constitue avec le vagin le moyen de fixité le plus important. La vessie repose en effet sur le vagin, qui est solidement maintenu, au niveau de sa face postérieure, par le muscle pubovaginal [32].
Le diaphragme pelvien est constitué par le muscle élévateur de l'anus (et en arrière les muscles coccygiens) et ferme la partie inférieure du pelvis. Le muscle élévateur comprend deux parties : une latérale et une médiale.
La *partie latérale*, statique, postérieure, s'insère sur l'arc tendineux du muscle élévateur et l'épine sciatique jusqu'au raphé anococcygien en arrière : c'est le muscle iliococcygien. Il forme la « base plate » des auteurs anglo-saxons, car il soutient les organes pelviens et ferme l'orifice inférieur du pelvis. Cette « base plate » est à l'état normal horizontale, de l'hiatus rectal au coccyx. Les deux tiers supérieurs du vagin et le col utérin reposent sur le plan horizontal créé par le muscle. Il est visible sur les coupes parasagittales obtenues en imagerie par résonance magnétique (IRM) *(fig 1)*.
La *partie médiale*, dynamique, antérieure, ou muscle pubococcygien, s'insère en avant sur la face postérieure du corps du pubis. En arrière, elle se dispose en deux faisceaux qui se terminent : l'un dans le sphincter externe de l'anus et en arrière du rectum, en s'unissant à son homologue : c'est le muscle puborectal ; l'autre sur le centre tendineux du périnée : c'est le muscle pubovaginal [33].
Le muscle pubococcygien constitue le support des viscères pelviens au repos mais également lors d'une augmentation brutale de pression intra-abdominale. Un réflexe spinal provoque une contraction tonique permanente du plancher pelvien, ce qui maintient les viscères et l'axe normal du pelvis. Bien plus, les muscles droits de l'abdomen et du plancher pelvien se contractent de façon synchrone. Lors d'une contraction abdominale, induite par la toux ou l'effort, le muscle pubococcygien se contracte également, ce qui maintient et stabilise le col vésical en position haute, rétropubienne [39, 40, 41, 42, 43, 44].

Fascia pelvien et arc tendineux du fascia pelvien

Le *fascia pelvien* recouvre les parois pelviennes et engaine les viscères qu'il contient. Le fascia pelvien pariétal recouvre les parois ostéomusculaires du pelvis et se continue en dedans avec le fascia viscéral. Il présente quatre épaississements tendineux renforçant sa résistance, disposés selon les branches d'une étoile dont le centre serait l'épine sciatique (étoile de Rogie) :

– la bandelette ischiatique qui marque la transition entre le fascia du muscle piriforme et celui du diaphragme pelvien ;

– le ligament sacrospinal ;

– l'arcade tendineuse du muscle élévateur de l'anus qui constitue la jonction entre ce muscle et le muscle obturateur interne ;

– enfin, l'ATFP, qui descend obliquement sur le muscle élévateur vers le pubis où elle rejoint le ligament pubovésical correspondant [50].

(1) Feuillets supérieur et inférieur de l'aponévrose périnéale moyenne contenant les muscles transverses profonds et le sphincter de l'urètre.





1 *Coupe parasagittale du pelvis chez la femme montrant la portion horizontale du muscle élévateur de l'anus*

A. Coupe anatomique.

B. Coupe d'imagerie par résonance magnétique réalisée dans le même plan.

Anatomiquement, l'*ATFP* constitue la limite latérale du ligament vésical (aileron vésicovaginal), dont nous avons vu que le bord interne est intimement lié au vagin et à la vessie. Le ligament vésical agit ainsi comme un relais du muscle élévateur de l'anus sur les parois latérales et antérieure du vagin. Lors de la poussée d'effort, la mise en tension du ligament vésical par l'élévateur rigidifie la paroi vaginale antérieure et stabilise le col vésical. Cette théorie de la stabilisation du col vésical à l'effort par un « hamac » musculoconjonctif est conforme à celle suggérée par Bethoux [7] et Testard [65] et reprise plus récemment par Delancey [15].

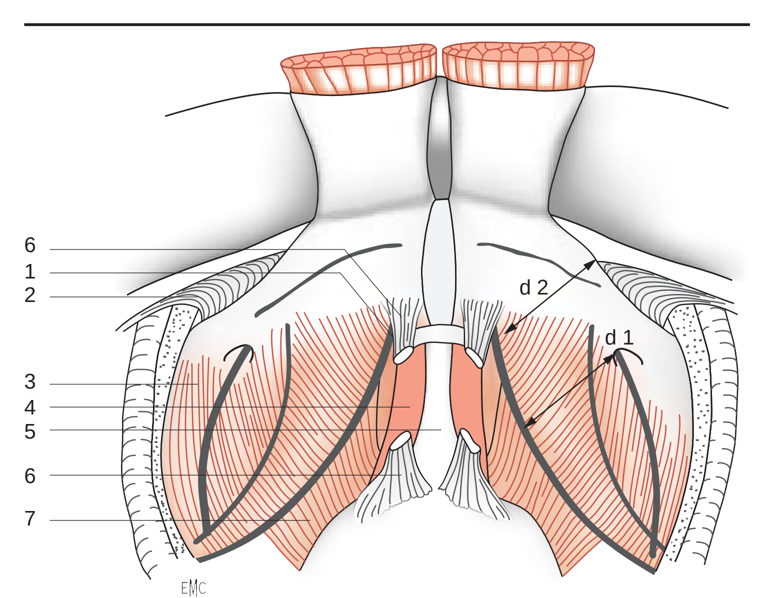
La paroi antérieure du vagin est intéressée par ce système. L'urètre, lui, ne comporte aucune attache propre, mais il est entièrement solidarisé au col vésical et au vagin par ses connexions anatomiques.

L'ATFP est une structure nettement individualisable et constamment solide, même lorsque le plancher pelvien est hypotrophique. Son extrémité antérieure se situe en moyenne à 46 mm sur la perpendiculaire abaissée du bord antérieur du ligament de Cooper, aux confins des ligaments pubovésicaux *(fig 2)*. Sa partie moyenne se situe à environ 30 mm sous le foramen obturé et son extrémité postérieure sur l'épine sciatique [49].

Quelques centimètres avant sa terminaison, il se divise le plus souvent en deux faisceaux terminaux :

– le *faisceau principal* continue la direction de l'ATFP et se termine à proximité du ligament pubovésical correspondant ;

– le *faisceau accessoire*, car plus mince, est pratiquement constant (95 % des cas). Il naît de la partie terminale de l'ATFP, décrit une courbe oblique vers le haut et l'avant et se termine sur le bord inférieur de la symphyse pubienne. Son extrémité antérieure est située à 39 mm (extrêmes : 30-50) sur la perpendiculaire abaissée de l'extrémité antérieure du ligament iliopectinéal.



2 *Schéma de l'arc tendineux du fascia pelvien (ATFP). d1 : Distance entre le milieu de l'ATFP et la perpendiculaire passant par le foramen obturé ; d2 : distance entre l'extrémité antérieure de l'ATFP et la perpendiculaire passant par l'extrémité médiale du ligament pectinéal ; 1. ATFP ; 2. ligament pectinéal : 3. muscle obturateur interne ; 4. vagin ; 5. urètre ; 6. ligament pubovésical ; 7. muscle élévateur de l'anus.*

RAPPORTS DE LA VESSIE

La face supérieure est recouverte par le péritoine, les faces inférolatérales par le fascia ombilicoprévésical. Elles répondent à la paroi pelvienne par l'intermédiaire des espaces rétropubien en avant et paravésicaux latéralement.

La base, recouverte par le fascia rétrovésical, est marquée par l'abouchement des uretères, ce qui délimite deux parties :

– la *partie inférieure*, trigonale, située sous leur abouchement, est en rapport avec la paroi vaginale antérieure dont elle est séparée par le septum vésicovaginal. Les uretères traversent sa partie supérieure et latérale ;

– la *partie supérieure*, rétrotrigonale, répond à la partie supravaginale du col utérin et latéralement à l'artère utérine qui croise l'uretère.

CINÉTIQUE PELVIENNE

L'utérus, organe de la gestation a besoin d'une grande liberté pour jouer son rôle, avec en contrepartie des risques de perturbation statique pouvant entraîner la perturbation d'autres fonctions :

– la miction sous l'effet d'un prolapsus vésical associé ;

– la défécation par une rectocèle secondaire ;

– des douleurs pelviennes par la ptose du tractus urogénital.

Cela justifie de s'intéresser à la fois aux troubles de la statique utérovaginale et à ceux de la filière vésico-urétrale.

Placés dans le vide au-dessus de la fente vulvaire, les organes pelviens sont sollicités, passivement par les mouvements de déplétion-réplétion des organes voisins, activement par les mouvements volontaires de poussée et de retenue.

Le colpocystogramme a eu le mérite de préciser les mouvements viscéraux pelviens. Tombé pendant quelques années en désuétude, cet examen est à nouveau de plus en plus utilisé. Il est certes agressif et peu agréable pour la patiente, mais il a le mérite indiscutable de préciser l'importance relative du prolapsus de l'un des trois étages du pelvis.

Lors de la contraction puis de la poussée [7] :

– la vessie subit une translation vers le bas et surtout vers l'arrière ;

– le tube génital subit également une translation vers l'arrière : l'utérus et la partie supérieure du vagin vers le coccyx, alors que le cap vaginal s'efface ;

– le rectum vient s'écraser sur le ligament anococcygien.

Dans ce mouvement, la vessie et l'utérus évoluent ensemble dans l'excavation pelvienne. Le col utérin vient verrouiller l'excavation recto-utérine (anciennement cul-de-sac de Douglas) et écrase le rectum sur le ligament anococcygien. Ce sont les muscles élévateurs de l'anus qui sont le moteur de l'occlusion pelvienne car leur rôle est de fermer l'excavation pelvienne. S'ils sont lésés, ils laissent se prolaber les organes pelviens dans cette fente [32].

Au repos

L'appareil génital forme un angle ouvert en avant par :

– l'amarrage antérieur (faisceau élévateur de l'élévateur de l'anus et septum urétrovaginal) en bas ;

– l'amarrage postérieur et postérolatéral à sa partie moyenne, formé par les ligaments utérosacrés, le paramètre et le paravagin, éléments fibreux donc peu élastiques. Ce sont eux qui provoquent la rétropulsion vaginale ;

– la tonicité des ligaments ronds en haut, responsables de l'antéflexion utérine.

Debout, en dehors de tout effort, les pressions verticales liées à la pesanteur s'exercent sur l'utérus qui est appliqué sur la face supérieure de la vessie.

À l'effort

La pression abdominale porte en avant sur le pubis, en arrière sur la région anococcygienne.

Sous l'effet de ces forces, l'utérus est maintenu par l'amarrage postérolatéral qui haubane également les cornes vésicales et les bords latéraux du vagin.

Sous l'effet de la poussée abdominale, ce système impose à l'utérus une antéversion et une antéflexion. Cette « déformation » est obligatoire si les ligaments utérosacrés sont intacts.

Dans ce cas, tout se passe comme si, à une augmentation de pression abdominale, la filière urogénitale réagissait en se plicaturant sur elle-même et diminuait son encombrement pour résister à l'effort d'expulsion.

Le retour à la position normale après effort est dû aux muscles élévateurs qui mobilisent l'urètre, la face antéro-inférieure de la vessie, les bords latéraux du vagin et le cap anal.

Si les moyens de fixité pelviens sont altérés

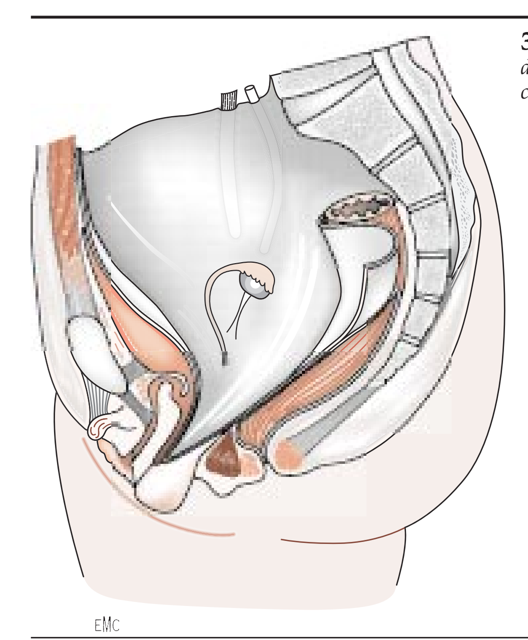
Il apparaît d'abord une rétroposition, puis une ptose si les muscles élévateurs sont lésés car le col n'est plus rappelé vers l'arrière à l'effort. Il s'appuie vers l'avant. Si le centre tendineux du périnée et les muscles élévateurs sont toniques, ils le soutiennent ; sinon, ils le laissent sortir de l'excavation pelvienne, d'autant que les élévateurs laissent la fente vulvaire béante car les caps ne sont pas marqués.

Au cours de la cystocèle, la fermeture de l'angle vésico-urétral crée une « pseudovalvule » ostiale vésicale, qui assure une « fausse » continence *(fig 3)*. Ceci explique le caractère « providentiel » de certains prolapsus vis-à-vis de l'incontinence urinaire. Le même phénomène de fermeture de l'angle est observé après une colpopexie.

Le système de « collage » existant dans le pelvis explique que la ptose des différents viscères soit habituellement simultanée. Une cystocèle de stade I peut certes être isolée, mais une cystocèle extériorisée s'accompagne d'un certain degré de prolapsus génital et réciproquement. C'est insister sur l'importance de la prise en charge diagnostique et thérapeutique simultanée des prolapsus des trois étages pelviens.

Étude clinique

L'étude clinique constitue l'élément central de l'étude des cystocèles et s'intègre dans le cadre plus vaste de l'examen clinique des troubles de la statique pelvienne féminine.



3 *Pseudovalvule ostiale de la vessie créée par une cystocèle.*

INTERROGATOIRE

Il est fondamental. Il doit préciser l'ancienneté du trouble, les conditions de survenue, et surtout essayer d'identifier la gêne réelle ressentie par la patiente et préciser la nature de sa demande.

Antécédents et conditions de survenue

Les premiers éléments à recueillir sont l'âge, les antécédents obstétricaux (nombre de grossesses, difficultés de l'accouchement et poids de naissance des enfants), le désir éventuel d'autres grossesses ou l'ancienneté de la ménopause et le désir de conserver une perméabilité vaginale. Les antécédents chirurgicaux et plus particulièrement gynécologiques doivent être précisés avec l'obtention, si possible, des comptes rendus opératoires.

Fréquemment, la patiente porteuse d'une cystocèle consulte à la suite de l'apparition d'une tuméfaction à la vulve lorsqu'elle s'accroupit ou debout en fin de journée. Elle décrit parfois une sensation de pesanteur hypogastrique.

Plus souvent encore, c'est son aggravation qui l'inquiète, la saillie est perçue dès le premier lever et ne disparaît que couchée.

Signes fonctionnels urinaires

La recherche, lors de l'interrogatoire des troubles fonctionnels urinaires, exige une attention particulière car ils sont souvent sous-estimés par la patiente.

Fuite urinaire

– *Affirmer la fuite*. Ce n'est pas toujours simple car un certain nombre de femmes la considèrent comme normale, d'autres comme une sorte de tare.

– *Définir ses caractères*. Dans les cas typiques, les circonstances qui provoquent la fuite orientent vers le mécanisme de l'incontinence urétrale vésicale ou mixte.

– *Apprécier son importance*. Pour les patientes, l'incontinence d'urine se traduit par le fait que la vulve est mouillée. Dans certains cas, il s'agit d'une incontinence minime épisodique. Dans d'autres cas, le port d'une protection peut être nécessaire. En réalité, la variabilité de l'incontinence d'un jour à l'autre autorise une évaluation plus globale à partir de quelques questions simples :

– d'une manière habituelle, devez-vous porter une protection et de quelle nature (protège-slip, serviette périodique, couche) ?

– la portez-vous en permanence ou occasionnellement ? plutôt par précaution ou plutôt par nécessité ?

– devez-vous la changer plusieurs fois par jour ? est-elle seulement humide ou franchement mouillée ?

– *Préciser son évolutivité*. Au fil des ans, survenant pour des efforts de moins en moins importants, à moins que le prolapsus ne la masque. Il faut noter ses caractères évolutifs en fonction des épisodes de la vie génitale. On connaît des incontinences exclusivement ou à renforcement prémenstruel et une aggravation fréquente aux alentours de la ménopause.

– *Apprécier son retentissement et son degré de tolérance*. L'inconfort de la patiente dépend sûrement de l'importance de la fuite, mais surtout de la façon dont cette fuite est ressentie.

Pollakiurie

Elle peut être l'expression d'une instabilité vésicale qui s'inscrit sur la cystomanométrie sous forme de contractions désinhibées, mais le plus souvent la pollakiurie est de nature psychogène : habitudes, parfois obsessionnelles, prises pour prévenir la fuite.

Dysurie

C'est un symptôme rarement avoué, mais qui a son importance car l'obstruction qu'elle traduit masque parfois l'incontinence. L'aggravation de la dysurie en fin d'après-midi et sa disparition après le repos suggère le rôle du prolapsus. Les femmes pollakiuriques avouent souvent une fausse dysurie. Elles prétendent uriner péniblement et incomplètement, en poussant, car leur vessie, insuffisamment pleine, se contracte mal. Plus rarement, la dysurie nécessite la réintégration de la cystocèle pour obtenir la miction.

Douleurs mictionnelles

Les épisodes de cystite ou de cystalgies, récents ou anciens, les impressions permanentes de prurit ou de brûlures vulvaires doivent être précisés.

Signes gynécologiques

Ils peuvent être en rapport avec le trouble de la statique pelvienne. En dehors d'un prolapsus utérin, il peut s'agir de pertes anormales (leucorrhées ou métrorragies qu'il faut explorer), de troubles sexuels (absence de rapports par pudeur ou par gêne, des fuites d'urines pouvant survenir lors des rapports ; dyspareunie, le plus souvent profonde s'il y a une hypermobilité utérine).

Signes fonctionnels digestifs

Ils sont souvent occultés par la patiente. Il peut s'agir de troubles du transit et de la défécation (constipation), d'anomalies de la sensation du besoin, d'incontinence anale aux gaz, aux selles liquides ou totale, ou d'une rectocèle.

EXAMEN CLINIQUE

Il impose de bonnes conditions techniques et doit s'appuyer sur une fiche d'évaluation reproductible et correctement codifiée.

L'environnement le plus propice est une salle d'examen suffisamment isolée et insonorisée, avec si possible la présence d'une infirmière qui rassure la patiente. La table doit permettre un examen en position gynécologique avec des valves vaginales et un spéculum.

L'examen est réalisé obligatoirement vessie pleine. Il vise à fournir une évaluation analytique puis globale de l'ensemble pelvipérinéal.

Inspection

L'inspection note la trophicité vulvovaginale et l'existence de cicatrices. La mobilité du plancher périnéal antérieur est appréciée par l'observation, lors d'un effort de poussée, d'un bombement de l'étage antérieur avec ouverture de la fente vulvaire.

On différencie la saillie striée du segment urétral de la paroi vaginale antérieure occupée généralement par la vessie et non pas par l'urètre qui reste solidement amarré à la symphyse.

C'est une cystocèle avec colpocèle du segment urétral. Le terme d'urètrocèle est à réserver aux cas où l'urètre fait hernie lui aussi.

S'il s'agit de la saillie lisse de la paroi vaginale antérieure, c'est une cystocèle avec colpocèle du segment vésical du vagin.

Dans certains cas, rares, il peut s'agir d'une protrusion du cul-de-sac péritonéal vésico-utérin, la vessie restant en place, c'est une véritable « élytrocèle antérieure ».

Valves vaginales et spéculum

Les manœuvres des valves vaginales et du spéculum sont fondamentales car elles révèlent les éléments de prolapsus latents ou masqués et l'incontinence urinaire potentielle.

La mise en place d'une valve vaginale dorsale repoussant le col utérin et s'appuyant sur la fourchette vulvaire refoule en haut et en arrière, utérus et rectum :

– si la cystocèle constatée auparavant est contenue par cette mise en tension, les connexions vésicogénitales sont intactes ;

– si la cystocèle se manifeste malgré cette manœuvre, ceci sous-entend une cystoptose associée. Dans ce cas, une incontinence urinaire d'effort (IUE) non évidente peut être révélée (« effet pelote ») : la correction des fuites lors de la manœuvre de Bonney permet d'en espérer la correction par une cervicocystopexie associée.

La valve vaginale ventrale, appliquée sur la face antérieure, effaçant la colpocèle antérieure, permet d'observer la saillie des segments douglassien ou rectal du vagin.

La mise en place d'un spéculum (ou l'utilisation de deux valves) permet de quantifier la mobilisation du col utérin à la poussée. Le col utérin peut apparaître d'emblée : c'est alors le prolapsus génital complet. Si nécessaire, le prolapsus utérin est précisé par traction à l'aide d'une pince de Pozzi au moment d'un effort de poussée abdominale, mais il ne préjuge pas de la position du corps de l'utérus.

De même, la mobilité du plancher périnéal postérieur est étudiée lors d'un effort de poussée avec effacement des fossettes périanales ou disparition des plis radiaires de l'anus. La colpocèle postérieure n'est pas synonyme de rectocèle : l'élytrocèle est un piège classique.

Touchers pelviens

Le toucher vaginal permet l'inventaire des autres lésions : taille et mobilité de l'utérus, existence d'une hypertrophie de la lèvre antérieure du col utérin, état des annexes, évaluation et cotation des muscles élévateurs de l'anus et bulbospongieux, permettant d'apprécier l'état de détérioration du plancher périnéal.

Le toucher rectal apprécie l'épaisseur, l'intégrité et la commande du sphincter anal. Les ruptures obstétricales se palpent en général au niveau de la cloison rectovaginale et s'associent volontiers à une disparition des plis radiés en regard. Il note aussi l'existence de la vacuité ou non de l'ampoule rectale (constipation terminale : rectum plein), précise les limites exactes d'une rectocèle (supra- ou infralévatorienne) et l'existence, lors d'un effort de relâchement, d'une contraction sphinctérienne témoin d'une dyssynergie anorectale.

Le toucher bidigital est centré sur la recherche d'une élytrocèle au-dessus d'une rectocèle.

Examen neurologique

Il faut enfin réaliser un examen neurologique du périnée : sensitif, réflexe clitoridoanal lors d'une hypotonie du sphincter anal…

À l'issue de l'examen, le diagnostic de cystocèle est porté. Il faut quantifier cette cystocèle pour proposer un traitement adapté.

CLASSIFICATION DES CYSTOCÈLES

Principes des classifications

Huit classifications cliniques des cystocèles ont été élaborées dans l'optique de standardiser le geste chirurgical. Elles ne tiennent pas compte des symptômes présentés et se répartissent en deux grandes catégories selon qu'elles considèrent :

– le profil vaginal (représentation du vagin de profil avec, pour point de référence, l'orifice hyménéal), retenu dans six classifications dont celles de Baden et Walker [3], de Beecham [6] et celle de l'International Continence Society (ICS) [30] ;

– l'altération des moyens de fixité du vagin pour deux d'entre elles.

La classification de Baden et Walker [3] est la plus utilisée car simple dans sa compréhension et rapide dans son exécution. Elle permet l'évaluation des troubles de la statique pelvienne. Le vagin est séparé en trois segments (antérieur, supérieur et postérieur), eux-mêmes scindés en deux compartiments chacun : urètre et vessie pour le segment antérieur, utérus et cul-de-sac de Douglas pour le segment supérieur, rectum et périnée pour le segment postérieur. Ces six compartiments sont cotés de 0 à 4 avec l'hymen comme point de référence en poussée abdominale.

Cette classification est avant tout descriptive et non quantitative sans codification des conditions de l'examen.

En fait, six des huit classifications pèchent par un ou plusieurs défauts :

– absence du point de référence ;

– absence de standardisation des conditions d'examen ;

– absence de reproductibilité.

Classification de l'ICS

L'ICS a défini, en 1994, une classification ayant pour but d'être objective, reproductible, tout en précisant les conditions d'examen et les examens cliniques « accessoires » pour permettre une description quantitative et une classification ordinale du prolapsus [30].

Conditions de l'examen

Cette classification recommande une description des segments vaginaux prolabés sans présumer de leur contenu, de recourir à la poussée abdominale maximale (manœuvre de Valsalva), de s'aider de la traction par pince et de l'examen en position debout.

Elle définit le type de table d'examen utilisé, de valves, de réplétion vésicale, le contenu rectal, et les critères de mesure (visuelle, palpatoire, avec instrument calibré).

Description quantitative du prolapsus

Ces mesures sont effectuées par rapport à des points de repère anatomiques :

– l'hymen, point 0 ; ce qui est en dedans est chiffré en « négatif », ce qui est en dehors est chiffré en « positif » ;

– un point accessoire, le plan de l'épine ischiatique (fond du vagin normalement en place).

• *Six points anatomiques*

Ils sont ainsi définis :

– paroi vaginale antérieure :

  – Aa, situé 3 cm en dedans du méat (jonction urétrovésicale), variant de – 3 à + 3 cm ;

  – Ba, segment vaginal le plus bas situé entre Aa et le cul-de-sac antérieur (tiers proximal du vagin). En l'absence de colpocèle antérieure, Ba et Aa sont confondus (– 3 cm) ;

– segment moyen du vagin :

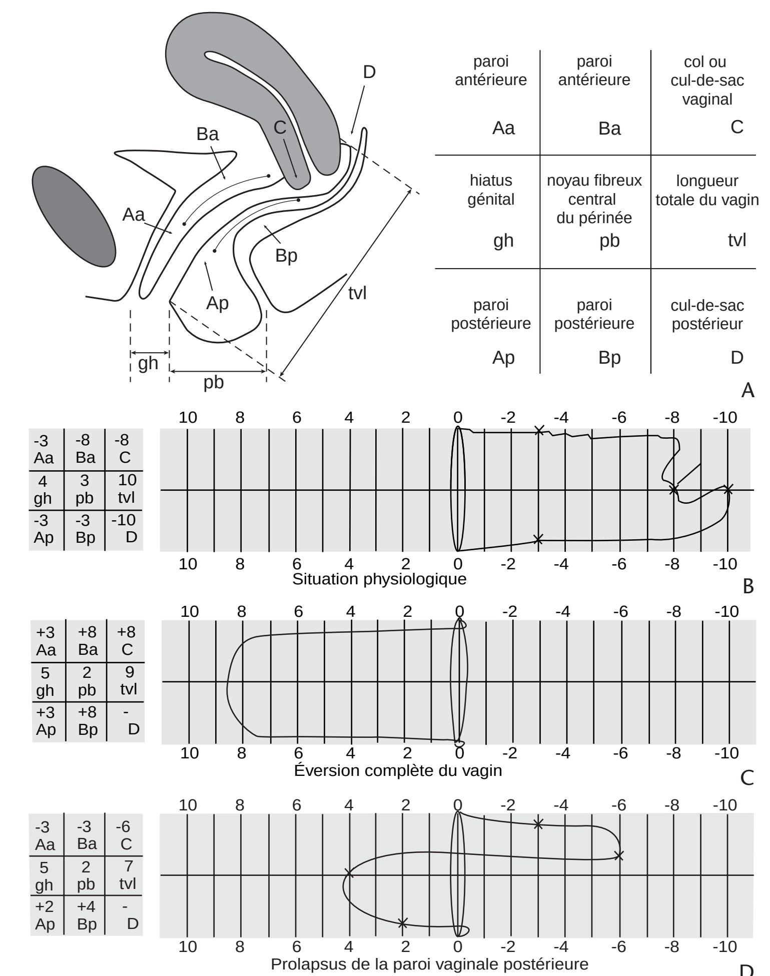
  – repère du col utérin ou fond du vagin après hystérectomie totale ;

  – D est le cul-de-sac postérieur ;

– la paroi vaginale postérieure :

  – Ap, à 3 cm en dedans de l'hymen ;

  – Bp, par analogie à la paroi antérieure. La colpocèle postérieure inclut rectocèle et/ou élytrocèle à ce stade de la classification.



4 *Classification de l'International Continence Society (ICS).*
A. Pour l'évaluation quantitative du périnée, on utilise les six sites (points Aa, Ba, C, D, Bp et Ap), la longueur du noyau fibreux central du périnée (pb) et la longueur totale du vagin (tvl).
B, C, D. Si l'on réalise les mesures du prolapsus selon l'ICS, on obtient des chiffres qu'il faut reporter dans un tableau. Les chiffres négatifs sont à l'intérieur du vagin ; les chiffres positifs caractérisent les points de mesure prolabés. Une grille où le niveau de l'hymen caractérise la position 0 permet de visualiser les mesures, et donc de connaître le stade du prolapsus.

• *Trois segments*

– Hiatus génital (hg) : distance urétrohyménéale.

– Longueur périnéale (lp) : distance anohyménéale.

– Longueur vaginale totale (lvt) : profondeur maximale du vagin effectuée par bougie vaginale graduée.

Les mesures doivent être effectuées avec une réglette, à 1 cm près (*fig 4*).

Classification ordinale du prolapsus

Compte tenu des différentes combinaisons possibles, sont définis différents stades en fonction de la partie la plus prolabée.

En schématisant cette classification, on peut définir :

– le stade 0 : tout est en place ;

– le stade 1 : tout reste intravaginal ;

– le stade 2 : le point le plus bas est à la vulve ;

– le stade 3 : le prolapsus est extériorisé ;

– le stade 4 : le prolapsus est totalement extériorisé, ce qui n'apporte rien de plus par rapport à la classification de Baden et Walker.

Les techniques accessoires sont peu décrites. Sans la définir en tant que telle, elles visent à identifier le contenu de la colpocèle : un examen bidigital, une distinction de l'entérocèle de traction et de pulsion…

En conclusion

La classification de l'ICS est certes objective, précise (quantitative) et rigoureuse. Cependant elle est peu reproductible, ce qui limite nécessairement son utilisation. Schussler, chez 17 patientes, met en évidence une différence significative de plus de 30 % entre examinateurs ; Kobak, chez 49 patientes, retrouve une bonne corrélation entre cette classification et celle de Baden et Walker, d'autant meilleure que le prolapsus est important ; à l'inverse, Athanassiou, chez 43 patientes, met en évidence une bonne corrélation entre examinateurs avec un effet net « courbe d'apprentissage ». Le temps moyen de mesure est de 3 minutes et demie [2].

L'utilisation d'une classification radioclinique est actuellement la plus fiable, la plus reproductible et la plus utilisée.

À l'issue de l'examen clinique complet du périnée, le bilan général établit avec précision l'âge physiologique de ces patientes parfois fragiles.

État cardiovasculaire et état rénal, diabète, obésité bien souvent, orientent la tactique opératoire dans le sens de la simplicité et de l'absence de morbidité.

BILAN RADIOGRAPHIQUE

La cystocèle (*cèle :* voussure) est une définition clinique correspondant à la saillie anormale de la base vésicale au niveau de la paroi antérieure du vagin (colpocèle antérieure). Le terme de cystocèle recouvre dans la littérature radiologique des entités variables avec une utilisation extensive ou restrictive pour les différents segments de la base et du col de la vessie. Nous assimilons la cystocèle à la cystoptose (*ptose :* chute), ce dernier terme reflétant d'ailleurs mieux la réalité radiologique.

En imagerie, la cystocèle ou cystoptose peut être définie comme la descente d'une quelconque partie de la vessie en dessous de l'horizontale menée par le bord inférieur de la symphyse pubienne. La ligne sous-pubococcygienne qui unit le point le plus bas du pubis à l'articulation sacrococcygienne est souvent utilisée en IRM bien que de situation plus haute et avec une angulation variable en fonction des variations anatomiques individuelles.

Différentes questions sont posées par l'imagerie.

– Le prolapsus visible, palpé ou suspecté correspond-il à la vessie ?
La plupart des méthodes d'imagerie (cystographie, échographie, IRM) à notre disposition peuvent répondre à cette question. Nous les envisageons en même temps que la stadification.

– Quelle est l'importance du prolapsus et quelles sont les parties de la vessie (et en particulier du col) concernées par le prolapsus vésical ? Quels sont les facteurs visibles d'une incontinence urinaire ?
C'est le rôle de la cystographie et, dans une certaine mesure, de l'échographie.

– Quelles sont les lésions associées et en particulier les autres prolapsus des étages moyen et postérieur qui peuvent être masqués, masquants ou méconnus ?
Les examens capables de visualiser de façon dynamique les trois étages du pelvipérinée trouvent ici leur place : ce sont la colpocystodéfécographie (CCD) et l'IRM.

– Quels sont les moyens de fixation ?
De façon plus prospective, c'est surtout l'IRM qui permet la meilleure approche directe.

■ *Stadification du prolapsus vésical et de l'incontinence urinaire*

Cystographie

La cystographie rétrograde dynamique et mictionnelle reste l'examen radiologique de base de la vessie et de l'urètre capable d'imager les deux fonctions de la vessie que sont la continence et la miction.



5 *Dynamique vésicale normale. Cystographie dynamique, au repos et en poussée. Il n'existe aucune partie de la vessie en dessous de l'horizontale passant par le bord inférieur de la symphyse pubienne (trait noir) au repos (à gauche) et en manœuvre de Valsalva (à droite). Le repère urétral permet de situer le col vésical (flèche).*

La cystographie peut être obtenue au décours de l'urographie intraveineuse (UIV), mais la qualité des images est moins bonne que lors de la réalisation par opacification rétrograde du fait de la dilution du produit de contraste.

L'examen, qui n'a pas d'autre contre-indication que la grossesse ou l'infection urinaire, est réalisé dans une salle avec amplificateur de brillance et table basculante et bénéficie de la numérisation.

- *Technique* [42]

Après analyse du cliché sans préparation incluant les aires rénales et la région sous-symphysaire, le sondage est effectué avec une sonde 10 Ch d'environ 18 cm qui permet d'apprécier un éventuel résidu postmictionnel. Le remplissage est effectué par perfusion d'un produit hydrosoluble à 146 mg d'iode/mL et interrompu à 200 mL pour réaliser des clichés dynamiques debout, de profil, jambes un peu écartées avec la sonde urétrale opacifiée en place repérant le col et le trajet urétral [17]. Les clichés localisés sont effectués au repos et en poussée maximale, en vérifiant que la manœuvre de Valsalva a bien été comprise par la patiente.

La patiente est ensuite recouchée pour compléter la réplétion vésicale, en général voisine de 500 mL, parfois plus dans les grandes vessies hypofonctionnelles.

Les clichés mictionnels sont réalisés en position assise sur un tabouret creux permettant le recueil des urines, de profil, avec plusieurs clichés centrés sur l'ensemble du trigone, du col, et visualisant l'urètre jusqu'à son extrémité.

L'examen est terminé par un cliché postmictionnel.

- *Résultats normaux*

Les modifications des contours de la vessie au cours des efforts de poussée et de retenue ont été bien étudiées par Béthoux [8] : normalement, la vessie, triangulaire à sommet inférieur, se déplace en poussée un peu vers le bas et l'arrière et la face postéro-inférieure devient légèrement convexe. Quelle que soit la position, il n'y a pas de portion vésicale en dessous de l'horizontale passant par le bord inférieur de la symphyse pubienne et il est admis que le col vésical descend en poussée d'environ 0,5 à 1 cm mais reste situé au-dessus du bord inférieur de la symphyse *(fig 5)*. En miction, l'ouverture des deux berges du col est symétrique et l'urètre, qui fait un axe d'environ 35° par rapport à la verticale, présente un galbe harmonieux.

- *Vidéo urodynamique*

La vidéo urodynamique permet le couplage d'images scopiques et de données urodynamiques. Développée surtout dans les grands centres anglo-saxons, elle permet au prix d'images souvent de



6 *Cervicocystoptose. Cystographie dynamique, au repos et en poussée. Pas d'anomalie statique au repos (à gauche). Il existe en manœuvre de Valsalva (à droite), une descente de la base et du col vésical correspondant à une cervicocystoptose.*



7 *Cystoptose sans descente du col vésical. Cystographie dynamique chez une patiente ayant subi une colposuspension de type Burch. Le col vésical est fixé en position haute et il existe au repos (à gauche), et surtout en poussée (à droite) une cystoptose sans cervicoptose.*

qualité médiocre, mais visualisant l'ensemble d'un processus mictionnel, une corrélation simultanée des images et des phénomènes manométriques. Parallèlement, elle améliore les résultats de la radiologie en attribuant l'ouverture du col vésical à une instabilité vésicale par les variations de pression urétrale [20]. Elle améliore aussi les résultats du bilan urodynamique [20].

- *Différents types de cystoptose*

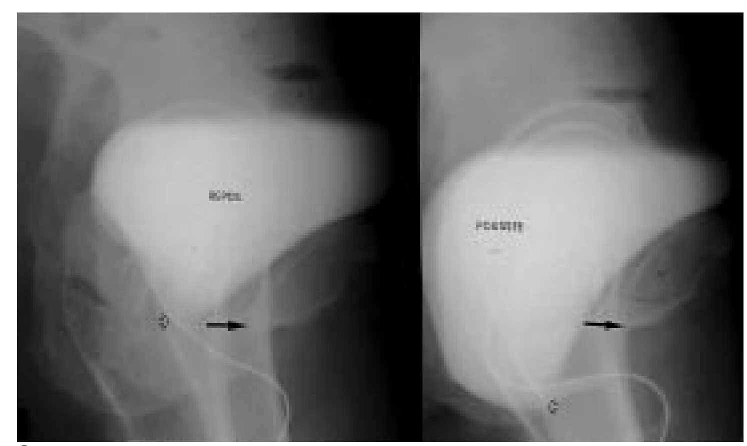
La cervicocystoptose est définie par la descente du col et de la base vésicale en dessous de l'horizontale au bord inférieur de la symphyse pubienne *(fig 6)*. La cystographie permet de différencier la descente du col vésical (cervicoptose) du reste de la base vésicale. La cervicoptose isolée est rare, généralement associée à une incompétence du col, et doit avant tout évoquer une cervicocystoptose avec une compression de la face postérieure de la vessie par une ptose des compartiments moyen et/ou postérieur du pelvis.

La cystoptose sans cervicoptose, c'est-à-dire une descente de la base vésicale avec un col fixé en position haute, non mobile, est généralement observée après des interventions de colposuspension *(fig 7)*.

- *Différents stades de cystoptose*

Une stadification des cystoptoses peut être effectuée lors de la cystographie, permettant ainsi une corrélation avec les classifications cliniques les plus couramment utilisées.

En pratique, une ptose vésicale de moins de 2 cm en dessous du bord inférieur de la symphyse pubienne correspond cliniquement à



8 *Cervicocystoptose et incontinence. Cystographie dynamique, au repos et en poussée. La poussée (à droite) déclenche une cervicocystoptose avec une ouverture du col (flèche blanche) et des fuites urétrales visibles, apparemment sans contraction visible du détrusor. Il n'est pas possible d'éliminer une incompétence cervico-urétrale associée à l'hypermobilité du col vésical. Flèche noire : bord inférieur de la symphyse pubienne.*

un prolapsus n'atteignant pas l'introït, une ptose comprise entre 2 et 5 cm à un prolapsus atteignant l'introït et un prolapsus de plus de 5 cm à un prolapsus extériorisé [42]. La réduction ou la diminution de la cystocèle est fréquente lors de la miction du fait de la contraction du détrusor.

Il est aussi possible de stadifier (en l'absence de prolapsus extériorisé) la situation de la jonction vésico-urétrale (JVU) par rapport à la construction orthogonale effectuée au bord inférieur de la symphyse pubienne et passant par le grand axe de celle-ci. Cette méthode est surtout utilisée en échographie [41, 60].

Dans les cystocèles volumineuses, il est fréquent que l'empreinte des terminaisons urétérales soit visible sur les faces latérales de la base vésicale. Des dilatations urétéropyélocalicielles peuvent s'observer par plicature des terminaisons urétérales [13]. La dilatation du haut appareil est à rechercher par échographie et une UIV peut être effectuée à titre de cartographie préopératoire pour imager les uretères, surtout s'il existe un volumineux utérus. Des lithiases de stase, de même que des phénomènes de rétention, peuvent s'observer dans les grandes cystocèles.

- *Incontinence urinaire*

- Mobilité et incompétence du col vésical.

La cystographie permet généralement de différencier l'hypermobilité du col vésical de l'incompétence cervico-urétrale, deux mécanismes d'IUE différents et parfois associés, auxquels répondaient jusqu'alors, en principe, des méthodes thérapeutiques différentes. L'apparition récente de la méthode du *tension free vaginal tape* (TVT) est susceptible de modifier les indications chirurgicales classiques.

Une mobilité du col vésical supérieure à 2 cm entre le repos et la manœuvre de Valsalva, ou une situation du col au repos en dessous de la symphyse pubienne témoignent d'une hypermobilité du col. À l'inverse, l'ouverture du col en poussée (sans mobilité à l'effort) et surtout la vésicalisation de l'urètre en miction sont évocatrices d'une incompétence de la JVU.

En présence d'une cervicocystoptose, l'appréciation d'une incompétence cervico-urétrale concomitante est très difficile [42]. La vésicalisation urétrale sur les clichés mictionnels reste un signe important, mais non pathognomonique, en faveur d'une incompétence cervicale *(fig 8)*. Les clichés avec refoulement de la cystocèle peuvent théoriquement donner une appréciation de la compétence du col remis en place [21, 25], mais d'une part il est difficile de savoir, en l'absence de fuites, s'il n'est pas comprimé par l'instrument qui le refoule, et d'autre part, en cas de fuite, il n'est pas possible d'éliminer une contraction du détrusor concomitante favorisée par la manœuvre. Ces manœuvres radiologiques n'apparaissent pas supérieures à la classique manœuvre clinique de Bonney.

Si la cystoptose est isolée sans incontinence urinaire, l'absence de fuite clinique et radiologique ne doit pas faire ignorer une éventuelle incontinence potentielle qui se révélerait après cure chirurgicale isolée de la cystocèle. C'est l'« effet pelote » avec le caractère parfois providentiel de la cystocèle *(fig 3)*. Différents mécanismes qui sont probablement associés ont été évoqués pour expliquer la continence dans les grandes cystocèles : la diffusion de la pression (« effet coussin »), la coudure et la compression de l'urètre [20].

Dans tous les cas, la cystographie doit montrer l'éventualité d'une hypermobilité du col vésical et tenter d'évaluer une incompétence du col associée dont la présence ou l'importance peuvent modifier l'indication et le type de l'intervention chirurgicale.

- *Autres facteurs d'incontinence.*

La cystographie, isolée ou incluse dans la CCD, doit en outre montrer d'autres éléments qui peuvent modifier la décision thérapeutique :

– la capacité vésicale :

– soit très réduite avec une vessie inférieure à 200 cm^3, capable d'expliquer à elle seule une pollakiurie avec mictions impérieuses ;

– soit surtout très augmentée avec grande vessie supérieure à 600-700 cm^3, parfois 1 L, souvent hypofonctionnelle, avec fuites par regorgement et risque de rétention postopératoire ;

– l'aspect du détrusor, d'aspect souple ou présentant des plages de rigidité segmentaire, voire vessie de lutte diverticulaire ;

– la présence d'anomalies urologiques associées : reflux vésico-urétral, diverticule de l'urètre ;

– le calibre de l'urètre, apprécié par le calibrage urétral, mais dont la cystographie montre l'éventuelle plicature liée à la cervicocystoptose ;

– le résidu postmictionnel.

Échographie

• *Différentes voies d'abord*

La voie sus-pubienne a laissé la place aux voies périnéale, introïtale (sonde sectorielle endocavitaire placée immédiatement sous le méat urétral), endovaginale et transrectale pour l'étude de la morphologie et de la mobilité de la JVU [5, 19, 31, 53, 62]. Mais les voies endocavitaires et surtout la voie endovaginale sont mal adaptées à l'étude et surtout à la stadification des prolapsus du fait des nécessaires refoulements qu'implique leur mise en œuvre [5].

L'ensemble des voies d'abord échographiques partage un certain nombre de points communs [16] : vessie en semi-réplétion, marquage éventuel de l'urètre volontiers par un cathéter d'urodynamique (permettant des études simultanées écho-urodynamiques) bien que les sondes de haute fréquence (> 7 MHz) permettent d'éviter un repère urétral. La patiente est en décubitus dorsal avec genoux fléchis, sauf pour la voie transrectale en décubitus latéral (des études ont été effectuées avec des dispositifs spéciaux en position assise ou debout).

• *Classification des cystocèles*

Une classification en quatre stades des cystocèles, superposable à celle utilisée en clinique et en radiologie, a été proposée par Schaer en utilisant la voie périnéale [62]. Le repère du bord inférieur de la symphyse pubienne permet de différencier les stades :

– stade 0 : pas de descente visible de la base vésicale sous la symphyse ;

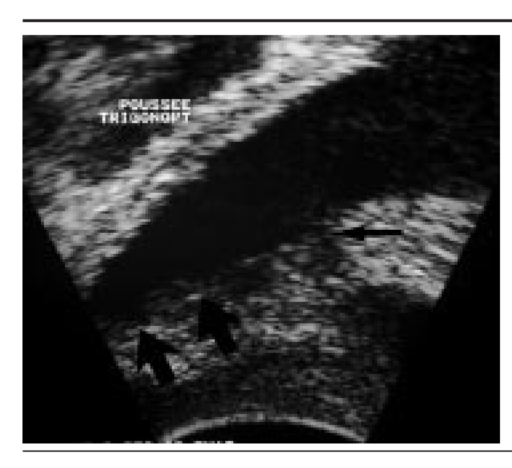
– stade 1 : descente de la base qui n'atteint pas l'introït ;

– stade 2 : la base arrive à l'introït ;

– stade 3 : la base descend sous l'introït et refoule la sonde échographique *(fig 9)*.

• *Étude du col vésical*

Comme les études radiologiques, l'échographie cherche à différencier l'IUE par hypermobilité du col de l'IUE par incompétence du col. Il est admis par la plupart des auteurs que la mobilité « normale » du col, entre le repos et l'effort, est inférieure à 1 cm [16]. L'enregistrement urodynamique simultané permet de voir si l'ouverture du col est contemporaine d'une contraction du détrusor, ce que ne permettent pas les méthodes d'imagerie.



9 *Échographie dynamique. Voie périnéale. Il existe en poussée une cystoptose (flèche blanche) en arrière du col vésical (flèche noire).*

Le problème des voies endocavitaires, et surtout de la voie endovaginale, est bien sûr celui de la compression et du refoulement de la JVU dont la mobilité ne doit pas être gênée à l'effort, ce qui rend cet examen très opérateur-dépendant. En fait, toutes les études montrent d'importants chevauchements entre les populations [27, 52].

En résumé, comme la cystographie, l'échographie permet difficilement d'affirmer une ICU en cas de pathologie associée, et en particulier en cas de cervicocystoptose. Des études tendent donc d'apprécier d'éventuelles lésions morphologiques sphinctériennes.

• *Étude morphologique du sphincter urétral*

Il a été montré que l'épaisseur de l'urètre, mesurée 1 cm sous la JVU, est diminuée chez les femmes ménopausées [68], que le volume du sphincter urétral est augmenté chez les femmes présentant des signes éclectromyographiques d'obstruction [55]. De même, par voie transrectale, Kuo observe dans l'IUE une diminution de la couche périphérique hypoéchogène assimilée au muscle strié [41]. Des études par voie intra-urétrale vont dans le même sens [19, 38]. Les études en doppler couleur restent actuellement prospectives [5, 55].

• *Autres intérêts de l'échographie*

L'échographie reste bien sûr en première intention sans rivale pour l'appréciation du résidu postmictionnel, le dépistage d'une dilatation pyélocalicielle et l'exploration globale du pelvis.

Elle est actuellement la première méthode d'imagerie à mettre en œuvre pour l'étude des structures péri-urétrales, en particulier pour la recherche d'un diverticule de l'urètre. Mais elle permet aussi, surtout par voies périnéale et introïtale, l'appréciation de certains prolapsus des autres étages (hystéroptose, entérocèle, voire rectocèle), ainsi qu'une visualisation des moyens de soutien de voisinage (faisceau puborectal de l'élévateur de l'anus). Elle reste indispensable dans l'évaluation du sphincter anal.

Exploration globale des trois compartiments

Colpocystodéfécographie

• *Technique*

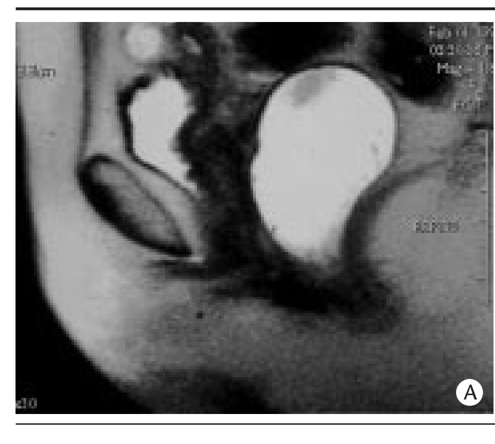
Elle comporte, en plus de la cystographie rétrograde dynamique et mictionnelle qui doit être effectuée en début d'examen, une opacification vaginale, rectale et de l'intestin grêle par de la baryte [26, 36]. La deuxième partie de l'examen est une défécographie finale permettant l'analyse du compartiment postérieur, garantissant la poussée abdominale la plus efficace de la patiente (contrairement à la manœuvre de Valsalva) et permettant l'analyse morphologique et dynamique des autres compartiments du périnée [35, 42].

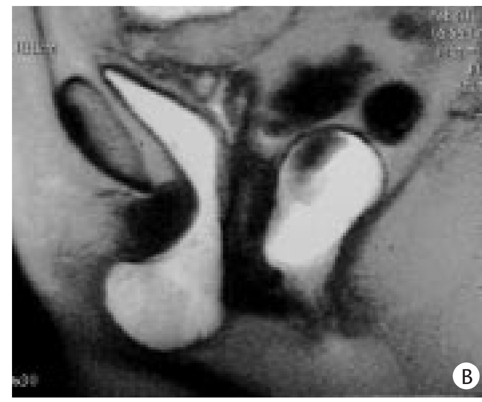
La statique vésicale est analysée de la même façon que lors de la cystographie *(fig 10)*. La statique utérine, bien appréciée par la





10 *Colpocystodéfécographie.*
A. En début d'examen, cystoptose de stade 2 en manœuvre de Valsalva.
B. Après réplétion rectale, réduction de la cystoptose en compétition avec une hystéroptose. Noter l'opacification vaginale et des anses grêles pelviennes (sans entérocèle).





11 *Imagerie par résonance magnétique dynamique. Séquence single shot-fast spin-echo de profil.*
A. Au repos : pas d'anomalie statique.
B. En défécation : apparition d'une volumineuse cystoptose et d'une hystéroptose. Pas de rectocèle ou d'entérocèle. Noter la mauvaise visibilité de la situation du col vésical.

clinique, n'est correctement visualisée qu'en cas de présence d'un dispositif intra-utérin. Lorsque l'opacification vaginale est correcte, la mobilité du col utérin peut être appréciée avec celle du dôme vaginal.

Le vagin est analysé sur le plan morphologique et dynamique (longueur, mobilité du dôme et des espaces vésicovaginal et vésico-urétral, ainsi que de l'espace rectovaginal avec recherche d'une élytrocèle).

La filière anorectale est analysée au repos et pendant l'évacuation, le repère osseux des ischions n'est pas toujours bien visible. Normalement, la contraction de l'ampoule rectale est harmonieuse avec un effacement de l'empreinte du muscle puborectal et une vidange complète et rapide. La jonction anorectale est normalement située à moins de 3 cm au-dessous des ischions au repos et à moins de 4 à 5 cm en évacuation.

L'analyse s'attache au retentissement réciproque des prolapsus en fonction de la réplétion et de la vacuité des différents organes. Une règle opaque graduée fixée sur la table permet de corriger l'agrandissement radiologique.

- *Résultats*

Il est important que l'examen débute par l'étude dynamique vésicale et mictionnelle car la CCD a pour objet de montrer les différents prolapsus pelvipérinéaux ainsi que leurs pathologies associées. Mais ceux-ci sont souvent en compétition et la cystoptose est souvent, avec l'hystéroptose, un prolapsus dominant [33, 42, 54].L'analyse du comportement vésical est identique à celle réalisée lors de la cystographie.

L'examen va montrer la pathologie anorectale et en particulier les rectocèles antérieures avec éventuelle invagination rectale, ainsi que les descentes périnéales et les entérocèles. L'élytrocèle sans contenu intestinal ou avec un contenu sigmoïdien (sigmoïdocèle) ne sont discernables que de façon indirecte par l'élargissement de l'espace entre le vagin et la face antérieure du rectum ou par la chute du dôme vaginal après hystérectomie.

Du fait de la compétition des prolapsus, l'élytrocèle n'est parfois démasquée que sur le cliché final, en poussée, après évacuation rectale.

Il faut souligner que les associations lésionnelles sont très fréquentes et d'autant plus marquées que les patientes sont âgées ou ont subi une hystérectomie [51].

IRM

L'IRM permet de réaliser une vision dynamique globale des trois compartiments du pelvis (comme la CCD) et une vision morphologique de l'ensemble des organes avec, en outre, une appréciation morphologique et dynamique de l'ensemble des structures musculoligamentaires [46]. L'inconvénient principal est, actuellement, la réalisation de cet examen en décubitus dorsal (tant que les aimants ouverts qui permettent des séquences en position assise ne sont pas disponibles en pratique courante). L'accessibilité restreinte par le nombre des appareils et le coût de l'examen reste limitante.

- *Technique*

La préparation est simple et consiste seulement en une opacification du rectum (par du gel échographique) et à disposer sous les fesses de la patiente des tissus absorbants. En effet, il va être demandé à la patiente une poussée permettant une évacuation du gel rectal pendant l'examen. Il est important que les manœuvres soient bien expliquées auparavant. La vessie doit être vidée de façon à ne pas masquer un prolapsus des autres étages. Les séquences de type *single shot-fast spin-echo* (SS-FSE), *half-Fourier acquisition single shot turbo spin-echo* (HASTE), permettent la répétition de coupes rapides d'environ 2 secondes, en réalisant des images séquentielles en coupes sagittales au cours de l'évacuation rectale [24, 45].

- *Résultats*

Sur le plan vésical, l'IRM montre bien, même à vessie vide, la cystoptose et en permet aussi la stadification. Une ICU peut parfois être suspectée par une JVU large, mais le col vésical est souvent de localisation difficile et l'analyse mictionnelle de l'urètre n'est actuellement pas satisfaisante, l'étude du col vésical et de la miction restant donc l'apanage de la cystographie et éventuellement de l'échographie. En revanche, à l'inverse de la CCD, l'IRM montre bien la ptose utérine, les modifications du col utérin en cas de prolapsus ainsi que les rectocèles et même les invaginations rectales *(fig 11)*.

Surtout, l'IRM est capable de montrer les élytrocèles sans contenu d'intestin grêle ou avec un contenu sigmoïdien, qui ne sont discernables qu'indirectement à la CCD. Malgré un examen en décubitus, les corrélations apparaissent satisfaisantes avec la CCD [36].

L'étude dynamique est généralement suivie d'une séquence axiale, volontiers en T2, permettant une analyse morphologique de l'ensemble des organes pelviens (fibrome utérin, masse annexielle, muscles...). L'IRM permet en outre, comme l'échographie, une analyse dans les trois plans de l'espace des structures péri-urétrales (diverticule urétral, etc).

Des études échographiques et IRM ont été consacrées à l'analyse à la fois morphologique et dynamique des soutiens musculotendineux [37, 56]. Elles permettent de préciser les connexions urétrales à l'état normal [67] et montrent les lésions postobstétricales, en particulier des élévateurs de l'anus, avec des remaniements du signal, des amincissements asymétriques, ou même des ruptures dans leur portion puborectale [23, 67].

Rôle de l'imagerie

Les indications de l'imagerie sont variables en fonction des écoles et des disponibilités locales [43]. Elles se posent lorsqu'une décision chirurgicale n'est pas écartée d'emblée. Certaines indications ne sont pas discutées et semblent formelles : ce sont les cas où il existe des antécédents de chirurgie pelvienne, surtout si la chirurgie a intéressé la statique. Dans ce cas, l'exploration du pelvis doit être globale, en général par CCD car l'IRM reste encore en évaluation et manque de disponibilité.

En cas de cystocèle isolée, l'imagerie est toujours utile en permettant d'apprécier les modifications de la statique vésicale, de la morphologie et de la dynamique du col vésical, ainsi que de la morphologie urétrale, d'autant plus s'il existe une pathologie ou des antécédents urologiques. Si l'utérus est volumineux, dont le volume et la pathologie associée sont appréciés par échographie pelvienne, le risque est l'apparition d'un prolapsus après hystérectomie, et une CCD est utile en cas de doute clinique. Ce sont en effet les difficultés et les insuffisances de l'examen clinique qui doivent guider les indications de l'imagerie.

La fréquence des discordances entre l'examen clinique et l'imagerie a été soulignée : corrélation de 74 % seulement pour les prolapsus antérieurs importants (de 61 % pour les prolapsus postérieurs) dans la série d'Altringer [1], discordances entre la nature et le stade des prolapsus dans la série de Hock [26] ou de Kelvin [36]. L'existence de prolapsus méconnus par l'examen clinique, en particulier les élytrocèles, qui peuvent survenir même en l'absence d'hystérectomie, ou de troubles de la continence anale, qui ne sont pas toujours mentionnés par la patiente, incite à élargir le champ des investigations de l'imagerie, qui bénéficie probablement à terme de la simplicité de réalisation de l'IRM dynamique.

AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

– Un *examen cytobactériologique des urines* doit être réalisé à titre systématique car traiter une infection urinaire méconnue peut amender la symptomatologie fonctionnelle de la cystocèle.

– L'*examen urodynamique* est évidemment indispensable dans le cadre d'une cystocèle associée à une incontinence urinaire concomitante ou démasquée lors de l'examen clinique et en cas de prolapsus complexe. Cet examen comprend une débitmétrie, une cystomanométrie, une profilométrie statique et dynamique sans et avec réduction de la cystocèle lors de l'examen.
La cystomanométrie peut permettre de pressentir les complications postopératoires s'il existe une instabilité vésicale importante ou une grande vessie hypocontractile.
La profilométrie statique et surtout dynamique permet, lors de la réduction de la cystocèle, de démasquer une insuffisance sphinctérienne jusque-là méconnue par l'« effet pelote ». Cet « effet pelote » s'explique par la compression de l'urètre par une cystocèle fermant l'angle urétrovésical *(fig 3)*.

– L'*urétrocystoscopie* doit être systématique devant tout signe urinaire bas associé ou tout antécédent de chirurgie pelvienne.

Traitement

Les variétés anatomocliniques de la cystocèle et l'extrême fréquence d'un trouble de la statique pelvienne associé expliquent la complexité de leur prise en charge.

Une prise en charge globale de cette cystocèle doit prendre en compte non seulement la cystocèle et les troubles pelviens associés mais aussi l'âge de la patiente, son désir de maternité éventuelle et son désir de garder une sexualité active.

La meilleure compréhension des troubles de la statique pelvienne a mis l'accent sur les mesures prophylactiques et sur l'intérêt du traitement médical et de l'hormonothérapie substitutive.

MESURES PROPHYLACTIQUES

Elles concernent avant tout la grossesse et le post-partum, en réduisant au mieux le risque de dystocie. Elles concernent également la chirurgie pelvienne dont le bilan préopératoire se doit de dépister tout trouble statique.

Bo [53], dans une étude prospective chez 162 femmes, montre que la prévalence de l'incontinence urinaire pendant la grossesse est de 42 %. Huit semaines après l'accouchement, elle est encore de 38 %. À cette date, la prévalence de l'incontinence fécale est de 4,2 %.

Dans la même série de 162 femmes, l'efficacité de la rééducation effectuée dans le post-partum a été évaluée [53]. Avec 1 an de recul, les bénéfices sur la force et la résistance du plancher pelvien sont nettement supérieurs chez les femmes rééduquées.

TRAITEMENT MÉDICAL

En soi, il n'est pas curatif. Cependant, il a un objectif : améliorer la trophicité des tissus, soit pour préparer le terrain avant une intervention chirurgicale, soit pour retarder l'échéance de cette intervention.

Hormonothérapie

Il n'existe pas d'étude prospective, randomisée, évaluant l'effet de l'hormonothérapie substitutive sur les prolapsus. Cependant, l'origine embryologique commune du tractus urogénital laisse supposer une efficacité sur la trophicité des tissus, de même que l'amélioration des signes fonctionnels urinaires.

Les œstrogènes sont préférentiellement donnés par voie locale, percutanée et per os, en ayant le souci de les prescrire à une posologie adaptée pour éviter les métrorragies après avoir vérifié l'absence de contre-indication.

Ils sont souvent prescrits en préparation de l'intervention chirurgicale et associés à la kinésithérapie pelvienne.

Pessaire

Il peut présenter un intérêt diagnostique et non plus thérapeutique.

S'il a constitué antérieurement un recours thérapeutique dans le prolapsus utérin de la femme âgée et inopérable, ce type de traitement ne peut plus être valablement conseillé, en raison des multiples techniques thérapeutiques actuellement réalisables.

Cependant, l'utilisation provisoire de cet anneau est prédictive du succès (ou de l'inefficacité) de la chirurgie, s'il existe notamment des douleurs pelviennes associées.

KINÉSITHÉRAPIE

La kinésithérapie périnéale est adaptée aux cystocèles intravaginales, mais elle n'a aucune efficacité sur les cystocèles extériorisées.

Elle nécessite de la part du kinésithérapeute de l'expérience et une pratique courante car nombreux sont les cas d'inadéquation des mouvements effectués (syncinésies négatives ou inversion de commande) pour traiter ces troubles.

Les différentes techniques de la rééducation périnéale sont décrites dans d'autres chapitres de cet ouvrage [48]. Elles ont pour but d'aider la femme à prendre conscience de sa musculature périnéale, à la fortifier (par l'électrothérapie et les techniques actives) et à la rendre capable de la contracter volontairement (par des techniques actives seules).

L'autorééducation (sonde pelvia) présente un intérêt certain en améliorant rapidement la tonicité périnéale.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

La cystocèle isolée sans autre trouble de la statique pelvienne est logiquement traitée isolément par différentes techniques. Mais les troubles de la statique sont le plus souvent multiples. Il faut alors associer à ces techniques d'autres gestes visant à reconstruire une statique pelvienne « anatomique », ce qui est réalisé lors d'interventions plus complexes. Plus de 100 procédés chirurgicaux ont été proposés à ce jour, dont la description peut être trouvée dans les manuels de technique opératoire [4, 58, 63] et dans d'autres chapitres de cette Encyclopédie. Cette multiplicité s'explique à la fois par la difficulté à obtenir une efficacité maximale avec un minimum de risques, et par le fait que les principes physiopathologiques de la cure chirurgicale des troubles statiques pelviens sont encore à l'heure actuelle insuffisamment maîtrisés.

Les indications chirurgicales sont par ailleurs moins bien codifiées vis-à-vis de la cystocèle, car elle est rarement isolée, qu'elle s'associe à un autre trouble de la statique pelvienne ou à une incontinence.

Principes généraux

Le traitement chirurgical est le seul traitement curatif, à condition d'envisager le périnée dans son ensemble. Cette prise en charge globale est la seule qui permette de traiter le désordre anatomique en respectant la fonction des réservoirs. Ce traitement repose donc sur trois principes généraux :

– ne pas aggraver la statique pelvienne ;

– corriger les prolapsus gênants ;

– traiter les lésions associées (incontinence urinaire…).

Le traitement chirurgical, quelle que soit la voie d'abord, a pour but de réduire le prolapsus, de reconstituer les moyens de fixité de la vessie, plus particulièrement son appui postérieur, et de retendre la sangle des muscles élévateurs de l'anus.

La colposuspension isolée peut être suffisante pour certaines cystocèles de stade 1. Mais certaines cystocèles de stade 1 et les cystocèles de stades 2 et 3 :

– sont associées à un certain degré de prolapsus génital qu'il faut corriger dans le même temps opératoire, pour éviter leur aggravation en postopératoire ;

– associent une cervicoptose et une trigonoptose. La seule colposuspension corrige la cervicoptose, mais fait courir le risque postopératoire d'une bascule postérieure du trigone génératrice d'une dysurie. Il faut dans ce cas avoir recours, soit à une colposuspension paravaginale, soit à une promontofixation associée.

Le traitement de tout autre élément de prolapsus ou d'une incontinence urinaire doit donc être réalisé conjointement. Lors d'une chirurgie correctrice des prolapsus, la cure de la cystocèle n'est qu'une des étapes du temps opératoire. Elle associe trois temps opératoires :

– temps antérieur dit « urinaire » corrigeant la cystocèle ;

– temps moyen destiné au prolapsus utérin ;

– temps postérieur réalisant notamment la colpopérinéorraphie postérieure.

Techniques utilisées

Il existe quatre voies d'abord : la voie haute, la voie basse, la voie mixte et l'abord cœlioscopique.

De façon schématique, on peut décrire plusieurs types de gestes chirugicaux, qu'il faut plus ou moins associer :

– les interventions de suspension du col vésical, destinées à corriger l'hypermobilité urétrale :

  – colposuspensions rétropubiennes(de type Burch) [10] ;

  – colposuspension paravaginale (Richardson) ;

  – colposuspension par fronde sous-cervicale par voie vaginale (intervention de Bologna [9]) ;

  – techniques simplifiées de « filosuspension » transvaginale du col vaginal (Pereyra [34], Raz [59], Stamey [22]) ;

– les interventions de fixation du vagin :

  – promontofixation (école de Broca) [11] ;

  – fixation sacrospinale du vagin selon Richter [60].

D'autres techniques ont été décrites après hystérectomie antérieure ou hystérectomie faite pour prolapsus utérin (Manchester…), éventuellement associées à une douglassectomie.

Techniques simplifiées de « filosuspension » transvaginale du col vésical (Pereyra [34], Raz [59], Stamey [22])

Leur principe est de supprimer le prolapsus de la paroi antérieure du vagin, en réalisant un maintien de la base vésicale et un repositionnement haut rétropubien du col vésical par des points transvaginaux.

Il s'agit de techniques peu invasives mais ne pouvant corriger que des cystocèles peu importantes et essentiellement antérieures [66].

Colposuspension par fronde sous-cervicale par voie vaginale (intervention de Bologna [9]) associée ou non à une fixation sacrospinale du vagin [47] selon Richter [60]

Intervention de Bologna : il s'agit d'un soutènement du col vésical par une fronde sous-cervicale, réalisée par deux bandelettes vaginales pédiculisées, prélevées aux dépens de la paroi antérieure du vagin. Ce soutènement, qui a pour but de traiter une IUE, est associé à une colpectomie antérieure pour réduire la cystocèle. Son indication est avant tout la cystocèle volumineuse associée à une hystéroptose et à une IUE patente, ou potentiellement masquée par l'effet pelote.

Colposuspension type Burch ou paravaginale associée à une promontofixation (école de Broca [11])

L'école de Broca propose une suspension génito-urinaire postérieure en matériel inerte, le mersilène, réalisant une promontofixation. La base de la vessie est soutenue par une découpe triangulaire de la prothèse fixée à la face antérieure du vagin et aux lames vésicovaginales appliquée au ligament prévertébral du promontoire (selon la théorie du demi-hamac). Engelmann effectue une hystérectomie subtotale avant de fixer la prothèse en fonction du volume de l'utérus si celui-ci est supérieur à 500 g.

Parmi les techniques récentes, une place particulière doit être faite à la cœliochirurgie. Elle vise à minimiser la morbidité de l'acte chirurgical en assurant une efficacité comparable. En d'autres termes, elle vise à offrir aux patientes l'efficacité du procédé de Burch alliée à la faible morbidité des suspensions à l'aiguille. Actuellement, aucune série n'a permis de prouver un gain réel en termes de confort et/ou d'efficacité entre la cœliochirurgie et la « mini-laparotomie » [61, 64]. Cette dernière présente l'avantage d'obtenir un montage solide, dont la stabilité dans le temps est connue. Mais la laparoscopie permet, pour la chirurgie des prolapsus, une meilleure vision des repères anatomiques et des plans de dissection. En outre, la laparoscopie permet par un seul abord de réaliser les trois temps :

– temps antérieur par colposuspension de type Burch ;

– temps moyen par une promontofixation ;

– temps postérieur par une fixation et retente prothétique des élévateurs de l'anus.

Indications

Le choix de l'attitude thérapeutique se trouve considérablement modifié par les progrès de l'anesthésie, les voies d'abord et le recul chirurgical des différentes techniques suffisant pour bannir certaines d'entre elles.

En revanche, certains principes ont toujours force de loi :

– chirurgie fonctionnelle ;

– ne pas aggraver les lésions ;

– ne pas mettre en jeu le pronostic vital.

Abstention opératoire

Elle est de moins en moins pratiquée eu égard aux progrès de l'anesthésie, cependant elle est de rigueur :

– lorsque la patiente est porteuse de tares médicales multiples, ou tout simplement d'un état général médiocre. La mise en place d'un pessaire n'est proposée qu'exceptionnellement ;

– lorsque la cystocèle est modérée et de découverte fortuite au cours d'un examen gynécologique et qu'elle n'entraîne aucune gêne fonctionnelle.

Choix de l'intervention

C'est au terme d'un bilan complet des troubles de la statique pelvienne que sont décidés le type d'intervention et sa voie d'abord.

L'importance de la cystocèle et des troubles associés représentent le guide fondamental de ce choix, mais tout aussi important est le désir de procréer et de garder une sexualité active.

Nous envisageons schématiquement les différents cas cliniques.

• *Femme jeune*

Comme nous avons pu le voir précédemment, la cystocèle est rarement isolée, mais elle peut constituer l'élément prédominant.

Une cystocèle de stade 1 doit être traitée en première intention par la kinésithérapie périnéale si la patiente accepte ce traitement, qui permet d'obtenir un bon résultat fonctionnel. Il prépare le périnée à l'intervention chirurgicale quand elle est nécessaire ultérieurement.

En cas d'échec, ou en présence d'une cystocèle de stade 2 ou 3 : il faut évaluer la gêne fonctionnelle de la patiente. Si celle-ci est patente, une intervention chirurgicale doit être proposée : promontofixation avec colposuspension type Burch par voie cœlioscopique ou voie haute. La laparoscopie permet un geste a minima avec un seul abord pour un bon résultat. Gaston a présenté une série de 96 patientes en 1998, opérées par laparoscopie. Le résultat fonctionnel est bon avec un recul à 22,6 mois pour une durée d'hospitalisation moyenne de 4,3 jours.

• *En période périménopausique*

De la même façon, les cystocèles de stade 1 peuvent répondre favorablement à la kinésithérapie périnéale.

En cas d'échec, ou en présence d'une cystocèle de stade 2 ou 3, l'élément primordial est la conservation ou non de l'utérus en fonction du désir de la patiente et des troubles gynécologiques associés (fibromes). La réalisation d'une échographie pelvienne par voie vaginale permet l'évaluation du volume utérin et l'analyse de sa morphologie.

Au terme de ce bilan :

– si la patiente veut conserver son utérus : une promontofixation avec colposuspension de type Burch ou paravaginale par voie cœlioscopique ou voie haute est effectuée ;

– si la patiente ne veut pas conserver son utérus, la voie vaginale est préférable : on opte pour une hystérectomie totale, plus une intervention de Bologna associée à une fixation sacrospinale de type Richter. À défaut, l'intervention est réalisée par voie haute, associant une hystérectomie avec promontofixation et une colposuspension.

• *Femme âgée*

La notion de terrain prend le pas sur les autres facteurs, sans oublier de tenir compte du désir de conserver une sexualité active.

– Pour les femmes désirant garder une perméabilité vaginale :

  – une intervention de type Bologna avec hystérectomie assure un bon résultat ;

  – si la cystocèle est modérée et la patiente très âgée, les techniques simplifiées de filosuspensions paravaginales peuvent être proposées ;

  – une promontofixation avec colposuspension de type Burch ou paravaginale par voie cœlioscopique ou voie haute peut être proposée si l'utérus doit être conservé.

– Chez la femme ayant renoncé aux rapports sexuels, l'hystérectomie totale, l'intervention de Bologna et une fixation sacrospinale type Richter ont notre préférence.

• *Cas particuliers*

- Cystocèles après hystérectomie subtotale ou totale.

Le choix est fonction du désir de conserver ou non une sexualité :

– si la patiente veut garder une sexualité active, la promontofixation avec colposuspension associée à un temps postérieur peut être réalisée ;

– si la patiente a renoncé à sa perméabilité vaginale, c'est l'indication de la voie vaginale type Bologna avec une fixation sacrospinale type Richter.

- Récidives de cystocèles ou prolapsus complexes.

Il faut déterminer si la récidive est due à une erreur d'indication, une malfaçon ou si, tout simplement, l'atrophie postménopausique est venue jouer son rôle. C'est là qu'il faut, dans la mesure du possible, se procurer le protocole de l'intervention antérieure. C'est également dans ces deux cas que le colpocystogramme (ou la CCD), ou encore l'IRM dynamique, doivent être réalisés dans le cadre du bilan préopératoire.

Conclusion

La cystocèle est assez rarement isolée. Elle n'est en général que la manifestation à l'étage antérieur du périnée d'une défaillance de la statique pelvienne. La reconnaître cliniquement est aisé mais le bilan préthérapeutique doit surtout s'attacher à définir les éléments de prolapsus moyen et postérieur et/ou l'incontinence associés.

L'indication thérapeutique doit ainsi prendre en compte non seulement la cystocèle et les troubles pelviens associés mais aussi l'âge de la patiente, son désir de maternité éventuelle et son désir de garder une sexualité active.

La meilleure compréhension des troubles de la statique pelvienne a mis l'accent sur les mesures prophylactiques et sur l'intérêt du traitement médical. La kinésithérapie périnéale est adaptée aux cystocèles intravaginales, mais elle n'a aucune efficacité sur les cystocèles extériorisées.

Le traitement chirurgical est le seul traitement curatif, à condition d'envisager le périnée dans son ensemble. Cette prise en charge globale est la seule qui permette de traiter le désordre anatomique en respectant la fonction des réservoirs. Ce traitement repose donc sur trois principes généraux : il s'agit d'une chirurgie fonctionnelle pour laquelle la gêne ressentie par la patiente doit être minutieusement étudiée. Il ne doit traiter les pathologies associées (incontinence) mais ne pas aggraver les lésions statiques pelviennes ; il ne doit pas mettre en jeu le pronostic vital.

Le traitement kinésithérapique est indiqué en première intention dans la cystocèle de grade 1 ou 2 bien tolérée. Son échec ou l'existence d'une cystocèle de grade 2 ou 3 doit faire poser l'indication opératoire. Un bilan radiographique doit toujours être réalisé préalablement s'il s'agit d'un prolapsus complexe ou d'une cystocèle déjà opérée.

Références

[1] Altringer WE, Saclarides TJ, Dominguez JM, Brubaker LT, Smith CS. Four-contrast defecography: pelvic floor-scopy. *Dis Colon Rectum* 1995 ; 38 : 695-699

[2] Athanasio S, Hill S, Gleeson C et al. Validation of the ICS proposed pelvic organ prolapse descriptive system. Annual meeting of the ICS, Sydney1995. [abstract]. *Neurourol Urodynam* 1995 ; 14 : 414-415

[3] Baden WF, Walker TA. Genesis of the vaginal profile: a correlated classification of vaginal relaxation. *Clin Obstet Gynecol* 1972 ; 15 : 1048-1054

[4] Baden WF, Walker TA. Surgical repair of vaginal defects. Philadelphia : JB Lippincott, 1992

[5] Beco J. Reducing uncertainty for vesico-urethral sonography in women. *Acta Urologica Belgica* 1995 ; 63 :13-29.

[6] Beecham CT. Classification des prolapsus vaginaux. *Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 136 : 957-958

[7] Bethoux A, Bory S. Les mécanismes statiques viscéraux pelviens chez la femme à la lumière de l'exploration fonctionnelle du dispositif en position debout. *Ann Chir* 1962 ; 16 : 887-916

[8] Bethoux A, Bory S, Hugier M, Lan CS. Le colpocystogramme. Son application à l'étude des prolapsus vaginaux et des incontinences d'urine. *J Chir* 1965 ; 90 : 51-62

[9] Bologna U. A new surgical procedure for the correction of urinary tree incontinence in the female. *Urol Int* 1978 ; 33 : 150-158

[10] Burch JC. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele and prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1961 ; 81 : 281-290

[11] Cerbonnet G, Loygue J. Suspension au promontoire dans la cure de prolapsus rectaux et vaginaux. *Ann Chir* 1965 ; 19 : 214-218

[12] Curtis AH, Anson BJ, McWay CB. The anatomy of the pelvic and urogenital diaphrams, in relation to urethrocele and cystocele. *Surg Gynecol Obstet* 1939 ; 68 : 161-166

[13] Delaere K, Moonen W, Debruyne F, Jansen T. Hydronephrosis caused by cystocele. *Urology* 1984 ; 24 : 364-365

[14] Delancey JO. Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. *Obstet Gynecol* 1988 ; 72 : 296-301

[15] Delancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1713-1723

[16] Demirci F, Fine PM. Ultrasonography in stress urinary incontinence. *Int UrogynecolJ* 1996 ; 7 : 125-132

[17] Dietz HP, Wilson PD. The influence of bladder volume on the position and mobility of the urethrovesical junction. *Int UrogynecolJ* 1999 ; 10 : 3-6

[18] Fauconnier A, Delmas V, Lassau JP, Boccon-Gibod L. Ventral tethering of the vagina and its the kinetics of urethra and bladder-neck straining. *Surg Radiol Anat* 1995 ; 18 : 81-87

[19] Frauscher F, Helweg G, Strasser H, Enna B, Klauser A, Knapp R et al. Intraurethral ultrasound: diagnostic evaluation of the striated urethral sphincter in incontinent females. *Eur Radiol* 1998 ; 8 : 50-53

[20] Gardy M, Kozminski M, Delancey J, Elkins T, McGuire EJ. Stress incontinence and cystoceles. *J Urol* 1991 ; 145 : 1211-1213

[21] Ghoniem G, Walters F, Lewis W. The value of vaginal pack test in large cystoceles. *J Urol* 1994 ; 152 : 931-934

[22] Gofrit ON,, Landau EH,, Shapiro A,, Pode D. The Stamey procedure for stress incontinence: long-term results. *Eur Urol* 1998 ; 34 : 339-343

[23] Hanzal E, Berger E, Koelbl H. Levator ani muscle morphology and recurrent genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1993 ; 81 : 426-429

[24] Healy JC, Halligan S, Reznek RH, Watson S, Bartram CL, Phillips R et al. Dynamic MR imaging compared with evacuation proctography when evaluating anorectal configuration and pelvic floor movement. *AJR Amm J Roentgenol* 1997 ; 169 : 775-779

[25] Hextall A, Boos K, Cardozo L, Toozs-Hobson P, Anders K, Khullar V. Videocystourethrography with a ring pessary in situ. A clinically useful preoperative investigation for continent women with urogenital prolapse? *Int Urogynecol J* 1998 ; 9 : 205-209

[26] Hock D, Lombard R, Jehaes C, Marckiewicz S, Penders L, Fontaine F et al. Colpocystodefecography. *Dis Colon Rectum* 1993 ; 36 : 1015-1021

[27] Hol M, Van Bolhuis C, Vierhout M. Vaginal ultrasound studies of bladder neck mobility. *BrJ Obstet Gynaecol* 1995 ; 102 : 47-53

[28] Huguier J. Soutènement de la vessie en hamac dans la cure de certains prolapsus. *J Chir* 1958 ; 76 : 84-92

[29] Huguier J, Cerbonnet G, Scali P, Fontanelle J, Bethoux A. Mise en place par voie abdominale pure d'une prothèse sous-uréthro-vésicale dans la cure des grandes cystocèles. *J Chir* 1967 ; 94 : 285-294

[30] ICS and committee on standardisation of terminology. ICS editor. The standardisation of terminology of female pelvic floor dysfunction. Annuel meeting of ICS. Prague, 1994 : 1-12

[31] Johnson JD, Lamensdorf H, Hollander IN, Thurman AE. Use of transvaginal endosonography in the evaluation of women with stress urinary incontinence. *J Urol* 1992 ; 147 : 421-425

[32] Kamina P. Urètre : petit bassin et périnée. Tome 1. Paris : Maloine, 1995

[33] Kamina P, Chansigaud JP. Soutènement et suspension des viscères pelviens chez la femme. Anatomie fonctionnelle et chirurgicale. *J Gynécol ObstétBiol Reprod* 1998 ; 17 : 835-848

[34] Karram MM, Angel O, Koonings P, Tabor B, Bergman A, Bhatia N. The modified Pereyra procedure: a clinical and urodynamic review. *Br J Obstet Gynaecol* 199299 : 655-658

[35] Kelvin FM, Maglinte DT. Dynamic cystoproctography of female pelvic floor defects and their interrelationships. *AJR Am J Roentgenol* 1997 ; 169 : 769-774

[36] Kelvin FM, Maglinte DT, Hale DS, Benson JT. Female pelvic organs prolapse: a comparison of triphasic dynamic MR imaging and triphasic fluoroscopic cystocolpoproctography. *AJR Am J Roentgenol* 2000 ; 174 : 81-88

[37] Kirchner-Hermanns R, Klein HM, Muller U, Schafer W, Jakse G. Intra-urethral ultrasound in women with stress incontinence. *Br J Urol* 1994 ; 74 : 315-318

[38] Kirschner-Hermanns R, Wein B, Niehaus S, Schafer W, Jakse G. The contribution of magnetic resonance imaging of the pelvic floor to the understanding of urinary incontinence. *Br J Urol* 1993 ; 72 : 715-718

[39] Klutke C, Golomb J, Barbaric Z, Raz S. The anatomy of stress incontinence: magnetic resonance imaging of the female bladder neck and urethra. *J Urol* 1990 ; 143 : 563-566

[40] Klutke C, Siegel C. Functional female pelvic anatomy. *Urol-Clin North Am* 1995 ; 22 : 487-498

[41] Kuo HC. Transrectal sonograpraphic investigation of urethral and paraurethral structures in women with stress urinary incontinence. *J Ultrasound Med* 1998 ; 17 : 311-320

[42] Lapray JF. Imagerie de la vessie et de la dynamique pelvienne de la femme. Paris : Masson, 1999 : 1-237

[43] Lapray JF. Imagerie de l'insuffisance sphinctérienne de la femme. Paris : Elsevier, 1999 : 87-108

[44] Lawson JO. Pelvic anatomy: pelvic floor muscles. *Ann R Coll Surg Engl* 1974 ; 54 : 244-262

[45] Lefranc JP, Blondon J, Robert HG. Traitement des prolapsus après hystérectomie par matériel prothétique. *Gynécologie* 1983, 34 : 409-413

[46] Lieneman A, Anthuber C, Baron A, Kohz P, Reiser M. Dynamic MR colpocystorectography assessing pelvic-floor descent. *Eur Radiol* 1997 ; 7 : 1309-1317

[47] Mansoor A, Ohana M, Jacquetin B. Vaginal sacrospinous colpopexy in the treatment of urogenital prolapse. Annueal meeting of IUGA. Nîmes. [abstract]. *Int UrogynecolJ* (n° 5)1993 ; 4

[48] Mauroy B. L'urètre normal et pathologique de la femme. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-400A-10, 1996 : 1-27

[49] Mauroy B, Goullet E, Stefaniak X, Bonnal JL, Amara N. Tendinous arch of the pelvic fascia: application to the technic of paravaginal colposuspension. *Surg Radiol Anat* 2000 ; 22 : 73-79

[50] Mauroy B, Kamina P. Les mécanismes de continence chez la femme. In : Le pelvis féminin statique et dynamique. Paris : Masson, 1993 : 8-15

[51] Mellgren A, Johannson C, Dolk A, Anzen B, Bremmer S, Nilsson BY et al. Enterocele demonstrated by defaecography is associated with other pelvic floor disorders. *Int J Colorect Dis* 1994 ; 9 : 121-124

[52] Meyer S, De Grandi P, Schreyer A, Caccia G. The assessment of bladder neck position and mobility in continent, nullipara, multipara, forceps-delivered and incontinent women using perineal ultrasound: a future office procedure. *Int Urogynecol J* 1996 ; 7 : 138-146

[53] Morkveds S, Bo K. Prevalence of urinary incontinence during pregnancy and postpartum. *Int Urogynecol J* 1999 ; 10 : 394-398

[54] Mostwin JL, Yang A, Sanders R, Genadry. Radiography, sonography, and magnetic resonance imaging for stress incontinence. *Urol Clin North Am* 1995 ; 22 : 539-549

[55] Noble JG, Dixon PJ, Rickards D, Fowler CJ. Urethral sphincter volumes in women with obstructed voiding and abnormal sphincter electromyographic activity. *Br J Urol* 1995 ; 76 : 741-746

[56] Ostrzenski A, Osborne NG. Ultrasonography as a screening tool for paravaginal defects in women with stress incontinence: a pilot study. *Int Urogynecol J* 1998 ; 9 : 195-199

[57] Range L, Woodburn RT. The gross and microscopic anatomy of transverse cervical ligament. *Am J Obstet Gynecol* 1964 ; 90 : 460-467

[58] Raz S. Atlas of transvaginal surgery. Philadelphia : WB Saunders, 1992

[59] Raz S, Klutke CG, Golomb J. Four-corner bladder and urethral suspension for moderate cystocele. *J Urol* 1989 ; 142 : 712-715

[60] Richter K, Albrich W. Long-term results following fixation of the vaginal on the sacrospinal ligament by the vaginal route. *Am J Obstet Gynecol* 1981 ; 141 : 811-816

[61] Saidi MH, Gallagher MS, Skop IP, Saidi JA, Saddler RK, Diaz KC. Extraperitoneal laparoscopic colposuspension: short-term cure rate, complications, duration of hospital stay in comparison with Burch's colposuspension. *Obstet Gynecol* 1998 ; 62 : 619-621

[62] Schaer GN, Koechli OR, Schuessler B, Haller U. Perineal ultrasound for evaluating the bladder neck in urinary stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 220-224

[63] Stothers L, Chopra A, Raz S. Vaginal reconstructive surgery for female incontinence and anterior vaginal-wall prolapse. *Urol Clin North Am* 1995 ; 22 : 641-654

[64] Su TH, Wang KG, Wei HJ, Hong BR. Prospective comparison of laparoscopic and traditional colposuspension in the treatment of genuine stress incontinence. *Acta Obstet Gynocol Scand* 1997 ; 76 : 576-582

[65] Testard J. Les attaches fibro-ligamentaires du col vésical et de la partie supérieure de l'urètre chez la femme. *Arch Anat Pathol* 1967 ; 15 : 153-157

[66] Todd JW. Mesh suspension for vaginal prolapse. *Int Surg* 1978 ; 63 : 91-93

[67] Tunn R, Paris S, Fischer W, Hamm B, Kuchinke J. Static magnetic resonance imaging of the pelvic floor muscle morphology in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse. *Neurourol Urodynam* 1998 ; 17 : 579-589

[68] Yang JM. Factors affecting urethrocystographic parameters in urinary continent women. *JClin Ultrasound* 1996 ; 24 : 249-255

[69] Zimmern PE. The role of voiding cystourethrography in the evaluation of the female lower urinary tract. *Probl Urol* 1991 ; 23-41



Syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle : physiopathologie, diagnostic et traitement

P. Mouracade, C. Saussine

Le syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle (SDV/CI) est un diagnostic clinique associant des symptômes douloureux de la vessie et/ou du pelvis et d'autres symptômes urinaires tels que l'urgenturie et la pollakiurie. Sa physiopathologie reste imprécise mais une hypothèse actuellement admise est que le SDV/CI serait lié à d'autres syndromes douloureux comme le syndrome du côlon irritable, la fibromyalgie et le syndrome de la fatigue chronique. Ce travail fait le point sur les modifications terminologiques récentes, sur les symptômes qui doivent faire évoquer cette maladie, sur le bilan à réaliser et sur les traitements possibles en donnant un exemple d'algorithme thérapeutique.

Mots clés : Cystite interstitielle ; Syndrome de la douleur vésicale ; Diagnostic de la cystite interstitielle ; Traitement de la cystite interstitielle

Plan

■ Introduction

« Même pour ceux d'entre nous qui savent dire beaucoup à partir d'un rien, il est difficile de décrire une affection pour laquelle aucun critère diagnostique spécifique n'a été établi et pour laquelle la physiopathologie, l'évaluation et le traitement restent aussi peu consensuels. »

Bien que datant d'une vingtaine d'années, cette description faite par Hanno [1] du syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle (SDV/CI) reste d'actualité alors que cette affection a été décrite il y a déjà plus d'un siècle. En effet, Hunner, en 1915, était le premier à décrire les ulcérations de la vessie liées au SDV/CI [2] et Hand, en 1949, avait décrit l'hémorragie sous-muqueuse [3]. La communauté urologique nord-américaine et européenne s'est mobilisée ces dernières années pour structurer l'approche et la prise en charge du SDV/CI. Des progrès ont été faits notamment dans le domaine de la terminologie. Mais il n'en demeure pas moins que l'étiologie, la physiopathologie, les critères diagnostiques de cette affection ne sont toujours pas clairement établis. Cet article résume l'état des connaissances actuelles sur ces différents aspects.

■ Définition, nomenclature et terminologie

S'il est un domaine qui a évolué concernant le SDV/CI, c'est la terminologie. Brièvement, l'historique de celle-ci est le suivant. En 1987, l'Institut national de santé américain ou National Institute of Health (NIH) a établi des critères diagnostiques du SDV/CI à utiliser pour la recherche clinique [4]. Par la suite, il a été démontré que l'application stricte de ces critères excluait, en pratique clinique courante, 60 % des patients avec des symptômes pouvant correspondre à un SDV/CI [5]. Dans ces conditions, l'International Continence Society (ICS) a remplacé, en 2002, la terminologie « cystite interstitielle » (CI) par celle de cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse (CI/SVD) ou en anglais, *interstitial cystitis/painful bladder syndrome* (IC/PBS).

En 2005, l'European Society for the Study of IC/PBS (ESSIC) a établi sa propre définition du syndrome de la vessie douloureuse (SVD) et de la cyctite interstitielle (CI). Selon l'ESSIC, le SVD se caractérisait par une douleur sus-pubienne en relation avec le remplissage vésical et accompagnée de symptômes tels qu'une pollakiurie et/ou une nycturie, en l'absence d'autres pathologies telles qu'une infection urinaire. La CI faisait partie

Tableau 1.
Sous-groupes du syndrome de la douleur vésicale en fonction du résultat de la biopsie vésicale et du test d'hydrodistension, selon la proposition de l'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC), 2008 [6].

		Cystoscopie avec hydrodistension			
		Non réalisée	*Normale*	*Glomérulations*	*Lésions de Hunner*
Biopsie	*Non réalisée*	XX	1X	2X	3X
	Normale	XA	1A	2A	3A
	Non contributive	XB	1B	2B	3B
	Positive	XC	1C	2C	3C

des SVD avec en plus des caractéristiques typiques cystoscopiques et/ou histologiques.

En 2008, L'ESSIC a proposé, à nouveau, une modification de la terminologie. Le terme « cystite interstitielle » a été définitivement retiré de la nomenclature et le terme « syndrome de la vessie douloureuse » (SVD) ou en anglais *painful bladder syndrome* (PBS) a été remplacé par le terme « syndrome de la douleur vésicale » (SDV) ou en anglais *bladder pain syndrome* (BPS).

Désormais selon l'ESSIC, le SDV désigne précisément une douleur pelvienne, une pression, ou un inconfort chronique (évoluant depuis plus de 6 mois) perçus comme étant en relation avec la vessie et accompagnés par au moins un des symptômes urinaires tels que la pollakiurie ou une envie mictionnelle permanente. Tous les symptômes associés doivent être recherchés et les autres diagnostics différentiels doivent être exclus. En fonction des résultats du test d'hydrodistension et des biopsies vésicales, des sous-groupes du SDV ont été définis [6] (Tableau 1). Ces sous-groupes offrent l'avantage de n'exclure aucun patient des recherches cliniques à partir du moment où ils présentent les symptômes requis. En effet, comme aucun critère cystoscopique ou histologique n'est considéré comme pathognomonique, cette façon de faire paraît plus juste en regard des connaissances actuelles.

En résumé, il n'est plus recommandé d'utiliser le terme de « cystite interstitielle ». Le tableau clinique appelé auparavant « cystite interstitielle » fait désormais partie du grand chapitre du SDV ou en anglais BPS.

Les conséquences de ces changements sont une harmonisation de la description des syndromes douloureux pelviens « syndrome de la douleur urétrale, syndrome de la douleur vulvaire... », et la création de sous-groupes du SDV permettant une meilleure comparaison entre les études cliniques. L'ESSIC, conscient des répercussions que peut avoir, sur la prise en charge des patients, l'abandon définitif du terme « cystite interstitielle », a proposé d'utiliser en parallèle celui de « syndrome de la douleur vésicale » et de « syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle » (SDV/CI). C'est pourquoi, dans ce travail, nous avons utilisé l'acronyme SDV/CI pour parler de cette maladie autrefois appelée « cystite interstitielle » ou cystalgies à urines claires.

■ Épidémiologie

La définition du SDV/CI ayant récemment évolué par rapport à celles utilisées auparavant dans les différentes études épidémiologiques disponibles, une estimation de la prévalence du SDV/CI est impossible. Cependant, il semble raisonnable de retenir dans l'immédiat le chiffre de trois cas pour 1 000 femmes avec une prévalence masculine qui représente 10 % à 20 % de celle des femmes. Cette estimation est susceptible de changer dans la mesure où désormais une définition standardisée existe avec la prise en compte d'une population plus large et répartie en sous-groupes selon des critères endoscopiques et histologiques.

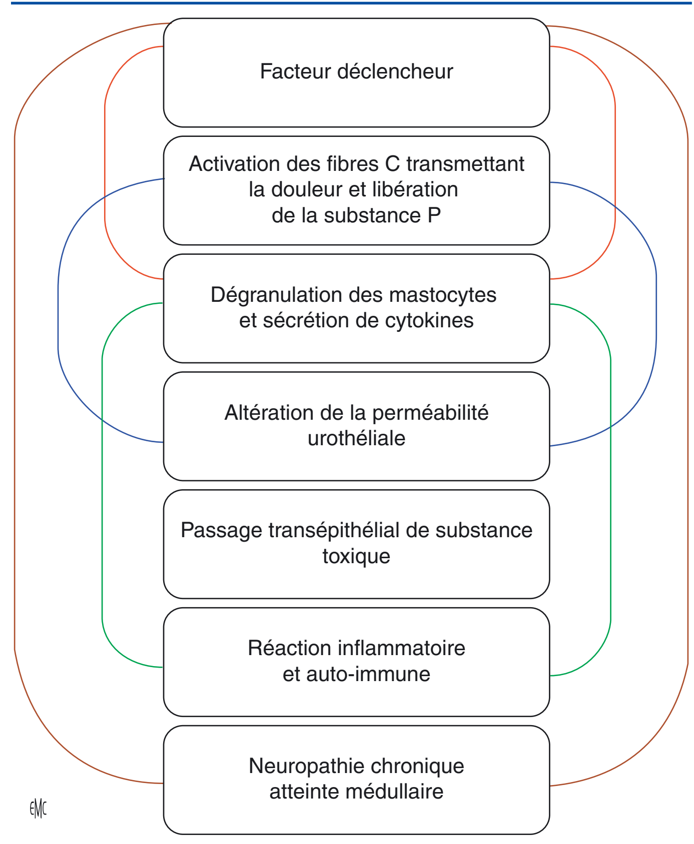


Figure 1. Étiologie du syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle. Différents mécanismes supposés et interactions possibles.

■ Étiologie

L'étiologie du SDV/CI reste indéterminée mais les circonstances variables d'apparition des premiers symptômes suggèrent une physiopathologie multifactorielle. Les approches thérapeutiques [7] sont sous-tendues par cette physiopathologie supposée, qui fait appel principalement à cinq mécanismes (Fig. 1) dont le degré d'implication reste imprécis : un mécanisme infectieux, une altération de la perméabilité urothéliale, une réaction mastocytaire, un mécanisme neurovasculaire (Fig. 2) et un mécanisme auto-immun. Des recherches fondamentales et cliniques restent nécessaires pour progresser dans la compréhension physiopathologique du SDV/CI.

■ Association du syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle avec d'autres syndromes

Jusqu'à récemment, le SDV/CI a été étudié par des urologues qui ont mis essentiellement l'accent sur la vessie. Une association entre le SDV/CI et d'autres syndromes douloureux comme la fibromyalgie/douleur musculaire chronique, le syndrome du côlon irritable ou le syndrome de Sjögren a été retrouvée. En 1997, Clauw et al. [8] ont montré que la fréquence de certains symptômes courants était la même dans une cohorte de patients avec une fibromyalgie que dans une cohorte de patients avec le SDV/CI. La même année, une enquête réalisée par Alagiri et al. [9] sur plus de 6 700 personnes retrouvait que les individus avec un SDV/CI étaient 100 fois plus susceptibles d'avoir une maladie inflammatoire de l'intestin et que les allergies, le syndrome du côlon irritable et la fibromyalgie étaient significativement associés au SDV/CI.

L'hypothèse pour expliquer cette association est que le SDV/CI rentre dans le cadre d'une maladie systémique plutôt

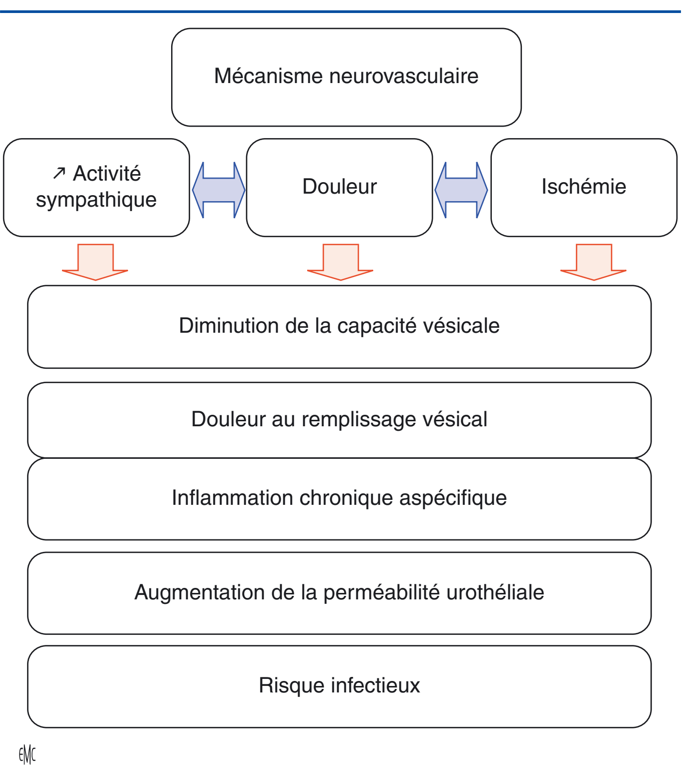


Figure 2. Hypothèse du mécanisme neurovasculaire dans le syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle.

qu'une maladie localisée de la vessie [10]. Cette association soulève la question de savoir si ces différents syndromes ne sont que le reflet d'une même anomalie biologique. C'est dans ces conditions que certains auteurs préconisent une approche multidisciplinaire du SDV/CI.

■ Critères diagnostiques du syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle

Désormais, pour poser le diagnostic de SDV/CI, il suffit selon l'ESSIC [6] d'appliquer la nouvelle définition et de réaliser un interrogatoire, un bilan diagnostique et un test d'hydrodistension vésicale avec biopsies vésicales.

Interrogatoire

Cet interrogatoire doit être systématisé à la recherche d'une douleur pelvienne, d'une pression, ou d'un inconfort chronique (évoluant depuis plus de 6 mois) perçus comme étant en relation avec la vessie et accompagnés par au moins un des symptômes urinaires tels que la pollakiurie ou une envie mictionnelle permanente.

La symptomatologie du SDV/CI est souvent riche. Les symptômes pour lesquels les patients consultent comprennent la pollakiurie, importante, avec en moyenne 16 mictions par jour [11], la nycturie, la douleur pelvienne, la gêne pelvienne, les spasmes vésicaux, la dyspareunie. L'urgenturie ou *urgency* des Anglo-Saxons ne fait pas partie à notre avis des symptômes du SDV/CI contrairement aux descriptions nord-américaines. Au lieu d'urgenturies, les patients atteints de SDV/CI décrivent plutôt une envie mictionnelle quasi permanente allant de la simple gêne à une véritable douleur et qui est soulagée par la miction. Ce soulagement par la miction parfois fugace et rarement prolongé explique l'empressement de ces patients à vider leur vessie, ce qui entraîne la confusion avec l'urgenturie qui est plutôt le signe emblématique de l'hyperactivité vésicale. Si le besoin ne peut être soulagé, la gêne ou la douleur s'accentue sans qu'il se produise de fuites urinaires ce qui est, en revanche, souvent le cas dans l'urgenturie. Ceci est vrai pour la majorité des patients atteints d'un SDV/CI, mais la nature étant complexe, rien n'interdit a priori qu'un patient présente un SDV/CI et une hyperactivité vésicale, ce qui complique le bilan diagnostique.

Le siège de la douleur est le plus souvent la région sus-pubienne, ce qui la rattache a priori à la vessie. Mais pour confirmer son origine vésicale, il faut s'assurer par des questions précises que cette douleur augmente lors du remplissage vésical et s'améliore après vidange de la vessie. La douleur peut avoir d'autres localisations tout en restant liée au cycle remplissage/vidange de la vessie. Sont ainsi parfois ressentis comme étant douloureux, le vagin, l'urètre ou le périnée. Beaucoup de symptômes et en premier lieu la douleur sont aggravés par la menstruation et les rapports sexuels, ce qui conduit les patientes à les raréfier, voire les interrompre définitivement.

Les éléments à rechercher par l'interrogatoire pour évoquer un SDV/CI sont présentés, ainsi que le tableau typique d'un SDV/CI.

> *À retenir*
>
> **Éléments du tableau clinique à rechercher par l'anamnèse pour évoquer un SDV/CI.**
> - Patient de sexe féminin
> - Besoin mictionnel permanent, gênant, voire douloureux
> - Pollakiurie dont une nycturie avec au moins un lever la nuit
> - Gêne pelvienne, dyspareunie, douleurs vésicale, pelvienne, périnéale, vaginale ou urétrale
> - Soulagement des douleurs et du besoin par les mictions
> - Absence de brûlures mictionnelles
> - ECBU stériles
> - Inefficacité des traitements antibiotique, anti-inflammatoire, anticholinergique
> - Association à d'autres syndromes comme la fibromyalgie, le syndrome de Sjögren ou le syndrome du côlon irritable

> *À retenir*
>
> **Tableau typique ou image d'Épinal d'un SDV/CI**
> Patiente qui vient consulter pour des douleurs associées aux mictions évoluant depuis plusieurs années, qui a eu recours à plusieurs spécialistes et plusieurs traitements médicamenteux antalgique, antibiotique ou anti-inflammatoire mais sans amélioration, qui dit souffrir de façon chronique de sa vessie et être obligée d'uriner fréquemment, voire tout le temps, même la nuit et dont l'examen clinique ne retrouve aucune anomalie en dehors parfois d'un profil psychologique particulier (type anxiodépressif).

Bilan diagnostique

Ce bilan a pour but d'éliminer toute autre affection pouvant expliquer les symptômes retrouvés à l'interrogatoire. Ces symptômes n'étant pas pathognomoniques, la liste des affections à éliminer est assez longue et les plus fréquentes sont les

Tableau 2.
Diagnostic différentiel et moyen d'exclusion, selon l'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC), 2008 [6].

Diagnostic différentiel	Bilan à faire
Cancer de vessie, carcinome in situ	Cystoscopie avec biopsie vésicale
Infection urinaire banale	ECBU
Infection urinaire à germes atypiques : *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Corynebacterium urealyticum*, *Candida*	Culture spécifique à chaque germe
Mycobacterium tuberculosis	À suspecter si pyurie et ECBU stérile Culture spécifique ou PCR
Herpès génital (HSV) et HPV	Examen clinique : recherche des lésions herpétiques ou des condylomes au niveau de la vulve, du vagin, du col utérin ou de l'urètre
Cystite radique	Antécédents de radiothérapie
Cystite médicamenteuse	Antécédents de chimiothérapie ou d'immunothérapie par cyclophosphamide
Obstruction sous-vésicale	Débitmètre et mesure du résidu postmictionnel, urétrocystoscopie
Lithiase vésicale	Échographie ou cystoscopie
Diverticule urétral	Examen clinique, échographie endovaginale
Endométriose pelvienne ou vésicale	Histoire clinique, IRM pelvienne, cystoscopie et biopsie de nodule bleuté
Cancer vaginal, du col utérin ou de l'utérus	Examen clinique, consultation gynécologique, biopsie, échographie pelvienne
Hyperactivité vésicale	Clinique, bilan urodynamique si suspicion
Cancer prostatique	Toucher rectal, PSA et biopsie
Hypertrophie vésicale	Débitmétrie, étude pression-débit
Prostatite chronique	Histoire clinique, ECBU
Névralgie pudendale	Clinique, bloc anesthésique du tronc du nerf pudendal positif

ECBU : examen cytobactériologique des urines ; PCR : *polymerase chain reaction* ; HSV : virus herpes simplex ; HPV : papillomavirus humain ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PSA : *prostate specific antigen*.

cystites bactérienne, virale, fungique, radique ou médicamenteuse, le carcinome excréto-urinaire vésical et notamment le carcinome in situ (CIS), la lithiase vésicale, le diverticule urétral, l'endométriose et l'obstruction sous-vésicale (Tableau 2).

Ce bilan comprend les examens suivants. L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) élimine une infection urinaire. La cytologie urinaire écarte un carcinome excréto-urinaire. L'échographie vésicale et pelvienne élimine une pathologie tumorale ou lithiasique vésicale ou une pathologie des voies génitales. La cystoscopie (avec éventuellement des biopsies) permet de rejeter formellement le diagnostic de carcinome vésical ou de CIS. L'échographie endovaginale élimine un diverticule urétral suspecté à l'examen clinique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne élimine une endométriose pelvienne suspectée cliniquement ou un diverticule urétral.

Test d'hydrodistension vésicale avec biopsies vésicales

Ce test d'hydrodistension vésicale avec biopsies vésicales est indispensable désormais pour, selon l'ESSIC [6], classer les patients en sous-groupes du SDV/CI selon les résultats obtenus (Tableau 1).

Le test d'hydrodistension vésicale réalisé obligatoirement sous anesthésie générale commence par une exploration cystoscopique puis consiste à remplir la vessie avec du sérum physiologique ou de l'eau avec une pression de 80 cmH_2O jusqu'à ce que le débit de remplissage cesse par équilibration des pressions. La distension vésicale doit être maintenue de 2 à 5 minutes. Lors du remplissage puis après la vidange vésicale, la vessie est explorée à la recherche de pétéchies/glomérulations ou d'ulcères de Hunner. À ce stade et jamais avant la distension, des biopsies vésicales profondes incluant le muscle détrusor sont réalisées sur les zones les plus perturbées au moins au nombre de trois.

À l'issue du test, les lésions observées sont classées en quatre grades :

- grade I : muqueuse vésicale normale ;
- grade II : pétéchies dans au moins deux quadrants ;
- grade III : large saignement sous-muqueux (ecchymose) ;
- grade IV : rupture de la muqueuse sans ou avec saignement/œdème muqueux (lésions de Hunner).

Les prélèvements biopsiques doivent être fixés au formol. L'examen anatomopathologique sert en priorité à écarter le carcinome vésical et notamment le CIS mais recherche aussi des signes évocateurs du SDV/CI comme la présence d'une inflammation de la lamina propria, la présence d'une mastocytose détrusorienne avec plus de 28 mastocytes/mm^2 et la présence d'une fibrose intrafasciculaire.

■ Quelle est la place des autres examens complémentaires

Les autres examens complémentaires tels que le bilan urodynamique, le test au KCl et les questionnaires n'interviennent plus directement dans le diagnostic de SDV/CI. En effet, ces examens sont peu spécifiques. À titre d'exemple, la réduction de la capacité vésicale et la présence d'un premier besoin mictionnel précoce, recherchés par le bilan urodynamique, reflétaient une maladie avancée mais l'absence de ces signes n'excluait pas le diagnostic. En revanche, cet examen reste indiqué pour éliminer d'autres pathologies comme une obstruction sous-vésicale ou une hyperactivité du détrusor. Le test au KCl est associé à des faux négatifs (25 %) ainsi que des faux positifs (4 %) [12] et sa réalisation dans le cadre d'un bilan de SDV/CI reste optionnelle. Les questionnaires restent utiles pour le suivi des patients après traitement.

■ Traitement du syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle (Tableau 3)

Parmi les nombreux traitements proposés pour traiter le SDV/CI, très peu ont été soumis à des essais contrôlés. En France, en 2010, il n'existe aucun traitement ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette affection et encore moins qui soit remboursé. Néanmoins, par le biais d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), les malades peuvent avoir un accès à certains médicaments. Deux médicaments sont autorisés dans le cadre d'ATU nominative, le diméthylsulfoxyde (DMSO) et l'Elmiron®. Ces deux médicaments sont ainsi pris en charge par la Sécurité sociale. Parmi les différents traitements, on distingue ceux administrés par voie orale, ceux administrés par voie intravésicale et les traitements chirurgicaux. Nous évoquons pour finir le rôle du contrôle alimentaire dans le traitement du SDV/CI.

Traitements per os (Tableau 4)

Pentosan polysulfate de sodium (PPS) (Elmiron®)

C'est un polysaccharide de structure similaire à celle du sulfate d'héparine et donc des glycosaminoglycanes qui sont des

Tableau 3.
Différentes modalités thérapeutiques dans le syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle.

Traitement oral	Traitement intravésical	Traitement chirurgical ou endoscopique
Pentosan polysulfate de sodium (Elmiron®)	Diméthylsulfoxyde (DMSO)	Hydrodistension
Antidépresseurs	Héparine	Toxine botulique
Gabapentine (Neurontin®)	BCG-thérapie (bacille de Calmette-Guérin)	Neuromodulation
Antihistaminiques	Hyaluronate de sodium	Cystectomie et dérivation urinaire
Cimétidine (Tagamet®)	Chondroïtine sulfate 0,2 %	
	Neurotoxines vanilloïdes	

Tableau 4.
Doses utilisées dans les traitements oraux et intravésicaux du syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle.

Médicament	Dosage
Pentosan polysulfate de sodium (Elmiron®)	100 mg 3 ×/j
Amitriptyline (Élavil®, Laroxyl®)	10 à 25 mg/j, 1 h avant le coucher
Fluoxétine (Prozac®)	20 à 40 mg/j
Gabapentine (Neurontin®)	100 mg 3 ×/j
Ciclosporine A (Néoral®)	1,5 mg/kg 2 ×/j
Hydroxyzine (Atarax®)	10 à 75 mg au coucher
Cimétidine (Tagamet®)	200 mg 2 ×/j
Diméthylsulfoxyde (DMSO) intravésical	50 ml de DMSO à 50 %
Héparine intravésicale	20 à 40 000 UI d'héparine diluées dans 10 ml
Hyaluronate de sodium (Cystistat®)	40 mg/50 ml
Résinifératoxine (RTX)	50 ml d'une solution de 0,01 µM

protéines constitutives de la paroi vésicale. Son mécanisme d'action supposé passe par un effet direct de restauration de la couche de mucine de l'urothélium vésical et un mécanisme indirect en liant des substances toxiques contenues dans l'urine [13]. La dose habituelle est de 100 mg trois fois par jour. Deux à six pour cent de la dose absorbée sont excrétés, inchangés dans l'urine. La réponse au traitement, souvent partielle avec une amélioration de la symptomatologie de seulement 40 % à 50 %, concerne environ un tiers des patients [14, 15]. Un traitement au long cours est préconisé car l'effet optimal n'est atteint qu'après 6 à 12 mois de traitement. Les effets secondaires sont rares, de 1 % à 4 % (surtout une dyspepsie). Certaines études indiquent un meilleur effet de ce traitement s'il est introduit dans les 6 premiers mois d'évolution du SDV/CI [16].

Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des neuromodulateurs de la douleur et peuvent agir de ce fait dans le SDV/CI. Leurs effets secondaires fréquents conduisent souvent à prescrire de faibles doses.

- L'amitriptyline (Élavil®, Laroxyl®) est prescrite à des doses initiales de 10 ou 25 mg/j, 1 heure avant le coucher et peut être augmentée jusqu'à 75 mg/j en cas de bonne tolérance. Les symptômes du SDV/CI sont améliorés chez 64 % à 90 % des patients [17]. Ses effets secondaires sont la prise de poids, la fatigue, la diminution de la libido, les palpitations et rarement une hépatotoxicité ou une aplasie médullaire.
- La fluoxétine (Prozac®) est prescrite à la dose initiale de 20 mg/j et peut être augmentée à 40 mg/j.
- La sertraline (Zoloft®), autre inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, est initiée à la dose de 50 mg/j et peut être augmentée jusqu'à 100 mg/j.

Les effets thérapeutiques des antidépresseurs sont multiples. Ils améliorent la qualité du sommeil et en conséquence diminuent la nycturie. Ils ont un effet neuromodulateur sur la douleur en augmentant son seuil de perception ainsi qu'un effet anticholinergique sur le détrusor. Cependant, une revue de la littérature récente n'a relevé que deux études randomisées pour l'amitriptyline et deux études randomisées pour la sertraline avec des résultats discordants ne permettant pas d'affirmer avec certitude l'utilité des antidépresseurs dans le SDV/CI [18].

Gabapentine (Neurontin®)

La gabapentine est un antiépileptique qui a une propriété antalgique par augmentation du seuil de perception de la douleur. Efficace chez les patients dont la douleur est le symptôme dominant [19], la gabapentine est utilisée en seconde ligne de traitement à la dose quotidienne initiale de 100 mg en trois prises. L'effet secondaire principal de la gabapentine est la fatigue.

Antihistaminiques

L'hydroxyzine (Atarax®) est un anti-H_1 et agirait par une inhibition de la dégranulation des mastocytes. L'hydroxyzine est initiée à une dose de 10 à 75 mg au coucher. Son efficacité dans le SDV/CI a été remise en cause par une étude randomisée [20] et une revue de la littérature pointant les insuffisances méthodologiques des études publiées [21].

Cimétidine (Tagamet®)

La première étude ouverte ayant montré une efficacité de la cimétidine dans le SDV/CI ne concernait que neuf patients [22]. Cette efficacité s'est avérée durable puisque dans une autre étude, 74 % des patients traités par cimétidine restaient améliorés après un suivi de 30 mois [23]. En 2001, une étude randomisée en double aveugle contre placebo a permis de confirmer l'intérêt de la cimétidine dans le traitement du SDV en améliorant surtout la cystalgie et la nycturie [24]. La dose utilisée était de 200 mg deux fois par jour.

Ciclosporine A (Néoral®)

De par son action immunosuppressive, la ciclosporine A est utilisée pour prévenir les réactions de rejet après greffe d'organe mais aussi dans le traitement de maladies telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde ou autres maladies auto-immunes. Dans une étude comparative, la ciclosporine A à faibles doses (1,5 mg/kg deux fois par jour) avait une meilleure action sur les symptômes de patients atteints de SDV/CI que le pentosan polysulfate de sodium (Elmiron®) [25].

Traitements par instillations endovésicales (Tableaux 3, 4)

Diméthylsulfoxyde (DMSO)

Utilisé dans le SDV/CI dès les années 1960, le DMSO a montré dans différentes études son efficacité avec une faible morbidité chez un grand nombre de patients traités [26].

Solvant organique possédant une action anti-inflammatoire et analgésique, le DMSO est éliminé par les alvéoles des poumons et se caractérise chez les patients traités par une odeur spécifique de l'haleine. Responsable d'une dissolution du collagène, le DMSO pourrait à long terme entraîner une fibrose vésicale source d'une résistance au traitement.

Certains l'administrent seul à raison de 50 ml de DMSO dilués à 50 % dans du sérum physiologique ou en mélange de 50 ml de DMSO dilués à 50 % avec 10 ml de bicarbonate de sodium, des corticoïdes (40 ml de triamcinolone), 10 000 U

d'héparine et 80 mg de gentamicine [27]. Après instillation dans la vessie, il est demandé au patient de retenir le produit pendant 30 à 60 minutes. Une instillation hebdomadaire est répétée pendant 6 semaines. Une accentuation des symptômes est possible après la première instillation alors que leur amélioration apparaît lors des instillations suivantes.

Héparine

Glycosaminoglycane similaire au pentosan polysulfate sodique, l'héparine a pour action de renforcer la couche de mucine protectrice de l'urothélium vésical sans avoir d'effet sur la crase sanguine. Dans la publication princeps, la dose utilisée était de 10 000 UI d'héparine diluée dans 10 ml de sérum physiologique, instillées 3 fois par semaine pendant 3 mois. L'efficacité concernait un peu plus de la moitié des patients et pour les volontaires, son administration pouvait être prolongée avec la même efficacité pendant 1 an [28].

Bacille de Calmette-Guérin (BCG)-thérapie

L'action du BCG en instillations endovésicales dans le SDV/CI a été remise en cause par une étude prospective comparative qui a montré, après un suivi de 34 semaines, un taux de réponses de 21 % pour le BCG par rapport à un taux de 12 % pour le placebo [29]. Le mécanisme d'action supposé serait immunologique mais reste indéterminé. L'instillation est hebdomadaire pendant 6 semaines.

Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est une glycosaminoglycane de la couche mucineuse de la vessie. Son administration intravésicale renforcerait la protection urothéliale de la vessie contre les produits toxiques de l'urine. Le protocole consiste en une instillation hebdomadaire (40 mg/50 ml) pendant 4 semaines puis, selon les études, poursuivie par une instillation mensuelle pour une durée variable. Dans une étude prospective non randomisée, la pollakiurie nocturne et la douleur diminuaient à 3 mois respectivement de 40 % et 30 %, et 65 % des patients étaient considérés comme répondeurs [30]. Les résultats de l'étude internationale multicentrique randomisée contre placebo « CISTIC » n'ont toujours pas été publiés. Un rapport présenté au congrès de l'ESSIC en 2008 montrait l'absence de différence statistiquement significative par rapport au placebo.

Récemment, l'acide hyaluronique a été montré comme plus efficace que l'héparine en termes de prolongation de l'effet de l'hydrodistension vésicale dans une étude comparative non randomisée chez des patients ayant subi un test d'hydrodistension vésicale [31].

Chondroïtine sulfate 0,2 % (Uracyst-S®)

Autre glycosaminoglycane, le chondroïtine sulfate a fait l'objet d'une étude in vivo chez un modèle de souris dont la barrière urothéliale est endommagée et a prouvé sa capacité à la réparer et à restaurer son imperméabilité [32]. Une étude clinique multicentrique a récemment confirmé son efficacité avec 60 % de répondeurs à la 24e semaine après une instillation par semaine de chondroïtine sulfate à 2 % suivie d'une instillation par mois pendant 16 semaines [33].

Neurotoxines vanilloïdes

Les neurotoxines comme la capsaïcine et la résinifératoxine (RTX) appartiennent au groupe des « vanilloïdes » et ont été testées dans le SDV/CI pour leur effet dénervant. Elles sont par ailleurs efficaces dans le traitement de l'hyperactivité du détrusor neurologique réfractaire. Une étude comparative réalisée en 2005 n'a pas permis de retrouver un bénéfice dans le SDV/CI [34]. Néanmoins, une étude sur la RTX a trouvé une amélioration des scores du questionnaire d'O'Leary-Sant après instillation de cette substance, mais sans effet démontré sur la douleur ou sur la pollakiurie [35]. Le protocole est une instillation hebdomadaire de 50 ml d'une solution de RTX à 0,01 µmol pendant 4 semaines.

Traitement chirurgical ou endoscopique

Hydrodistension vésicale

L'hydrodistension vésicale ne se conçoit que sous anesthésie générale. Elle n'est pas possible lors d'une simple cystoscopie réalisée en consultation. Son rôle est diagnostique permettant désormais de classer les patients souffrant d'un SDV/CI en différents groupes selon son résultat et celui des biopsies vésicales (Tableau 1). Son rôle est aussi thérapeutique puisque 30 % à 50 % des patients notent une amélioration des symptômes après une hydrodistension. Cette amélioration fait souvent suite à une amplification des symptômes pendant les 2 à 3 premières semaines suivant l'hydrodistension. L'efficacité de l'hydrodistension vésicale serait meilleure pour les patients avec une capacité vésicale réduite. L'hydrodistension a une efficacité limitée dans le temps qui varie de 4 à 12 mois et la répétition de celle-ci n'apporte pas toujours le même soulagement.

Toxine botulique

La toxine botulique compte parmi les plus puissants des poisons naturels du fuseau neuromusculaire. C'est une neurotoxine, produite par une bactérie à Gram négatif, sporulée, anaérobie stricte, naturellement présente dans l'environnement, nommée *Clostridium botulinum*. Il existe sept sérotypes de la toxine botulique. La toxine A est utilisée en urologie notamment en recherche clinique dans le traitement de l'hyperactivité du détrusor neurologique réfractaire aux anticholinergiques, et une AMM pour le Botox® dans cette indication est en attente pour 2010-2011. Elle bloque la libération de l'acétylcholine et empêche le développement des contractions non inhibées du détrusor. L'efficacité de la toxine botulique dans le SDV/CI reste cependant controversée [36, 37]. La dose habituelle utilisée varie entre 100 et 200 unités injectées en sous-muqueux dans 20 à 30 sites. Il a été décrit une amélioration de la douleur lorsque l'injection de toxine botulique est suivie 2 semaines après d'une hydrodistension vésicale [38].

Neuromodulation sacrée

La neuromodulation sacrée a été testée chez les patients souffrant de SDV/CI avec des résultats encourageants. Une étude multicentrique a évalué l'intérêt de la neuromodulation sacrée chez 33 patients avec un SDV/CI. Les résultats montraient une diminution de la pollakiurie et de la douleur ainsi qu'une amélioration du score des symptômes chez 60 % des patients [39]. L'utilisation de la neuromodulation sacrée reste réservée aux patients qui ne répondent pas au traitement oral ou intravésical. L'intervention se fait en deux temps par implantation d'une électrode percutanée dans le trou sacré S3, le boîtier permanent n'étant implanté qu'en cas d'amélioration clinique notée avec le boîtier de stimulation externe.

Cystectomie et dérivation urinaire

La cystectomie simple reste un choix thérapeutique quand les symptômes sont réfractaires à tous les moyens thérapeutiques conservateurs. La cystectomie supratrigonale avec entérocystoplastie d'agrandissement offre l'avantage sur la cystectomie avec dérivation urinaire de préserver le schéma anatomique normal. Cependant, si une majorité de patients devient asymptomatique après cystectomie supratrigonale avec entérocystoplastie d'agrandissement, une minorité de patients continue à présenter des douleurs pelviennes [40].

La cystectomie n'est cependant pas un traitement anodin et il est préférable, avant de la réaliser, de présenter les dossiers des candidats potentiels en réunion de concertation pluridisciplinaire pour y recueillir l'assentiment des collègues algologues et psychiatres notamment.

Tableau 5.
Liste des divers groupes d'aliments et de boissons à éviter ou bien tolérés.

Catégorie d'aliments (par ordre alphabétique)	Aliments à éviter	Aliments tolérés
Boissons	Alcools, boissons gazeuses, thé, café, jus d'airelles, jus d'agrumes	Eau minérale plate, café décaféiné, thé sans théine, certaines tisanes
Céréales, hydrate de carbone	Pains de seigle ou au levain	Autres pains, pâtes, pommes de terre, riz
Conservateurs et additifs	Acide citrique, glutamate de monosodium, aspartam, saccharine, aliments avec des conservateurs ou des additifs, aliments artificiels	
Divers	Tabac, restauration rapide, produits minceurs, médicaments contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, certaines vitamines (B ou C)	
Épices et assaisonnements	Mayonnaise, aliments épicés, sauce au soja, sauces préparées pour les salades, moutarde et vinaigre	Ail
Fruits	Ananas, pomme, abricot, avocat, banane, fraise, pamplemousse, nectarine, pêche, prune, airelles, rhubarbe, agrumes, noix	Poire, melon, amande, noix de cajou
Laitages/chocolat	Fromage affiné, crème fraîche, crème aigre, yahourts, chocolat	Chocolat blanc, fromage frais, lait
Légumes	Haricots verts, fèves, oignons, tofu, soja, tomates	Autres légumes
Viandes/poissons	Produits traités, fumés ou en conserve, anchois, caviar, foie de volaille, corned-beef	Autres produits

Autres traitements

De nombreux autres traitements ont été décrits dans la littérature et en dresser une liste systématique serait fastidieux, surtout qu'ils n'ont pas toujours fait l'objet d'études rigoureuses sur le plan méthodologique. Pour être complet, nous citons les massages, l'acupuncture, l'hypnose ou l'oxygénothérapie hyperbare.

■ Profil psychologique

Les patientes atteintes de SDV/CI ont souvent un profil psychologique de type anxiodépressif. Mais l'origine primitive ou secondaire de ces désordres psychiques reste indéterminée. Nous ne développons pas plus ce sujet controversé du rôle du psychisme et du stress dans la genèse du SDV/CI ou plus généralement des algies d'origine psychique. Enfin, il a été évoqué une incidence élevée d'abus sexuels associée au tableau de SDV/CI et à des perturbations de l'axe hypothalamohypophysaire [41].

■ Facteurs aggravant les symptômes du syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle

Les facteurs précipitant ou aggravant les symptômes du SDV/CI sont variés et on retrouve fréquemment le stress, les rapports sexuels, les vêtements serrés, l'exercice et certains aliments.

Le rôle de l'alimentation comme facteur aggravant les symptômes du SDV/CI est considéré comme important [42]. De nombreux patients atteints de SDV/CI ont remarqué que certains aliments pouvaient exacerber leurs symptômes et que la modification du régime alimentaire suffisait à soulager significativement ces symptômes. Cependant, d'un patient à l'autre, les aliments en cause vont différer. Pour d'autres patients, le régime alimentaire n'a qu'une influence minime sur leur état clinique. De façon non exhaustive, il est possible de proposer une liste des aliments à éviter ou à l'inverse, de ceux qui sont bien tolérés (Tableau 5).

■ Réponse au traitement

Il n'existe pas de critères de guérison du SDV/CI autre que la disparition ou plus souvent l'amélioration des symptômes cliniques. La réponse au traitement varie en fonction du patient, et il est fréquent d'essayer de nombreux médicaments avant d'en trouver un qui soulage. Il n'est pas rare d'observer des effets bénéfiques seulement au bout de quelques mois et parfois pour une durée limitée. Une réapparition progressive des symptômes se rencontre souvent. De plus, il est difficile de dire si une amélioration a été provoquée par un médicament ou simplement par une rémission spontanée (Fig. 3).

Certains des traitements proposés ci-dessus vont s'avérer efficaces mais au prix d'effets secondaires parfois importants et la poursuite du traitement nécessite d'évaluer avec le patient le rapport bénéfice/risques. C'est pourquoi, plus encore que dans d'autres maladies, un suivi régulier est indispensable, l'évolution à long terme au cours de certains traitements n'étant pas du tout connue.

■ Rôle du soutien psychologique/psychiatrique

L'errance diagnostique et la non-efficacité de traitements inadaptés (tous ceux non évoqués dans la liste ci-dessus) conduisent souvent à une sensation d'abandon et de désespoir de ces patients. Savoir leur expliquer la maladie et sa prise en charge conduit très souvent à améliorer en partie la situation par le soutien psychologique indéniable que cela apporte. La preuve de la nécessité systématique d'un soutien psychologique ou psychiatrique n'est pas démontrée ; il se décide au cas par cas.

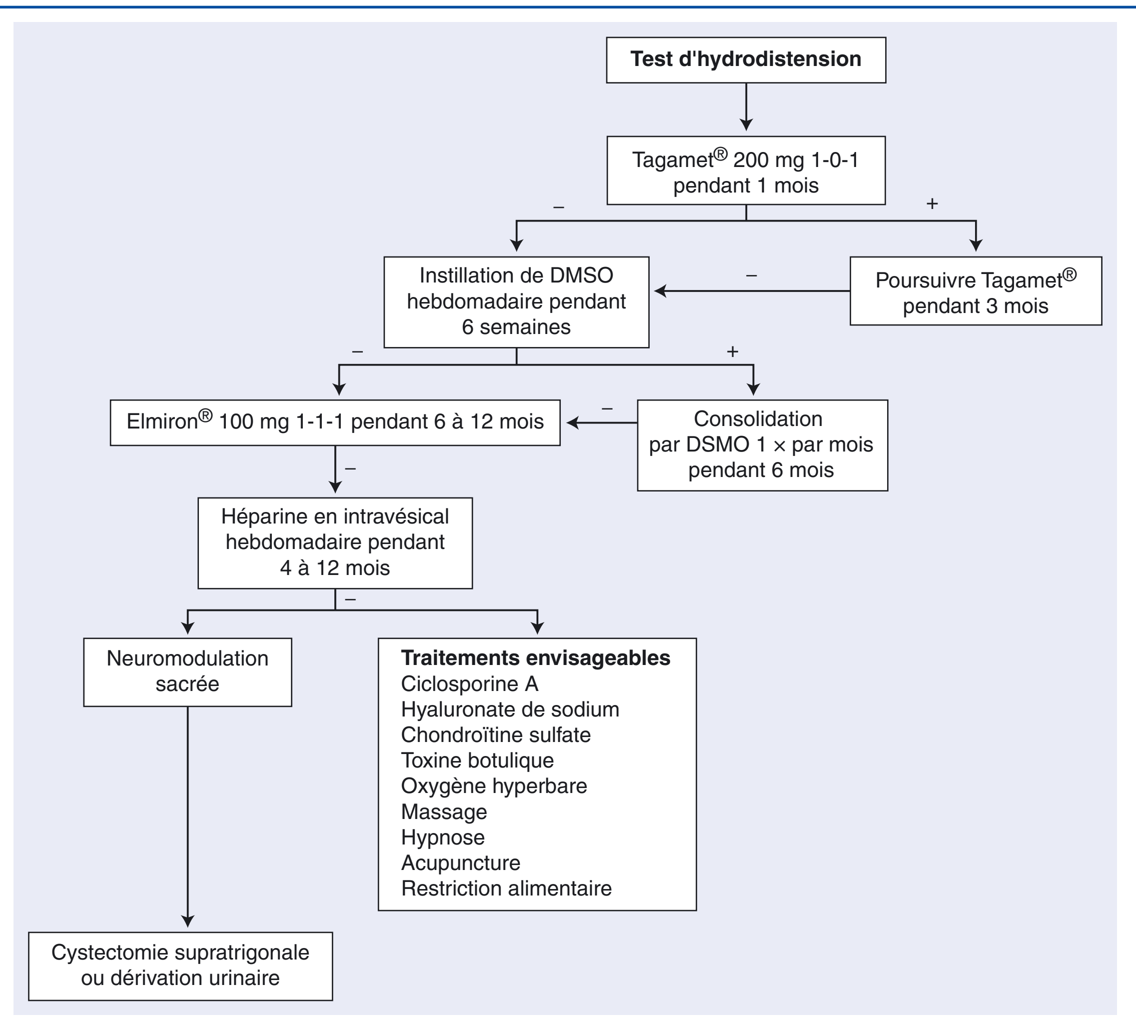


Figure 3. Arbre décisionnel. Proposition d'algorithme thérapeutique du syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle. DMSO : diméthylsulfoxyde ; + : amélioration ou guérison ; – : échec.

■ Conclusion

Le SDV/CI reste un défi pour tous les médecins et les urologues en particulier. Les gynécologues voient très souvent dans leur consultation de telles patientes. Connaître cette maladie, savoir la prendre en charge ou savoir orienter ces patientes leur fera gagner beaucoup de temps.

La recherche fondamentale mais aussi clinique par les différents nouveaux traitements nous fera progresser dans notre connaissance physiopathologique de cette maladie. Le garant de ces progrès reste l'utilisation, dans des études comparatives et randomisées, d'une bonne méthodologie et de critères de jugement robustes.



■ Références

[1] Hanno P, Levin RM, Monson FC, Teuscher C, Zhou ZZ, Ruggieri M, et al. Diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1990;**143**:278-81.
[2] Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women. Report of cases. *J Boston Med Surg* 1915;**172**:660-5.
[3] Hand J. Interstitial cystitis. Report of 223 cases. *J Urol* 1949;**61**:291.
[4] Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, diabetes, digestive and kidney diseases workshop on interstitial cystitis, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol* 1988;**140**:203-6.
[5] Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg Jr. L. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health interstitial cystitis data base study. *J Urol* 1999;**161**:553-7.
[6] Van De Merwe JP, Jørgen Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK. Diagnostic criteria, classification and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an Essic proposal. *Eur Urol* 2008;**53**:60-7.
[7] Moldwin RM, Evans RJ, Stanford EJ, Rosenberg MT. Rational approaches to the treatment of patients with interstitial cystitis. *Urology* 2007;**69**:73-81.
[8] Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D. The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psychiatry Res* 1997;**31**:125-31.
[9] Alagiri M, Chottiner S, Ratner V. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology* 1997; **49**:52-7.
[10] Warren JW, Howard FM, Cross RK, Good JL, Weissman MM, Wesselmann U, et al. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology* 2009; **73**:52-7.
[11] Parsons CL, Koprowski PF. Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology* 1991;**37**: 207-12.
[12] Parsons CL, Greenberger M, Gabal L, Bidair M, Barme G. The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. *J Urol* 1998;**159**:1862-7.
[13] Sadhukhan PC, Tchetgen BM, Rackley RR. Sodium pentosan polysulfate reduces urothelial responses to inflammatory stimuli via an indirect mechanism. *J Urol* 2002;**168**:289-92.
[14] Mulholland SG, Hanno PM, Parsons CL. Pentosan polysulfate sodium therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1990;**35**:552-8.
[15] Parsons CL, Benson G, Childs SJ. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosan polysulfate. *J Urol* 1993;**150**:845-8.

[16] Nickel JC, Kaufman DM, Zhang HF, Wan GJ, Sand PK. Time to initiation of pentosan polysulfate sodium treatment after interstitial cystitis diagnosis: effect on symptom improvement. *Urology* 2008;**71**:57-61.
[17] Hanno PM. Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;**21**:89-91.
[18] Papandreou C, Skapinakis P, Giannakis D, Sofikitis N, Mavreas V. Antidepressant drugs for chronic pelvic pain: an evidence-based review. *Adv Urol* 2009;**2009**:797031.
[19] Sasaki K, Smith CP, Chuang YC. Oral gabapentin (Neurontin®) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol* 2001;**7**:47-9.
[20] Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxysine in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2003;**170**:810-5.
[21] Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, et al. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;**167**:1922-9.
[22] Seshadri P, Emerson L, Morales A. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology* 1994;**44**:614-6.
[23] Lewi H. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis: 30-month follow-up. *Br J Urol* 1998;**81**:42a.
[24] Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int* 2001;**87**:207-12.
[25] Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol* 2005;**174**:2235-8.
[26] Parkin J, Shea C, Sant GR. Intravesical Dimethyl Sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis: a practical approach. *Urology* 1997;**49**(suppl5A):105-7.
[27] Ghoniem G, Mcbride D, Sood OP, Lewis V. Clinical experience with multiagent intravesical therapy in interstitial cystitis patients unresponsive to single-agent therapy. *World J Urol* 1993;**11**:178-82.
[28] Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;**73**:504-7.
[29] Propert KJ, Mayer R, Nickel JC, Payne CK, Peters KM, Teal V, et al. Interstitial cystitis clinical trials group. Follow-up of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guérin or placebo. *J Urol* 2008;**179**:552-5.
[30] Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, Hald T. Treatment of interstitial cystitis with Cystistat®: a hyaluronic acid product. *Scand J Urol Nephrol* 2005;**39**:143-7.
[31] Shao Y, Shen ZJ, Rui WB, Zhou WL. Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistension in patients with severe interstitial cystitis. *Urology* 2010;**75**:547-50.
[32] Hauser PJ, Buethe DA, Califano J, Sofinowski TM, Culkin DJ, Hurst RE. Restoring barrier function to acid damaged bladder by intravesical chondroitin sulfate. *J Urol* 2009;**182**:2477-82.
[33] Nickel JC, Egerdie B, Downey J, Singh R, Skehan A, Carr L, et al. A real life multicentre clinical practice study to evaluate the efficacy and safety of intravesical chondroitin sulphate for the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int* 2009;**103**:56-60.
[34] Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005;**173**:1590-4.
[35] Chen TY, Corcos J, Camel M, Ponsot Y. Tu le M. Prospective, randomized, double-blind study of safety and tolerability of intravesical resiniferatoxin (RTX) in interstitial cystitis (IC). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;**16**:293-7.
[36] Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004;**64**:871-5.
[37] Kuo HC. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum A toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. *Urol Int* 2005;**75**:170-4.
[38] Hsin-Tzu L, Hann-Chorng K. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology* 2007;**70**:463-8.
[39] Whitmore KE, Payne CK, Diokno AC, Lukban JC. Sacral neuromodulation in patients with interstitial cystitis: a multicenter clinical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;**14**:305-8.
[40] Van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L. Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *J Urol* 2002;**167**:603-7.
[41] Mayson BE, Teichman JM. The relationship between sexual abuse and interstitial cystitis: painful bladder syndrome. *Curr Urol Rep* 2009;**10**:441-7.
[42] Koziol JA, Clark DC. Gittes RF, Tan EM. The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J Urol* 1993;**149**:465-9.

P. Mouracade (pascal.mouracade@chru-strasbourg.fr).
C. Saussine.
Service d'urologie, Université Louis Pasteur, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Hôpital civil, 1, place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Mouracade P., Saussine C. Syndrome de la douleur vésicale/cystite interstitielle : physiopathologie, diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-220-A-10, 2010.



Cystopathies chroniques

S.-J. Drouin, A. Vieillefond, E. Chartier-Kastler, M. Rouprêt

On regroupe sous le terme de cystopathies chroniques différentes affections vésicales d'étiologies diverses (infectieuses, traumatiques, irritatives, etc.) dont la présentation clinique est variée, alliant, le plus souvent, douleurs pelviennes, hématurie et symptômes irritatifs. L'imagerie est, le plus souvent, peu contributive pour le diagnostic et utilisée surtout pour éliminer des complications. Le diagnostic repose en général sur la cystoscopie et l'examen histologique des biopsies vésicales associés à un interrogatoire à la recherche de facteurs déclenchants. La prise en charge est médicale (traitement de l'agent causal, antibiothérapie, instillations endovésicales) et/ou chirurgicale (résection endoscopique, cystectomie partielle ou totale). Les récidives étant fréquentes et certaines formes précancéreuses, un suivi à long terme est préconisé.

Mots clés : Cystopathies ; Cystite ; Vessie ; Éosinophile ; Incrustante ; Amylose ; Endométriose ; Cystoscopie

Plan

■ Introduction

Le terme de « cystopathies chroniques » regroupe différentes affections vésicales qui n'ont en commun que la durée d'évolution de leurs symptômes et l'existence de lésions anatomopathologiques individualisables à l'endoscopie et/ou à l'histologie.

Ce sont des maladies qui peuvent être asymptomatiques, car localisées et diagnostiquées sur des lésions pseudotumorales en endoscopie, ou se révéler par des symptômes invalidants au premier rang desquels les troubles irritatifs et les douleurs. Souvent méconnues, elles posent des problèmes diagnostiques préjudiciables aux patients qui en sont atteints puisque leur traitement passe la plupart du temps par la suppression de l'agent causal. Le but de cet article est de répertorier les différentes formes de ces cystopathies (à l'exclusion des cystites radiques et interstitielles) et d'en décrire les principaux éléments du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique.

■ Cystite à éosinophiles

Épidémiologie

Elle est rare et touche les adultes comme les enfants. Dans la majorité des cas, un terrain immunoallergique est retrouvé [1].

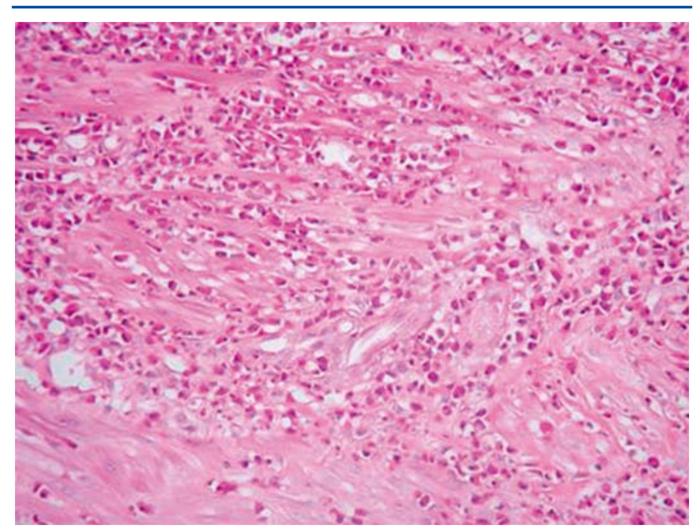


Figure 1. Cystite à ésosinophiles. Aspect de pancystite avec infiltrat inflammatoire très riche en polynucléaires éosinophiles que l'on voit ici dissociant les faisceaux musculaires du détrusor.

Étiologie

L'hypothèse étiopathogénique principale est celle d'une réaction immunologique antigène-anticorps responsable de l'attraction d'éosinophiles dans la paroi vésicale qui libèrent des cytokines responsables du processus inflammatoire. La cystite à éosinophiles peut survenir plus rarement dans le cadre d'une uropathie préexistante [2, 3].

Clinique

La symptomatologie est polymorphe et aspécifique. La cystite à éosinophiles se manifeste sous forme de cystite aiguë hématurique, de douleurs sus-pubiennes, de dysurie et d'hématurie chronique, rarement de nycturie ou de rétention aiguë d'urines. Certaines manifestations allergiques, comme un rash cutané, sont parfois associées aux signes urinaires.

À un stade tardif, elle peut être révélée d'emblée par certaines complications et notamment : une urétérohydronéphrose secondaire à l'épaississement de la paroi vésicale, un reflux vésico-urétéral, des infections itératives ou encore une fistule entérovésicale [1].

Examens complémentaires

Les examens biologiques mettent en évidence une absence de bactériurie, une hyperéosinophilie sanguine dans 60 % des cas et parfois une éosinophilurie, même si celle-ci reste rare et aspécifique. Radiologiquement, les examens sont le plus souvent normaux. L'urographie intraveineuse montre parfois un aspect irrégulier de la vessie avec quelques defects, mais elle est de moins en moins réalisée car peu contributive. Ils permettent surtout de rechercher des complications (urétérohydronéphrose).

Endoscopie et histologie

La cystoscopie et les biopsies permettent de faire le diagnostic. On retrouve typiquement un œdème et des lésions polypoïdes érythémateuses de la muqueuse, associés à des ulcérations. Histologiquement, il s'agit d'un infiltrat inflammatoire dense riche en polynucléaires éosinophiles, qui diffuse dans un chorion fibro-œdémateux et s'infiltre entre les faisceaux du muscle détrusor réalisant un tableau de pancystite de la muqueuse et de la sous-muqueuse [3, 4] (Fig. 1).

> *Point fort*
>
> **Cystite à éosinophiles**
>
> Survenant sur un terrain immunoallergique, elle est due à une réaction antigène-anticorps. L'élévation des éosinophiles est parfois retrouvée dans le sang ou les urines mais le diagnostic est fait par l'histologie qui retrouve un infiltrat inflammatoire éosinophile du chorion et du muscle. Le traitement passe par la suppression de l'agent causal et l'administration d'anti-inflammatoires.

Traitement

Il consiste, en premier lieu, en la suppression de l'agent allergène s'il est retrouvé (médicament) associée à des anti-inflammatoires non stéroïdiens [4, 5]. Les corticoïdes sont utilisés en seconde ligne thérapeutique, éventuellement associés à des antihistaminiques. En cas d'échec, de nombreux protocoles ont été proposés, mais sans succès probant : instillations de nitrate d'argent, d'azathioprine, de mitomycine C [3, 5].

En dernier lieu, ou en présence d'un retentissement sur le haut appareil urinaire, un recours à la chirurgie devient nécessaire. Dès lors, une résection endoscopique des lésions, une cystectomie partielle, voire une entérocystoplastie peuvent être discutées. Un suivi au long cours est indispensable car les récidives sont fréquentes [4, 5].



■ Cystite incrustante

Étiopathogénie

La cystite incrustée, responsable de dépôts en « coquilles d'œuf » sur la muqueuse vésicale, mais également dans l'urothélium du haut appareil urinaire, était une affection bien connue chez les patient(e)s ayant des infections urinaires à répétition ; elle a pratiquement disparu avec l'apparition des antibiotiques.

Elle peut être observée, en l'absence de traitements antibiotiques efficaces, chez des patients, souvent immunodéficients, infectés par des germes uréasiques et en particulier par *Corynebacterium urealyticum* [6].

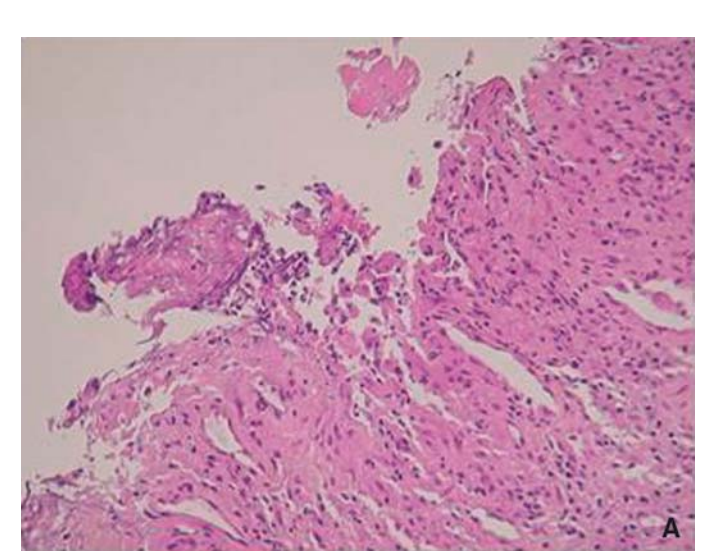
Corynebacterium urealyticum

Il appartient à la flore cutanée normale, et est retrouvé dans 2-5 % des infections urinaires, essentiellement en milieu urologique hospitalier (patients fragilisés par des instrumentations répétées, diabétiques, immunodéprimés, etc.). Cette bactérie n'est retrouvée par les urocultures que si on la recherche sur des milieux particuliers.

L'activité uréasique de *Corynebacterium urealyticum* transforme l'urée en ammoniaque, rendant l'urine alcaline et favorisant la formation de calculs mous de struvite (cristaux de phosphate ammoniacomagnésien) et d'apatite qui s'incrustent sur les zones de muqueuse nécrosée et ulcérée [7-9].

Clinique

Les manifestations sont variées : douleurs sus-pubiennes, dysurie, hématurie, urines malodorantes avec élimination de mucus et de débris calcaires. Par contiguïté, une urétérite incrustée ou une pyélite incrustée peuvent se développer et être responsables d'une urétérohydronéphrose avec retentissement sur la fonction rénale, notamment chez les patients transplantés [10, 11] (Fig. 2).



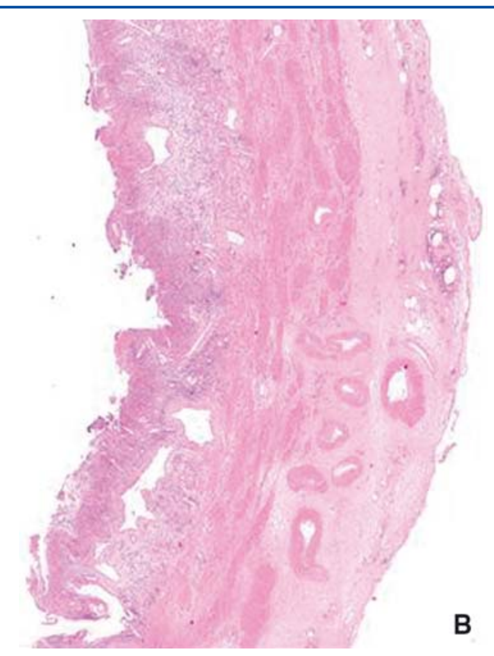


Figure 2. Urétérite incrustante à *Corynebacterium urealyticum* chez une patiente sondée à demeure. A. Plaque de nécrose, inflammation sous-jacente et muscle urétéral sain en profondeur. B. Détail.

> *Point fort*
>
> **Cystite incrustante**
> Maladie inflammatoire liée à un germe, *Corynebacterium urealyticum*, et favorisée par une immunodéficience et un geste urologique préalable. Le diagnostic repose sur l'ECBU sur milieu spécifique et la cystoscopie. Le traitement associe éradication du germe par antibiotiques (glycopeptides), acidification des urines et exérèse des plaques calcifiées.

Examens complémentaires

L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) met volontiers en évidence des urines alcalines et une hématurie. Les cultures effectuées sur milieu sélectif, enrichi de dioxyde de carbone, pendant 48-72 heures permettent d'identifier le germe pathogène [6, 9]. L'imagerie, particulièrement le scanner abdominopelvien qui est quasi pathognomonique, met en évidence une vessie de petite taille, avec des plaques calcifiées irrégulières de la paroi qui est œdématiée et épaissie.

Endoscopie et histologie

La cystoscopie reste toutefois l'examen clé du diagnostic. Elle retrouve une muqueuse inflammatoire, ulcérée et des plaques calcifiées siégeant principalement sur le trigone et les zones de résection antérieures, avec parfois une vessie dont la capacité vésicale fonctionnelle est diminuée. En histologie, on constate, au niveau des zones ulcérées, une nécrose incrustée de petits débris calcifiés qui s'étend en profondeur dans le chorion et qui, théoriquement, est soulignée par un liseré riche en colonies bactériennes et en polynucléaires. Plus en profondeur on observe un aspect de granulome inflammatoire [12].

Traitement

La prise en charge de la cystite incrustante s'articule autour de trois étapes complémentaires les unes des autres. En premier lieu, une éradication du germe à l'aide d'un traitement antibiotique d'au moins 15 jours est impérative. *Corynebacterium urealyticum* étant le plus souvent résistant aux fluoroquinolones, aux pénicillines et aux céphalosporines, on utilise en première intention les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Il faut associer une acidification des urines à l'antibiothérapie, soit par des inhibiteurs de l'uréase per os (acide acétohydroxamique à la dose de 15 mg/kg), soit par des instillations intravésicales de solutions acides (solution de Thomas, solution d'acide acétique, phosphorique ou citrique).

Enfin, les plaques calcifiées contenant souvent de très nombreux germes peu accessibles aux traitements antibiotiques ou locaux, il est licite de proposer d'emblée leur destruction par des résections endoscopiques itératives [4, 7, 8, 11].

En cas d'atteinte synchrone du haut appareil urinaire, des irrigations dirigées par néphrostomies à demeure et l'extraction des plaques par chirurgie percutanée semblent être les traitements les plus adaptés et les plus rentables [6, 8, 12].

■ Cystites kystiques et glandulaires

Étiopathogénie

Ce sont des lésions d'ordre dystrophique et métaplasique développées aux dépens des îlots de von Brunn (amas épithéliaux inclus dans le chorion muqueux) et favorisées par une irritation chronique de la muqueuse vésicale (cathétérisme prolongé, lithiase, infection chronique). Localisée et asymptomatique la plupart du temps, on en fait le diagnostic lors de l'endoscopie ou de façon fortuite sur du matériel de résection vésicale. Elles forment théoriquement deux entités anatomocliniques distinctes mais sont en fait souvent associées.

Cystite kystique

Localisée et asymptomatique la plupart du temps, on en fait le diagnostic lors de l'endoscopie ou de façon fortuite sur du matériel de résection vésicale. Elle se traduit cystoscopiquement par la présence de perles translucides visibles sous l'épithélium ou, dans sa forme proliférative, par des élevures pseudotumorales et kystiques sur des secteurs en général limités, parfois plus étendus [13, 14]. Histologiquement, c'est une lésion banale dont

> **“ À retenir**
>
> **Schémas thérapeutiques**
> • Cystite incrustante
> *Instillations de solution de Thomas*
> ○ 120 mM de gluconate de sodium + 92 mM d'acide citrique + 200 mM d'acide malique
> ○ 25 % de solution à diluer dans de l'eau distillée
> ○ mise en place d'une sonde de Foley 22 Ch, deux voies, à demeure
> ○ instillations en continu à 20 ml/h à 20 cmH_2O
> ○ pendant plusieurs semaines, jusqu'à disparition radiologique ou endoscopique des plaques
> *Instillations d'acide citrique*
> ○ solution contenant de l'acide citrique monohydraté, de l'oxyde de magnésium et du carbonate de sodium
> ○ à diluer dans 1 l d'eau distillée
> ○ irrigation par une sonde de Foley, sur 1 h, à répéter pendant plusieurs jours
> • Cystite glandulaire : instillations d'héparine de bas poids moléculaire
> ○ 10 000 UI d'héparine de bas poids moléculaire dans 50 ml d'héparine
> ○ à instiller en 20 min
> ○ instillation par une sonde de Foley 22 Ch, retirée après
> ○ tous les jours pendant 8 à 15 j
> • Amylose vésicale : instillations de DMSO
> ○ instillation de 25 ml de diméthylsulfoxyde + 25 ml d'eau stérile
> ○ par une sonde vésicale 22 Ch
> ○ à vessie vide
> ○ en 1 h
> ○ 1 fois par semaine pendant 8 à 10 semaines

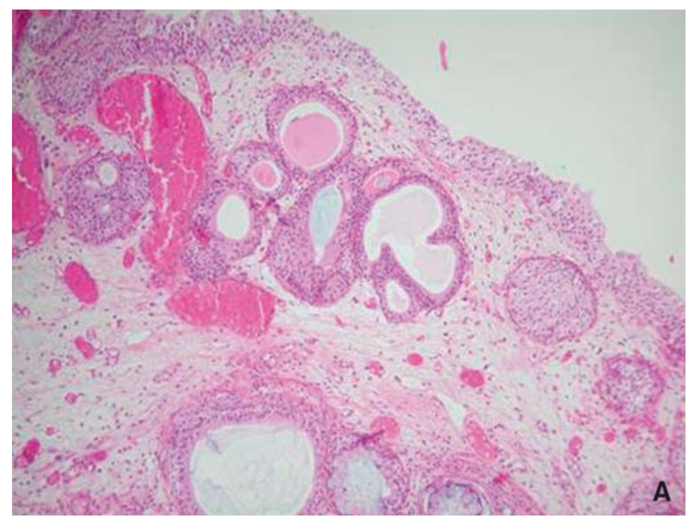
il faut souligner l'atteinte intramuqueuse exclusive. On observe dans le chorion superficiel, et en cas de forme floride, dans le chorion profond, une prolifération d'îlots de von Brunn kystisés en leur centre (Fig. 3A). Le diagnostic différentiel peut se poser avec la variante en « nids » et la variante microkystique du carcinome urothélial. La cystite kystique n'est pas une lésion précancéreuse et peut s'accompagner de cystite glandulaire. Le traitement consiste tout simplement à supprimer le facteur causal irritatif.

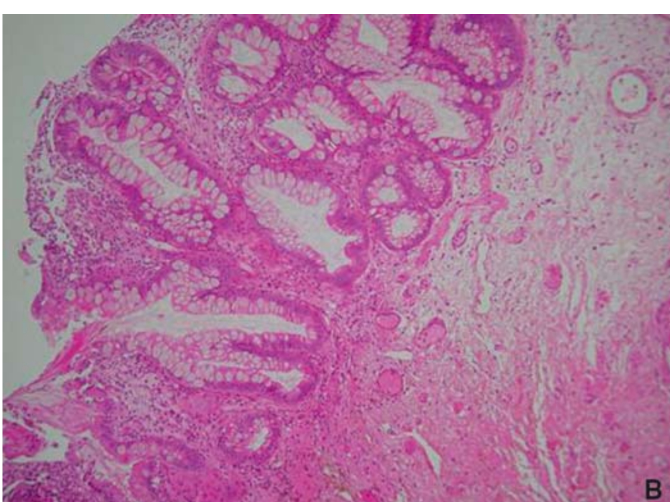
Cystite glandulaire ou métaplasie glandulaire

Il s'agit de la réponse métaplasique de l'épithélium transitionnel en réaction à une irritation chronique qui touche surtout l'homme d'une cinquantaine d'années [13, 15, 16]. Elle est retrouvée dans 75-80 % des cas de lipomatose pelvienne [17].

Deux formes histologiques ont été rapportées : la forme « glandulaire » typique, simple flexion mucineuse de l'épithélium, et la forme « intestinale », caractérisée par la présence de glandes de type colique souvent mucipares, formées de structures tubulaires bordées de cellules unistratifiées [13, 15, 16]. Les tubules s'ouvrent dans la lumière et sont en continuité avec l'urothélium qui peut rester normal. Ils peuvent proliférer en volumineux amas dans la forme pseudotumorale (ou floride) [18, 19] (Fig. 3B, C).

La plupart du temps, les cystites glandulaires sont strictement asymptomatiques [13, 15, 16]. Deux modes de présentation ont été rapportés dans les rares cas de formes symptomatiques : irritatif





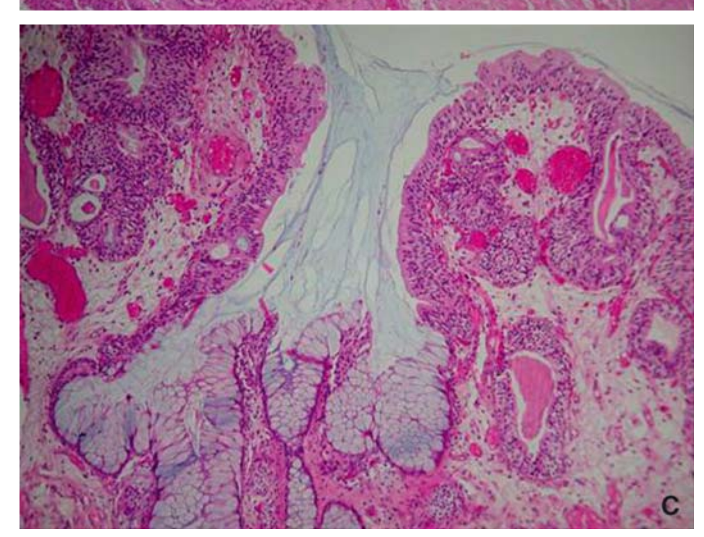


Figure 3. Cystite kystique et glandulaire.
A. Nombreux îlots de von Brunn kystisés siégeant dans le chorion sous un urothélium normal.
B. Cystite glandulaire : prolifération de tubes siégeant dans le chorion superficiel et bordés de cellules en métaplasie colique.
C. Grappes d'îlots de von Brunn et métaplasie intestinale avec sécrétion de mucus dans la lumière vésicale.

(dysurie, douleur sus-pubienne, pollakiurie) ou hématurique. L'imagerie est peu contributive en dehors de la forme floride et elle doit surtout rechercher une lipomatose pelvienne associée [17, 18]. En endoscopie, les lésions, grosses bulles œdématiées d'aspect pseudotumoral, prédominent au niveau du trigone.

Toutefois, seule l'analyse histologique réalisée à partir des biopsies de ces lésions permet d'apporter une certitude diagnostique.

La suppression de l'agent causal est, là encore, fondamentale. Des instillations endovésicales de diméthylsulfoxyde (DMSO), d'hydrocortisone ou d'héparine de bas poids moléculaire ont été essayées. Dans les formes symptomatiques, une résection endoscopique des lésions ou même un geste chirurgical plus invasif (réimplantation, cystectomie) semble nécessaire en cas d'envahissement des méats urétéraux ou de symptômes irritatifs handicapants [20].

L'évolution de la cystite glandulaire est controversée. Longtemps considérée comme une lésion précancéreuse, une surveillance endoscopique annuelle a souvent été recommandée [15]. En réalité, des études plus récentes n'ont pas démontré une augmentation du risque d'adénocarcinome vésical chez les patients présentant des lésions de cystite glandulaire, ce qui a remis en cause l'intérêt d'une surveillance endoscopique rapprochée et prolongée [14].

> *Point fort*
>
> **Cystite kystique et glandulaire**
> Il s'agit de métaplasies des îlots de von Brunn liées à une irritation chronique de la muqueuse vésicale. Souvent asymptomatiques, elles sont retrouvées en endoscopie sous forme de perles ou de bulles parfois pseudotumorales localisées principalement au trigone. Le traitement consiste soit en des instillations endovésicales d'héparine ou de DMSO, soit en une résection chirurgicale en cas de complications.

■ Cystite polypoïde

Étiopathogénie

Ce n'est pas une cystite à proprement parler mais une réaction inflammatoire pseudotumorale de la muqueuse vésicale, avec deux facteurs étiologiques principaux : les cathétérismes vésicaux à demeure et les inflammations et fistules digestives [21-23].

Clinique

Elle se manifeste principalement par des signes irritatifs, parfois accompagnés d'hématurie. Des épisodes de pneumaturie et/ou de fécalurie sont possibles en cas de fistule.

Imagerie

Les principaux examens d'imagerie sont contributifs quand ils permettent de diagnostiquer la cause digestive responsable des lésions de cystite. Ils sont parfois trompeurs en faisant suspecter à tort le diagnostic de carcinome urothélial quand ils ne montrent qu'un épaississement de la paroi vésicale, des images lacunaires et un retentissement sur le haut appareil.

Endoscopie et histologie

La cystoscopie est aussi parfois trompeuse, retrouvant des lésions lisses, polypoïdes, à base large, translucides pouvant évoquer une néoplasie [21-23]. Le diagnostic est histologique et il élimine l'existence d'un carcinome. Il met en évidence, la plupart du temps, de gros plis de la muqueuse vésicale associés à une inflammation et un œdème du chorion parfois associé à une hyperplasie épithéliale (Fig. 4).

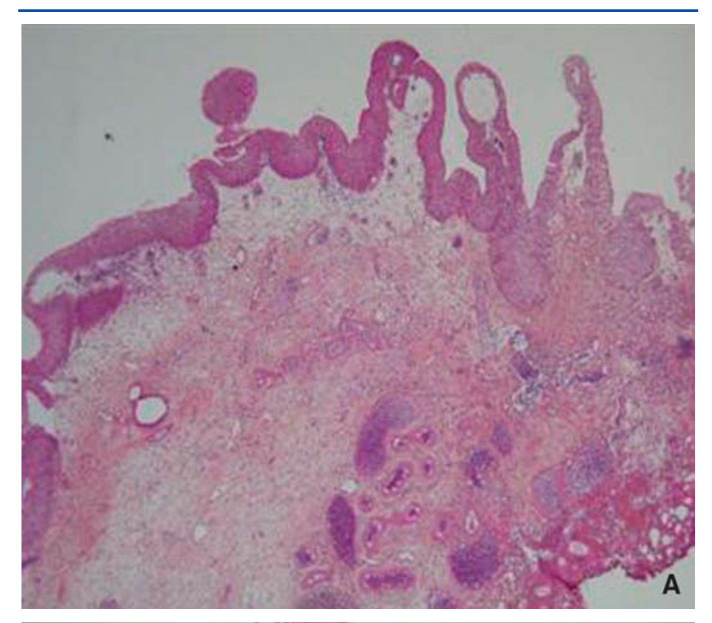




Figure 4. Cystite polypoïde. Plis de la muqueuse vésicale.
A. Vue d'ensemble.
B. Détail d'un pli.

Traitement

En raison du risque de complications sous forme de métaplasie précancéreuse, un traitement est nécessaire. Là encore, il est licite d'éradiquer l'agent causal, en supprimant notamment le cathétérisme ou en traitant la cause digestive [21-23].

■ Endométriose vésicale

Épidémiologie

L'endométriose est une affection de la femme en période d'activité génitale et se définit par la présence de tissu endométrial actif, en situation extra-utérine et ectopique. L'atteinte de l'appareil urinaire est rare ; elle est rapportée dans 1 % à 5 % des cas d'endométriose. L'endométriose urinaire concerne la vessie (85 % des cas) mais peut aussi concerner la voie excrétrice haute. L'endométriose urinaire peut survenir de novo sans contexte d'endométriose connu [24-26].

> *Point fort*
>
> **Cystite polypoïde**
> Réaction inflammatoire à un cathétérisme vésical prolongé ou à une fistule digestive, ces lésions sont souvent confondues avec celles d'un carcinome urothélial. Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique des lésions polypoïdes. Le traitement est celui de l'agent causal.

Étiologie

L'étiopathogénie de la maladie est relativement floue à ce jour mais plusieurs théories ont été proposées. D'aucuns plaident pour l'existence de reliquats mullériens péritonéaux, d'autres pour une reflux utérotubaire de cellules endométriales, d'autres encore pour une diffusion de ces cellules jusqu'au péritoine, via les voies lymphatiques.

Clinique

L'atteinte de la vessie peut être asymptomatique ou se manifester, surtout en période cataméniale, par une douleur sus-pubienne, une dysurie, une urgenturie ou une hématurie macroscopique [24].

Imagerie

Les examens radiologiques sont très utiles au diagnostic, surtout l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet de mettre en évidence des lésions hétérogènes (isoT2 avec des spots hyperintenses en T1) et de faire le bilan de la maladie [25]. L'IRM peut préciser le degré d'infiltration de la musculeuse vésicale à l'aide de l'injection de gadolinium. Les complications sur le haut appareil, par compression extrinsèque ou atteinte intrinsèque de la lumière urétérale sont rares et le plus souvent unilatérales. L'IRM permet de surcroît de préciser les autres localisations endométriosiques : ovaires, ligaments utérosacrés, étage postérieur, etc. (Fig. 5).



> *Point fort*
>
> **Endométriose vésicale**
> Maladie rare révélée par des symptômes douloureux et irritatifs qui se manifestent surtout pendant les règles. L'IRM oriente le diagnostic qui est confirmé par la visualisation de lésions œdématiées bleutées en cystoscopie et la présence d'épithélium mullérien en histologie. Le traitement est soit médical (agoniste de la LHRH), soit au mieux chirurgical avec exérèse complète des lésions.

Endoscopie et histologie

La cystoscopie, à réaliser de préférence en période menstruelle pour augmenter la sensibilité, reste indispensable au diagnostic en montrant des lésions prédominant au dôme et au trigone, bleu-violet, entourées d'œdème. Les biopsies de ces lésions confirment le diagnostic en montrant la présence de plusieurs nodules disséminés dans toute la paroi vésicale (chorion et muscle détrusor). Le plus souvent ces nodules sont composés de tubes endométriaux cernés de chorion cytogène.



On rapproche de ces lésions d'endométriose typiques l'endocervicose et l'endosalpingiose où le chorion cytogène est absent et pour lesquelles il n'y a pas de contexte d'endométriose. Ces lésions sont regroupées sous le terme de mullérianose [27].

Traitement

Deux possibilités thérapeutiques sont envisageables. D'une part, le traitement médical (agoniste de la *luteinizing hormone-releasing hormone* [LH-RH]), qui est proposé aux femmes peu symptomatiques, proches de la ménopause (qui permet parfois une régression spontanée des lésions) ou avec un désir de grossesse, mais qui est peu satisfaisant, en raison de ses complications et du risque de récidive estimé à plus de 50 % [26, 28]. Ainsi, l'exérèse chirurgicale la plus complète possible des lésions (cystectomie partielle ou totale avec néovessie), pouvant être réalisée par cœlioscopie [29], semble être le traitement le plus à même de guérir les symptômes et d'éviter les récidives [28]. La résection endoscopique n'est pas recommandée parce qu'elle ne permet pas d'exérèse complète et est à risque de perforation [28, 30, 31].

■ Malakoplakie

Étiopathogénie

La malakoplakie est une maladie inflammatoire granulomateuse ubiquitaire qui touche dans 50 % à 70 % des cas l'appareil urinaire et peut atteindre l'appareil digestif, le rétropéritoine et plus rarement la peau, les poumons et les os [32, 33]. Il s'agit d'une maladie touchant principalement les patients immunodéprimés (transplantés, atteints d'un cancer, d'une hémopathie ou du syndrome de l'immunodéficience acquise [sida]). Elle touche l'adulte, avec un ratio de quatre femmes pour un homme. La malakoplakie correspond à une accumulation de macrophages (cellules de von Hansemann). Ceux-ci présentent un déficit acquis de la phagocytose lysosomiale qui diminue leur capacité à digérer les bactéries, qui sont alors stockées dans les lysosomes sous forme de débris formant des petits corps se surchargeant en fer et en calcium (corps de Michaelis-Gutman). Le germe mis en cause est *Escherichia coli,* plus souvent que *Proteus mirabilis* et *Klebsiella oxytoca* [34].

Clinique

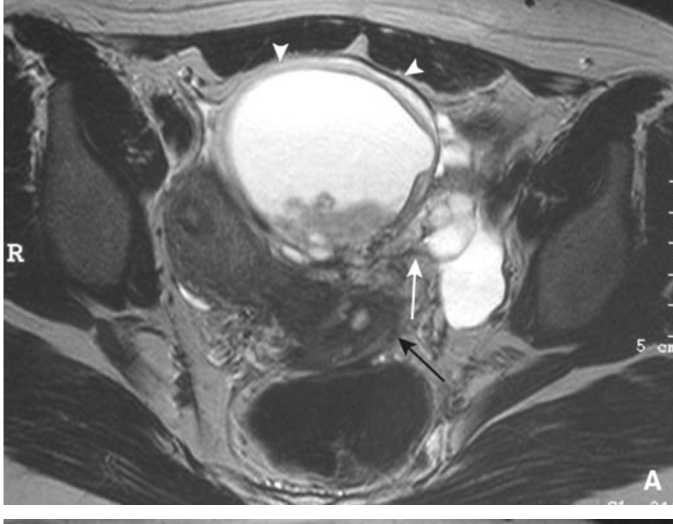
Elle se manifeste par une hématurie, des symptômes irritatifs (urgenturie, impériosités, dysurie), des brûlures mictionnelles, et plus rarement en cas d'atteinte du haut appareil par des douleurs lombaires ou des symptômes d'insuffisance rénale liée à une obstruction urétérale.

Examens complémentaires

L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) retrouve une hématurie associée à une protéinurie. L'imagerie (échographie) permet parfois de mettre en évidence une masse vésicale pseudotumorale et de dépister les atteintes rénales.

Endoscopie et histologie

La cystoscopie retrouve des plaques jaune-marron, multiples et ombiliquées et des nodules coalescents pseudotumoraux. L'histologie fait le diagnostic en retrouvant un granulome inflammatoire richement macrophagique dans le chorion, pouvant se propager dans le muscle détrusor et dans toute la paroi. On identifie ces macrophages comme des cellules de von Hansemann contenant les corps sidérocalcaires de Michaelis-Gutman (colorations acide périodique Schiff, de Perls et de von Kossa positives) [33] (Fig. 6).



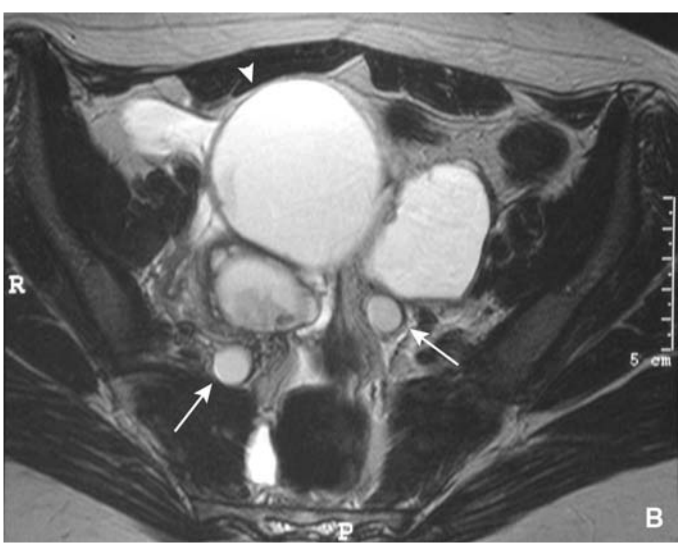




Figure 5. Endométriose vésicale et urétérale bilatérale chez une jeune femme.
A. Coupe axiale en séquence T2 montrant une lésion d'endométriose de l'uretère pelvien et de son trajet intravésical (flèche blanche) associée à une lésion du cul-de-sac de Douglas (flèche noire). Il existe également un endométriome de l'ovaire gauche (tête de flèche).
B. Une coupe axiale T2 met en évidence une dilatation bilatérale des uretères (flèches) liée à une atteinte par l'endométriose des uretères pelviens et de la vessie. Il existe aussi de l'endométriose au niveau des deux ovaires (tête de flèche).
C. Uro-imagerie par résonance magnétique : hydronéphrose bilatérale avec rétrécissement distal des uretères au niveau vésical (flèches).

Traitement

Le traitement consiste en la prise en charge de l'immunodépression associée à une désinfection des urines, avec une grande efficacité des fluoroquinolones et du Bactrim®. L'adjonction de cholinergiques (bétanéchol 30 à 100 mg/j en trois prises, etc.), qui augmenteraient le taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) impliqué dans la phagocytose lysosomiale, peut aider au contrôle de la maladie [33]. Les atteintes rénales ou testiculaires sont traitées par chirurgie d'exérèse tout comme les atteintes vésicales sévères ou résistantes au traitement médical [33, 35].

> “ *Point fort*
>
> **Malakoplakie**
> Maladie inflammatoire granulomateuse touchant l'adulte immunodéprimé, elle se manifeste sous forme de symptômes irritatifs. La cystoscopie retrouve des plaques jaune-marron et l'histologie met en évidence les deux entités spécifiques de la maladie : les cellules de von Hansemann qui contiennent les corps de Michaelis-Gutman. La guérison passe par la prise en charge de l'immunodépression et des antibiotiques actifs sur *Escherichia coli*, principal germe impliqué.

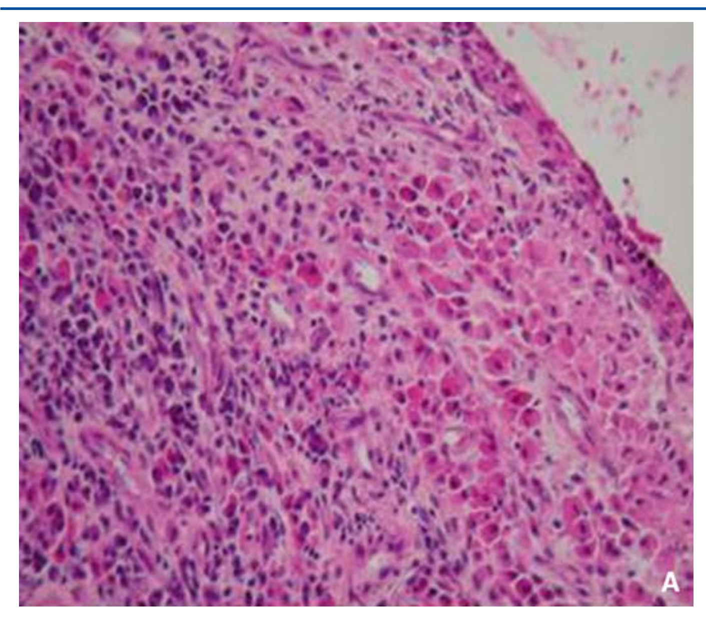
■ Amylose vésicale

Étiopathogénie

L'amylose est une maladie de surcharge, définie par l'accumulation dans les tissus d'une glycoprotéine amyloïde. On distingue deux types d'amylose vésicale : l'amylose primitive localisée et l'amylose vésicale associée à une maladie amyloïde généralisée réactionnelle ou héréditaire [36-40].

Amylose vésicale primitive

Il s'agit d'une maladie rare dont l'étiologie demeure mal élucidée. Certains auteurs évoquent des antécédents d'infections urinaires récidivantes ou persistantes. En effet, la présence d'une inflammation chronique pourrait favoriser l'émergence d'un clone de plasmocytes caractérisé par la sécrétion d'une protéine



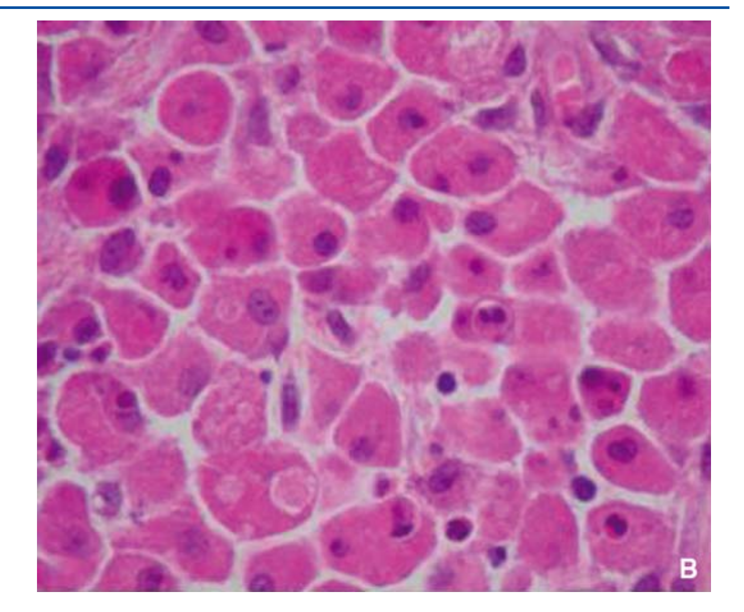


Figure 6. Malakoplakie.
A. Granulome macrophagique dense du chorion.
B. Détail des cellules macrophagiques de von Hansemann contenant des corps de Michaelis-Gutman.

amyloïde [41, 42]. Elle se caractérise par des dépôts extracellulaires glycoprotéiques composés d'une glycoprotéine P et d'une fraction protéique AL dérivée des chaînes légères lambda ou kappa [36-40]. Elle touche autant l'homme que la femme, d'environ 50 ans, et se manifeste le plus souvent par une hématurie macroscopique, parfois par une hématurie microscopique ou des symptômes irritatifs [41, 42].

Les examens radiologiques peuvent montrer une lacune vésicale ou une simple irrégularité de la paroi, parfois une urétérohydronéphrose unilatérale. La topographie des lésions vésicales révélées par l'endoscopie est variable, fréquemment multiple mais rarement plurifocale. Il s'agit de lésions polypoïdes jaunâtres, à larges bases serties d'œdème, souvent difficiles à différencier de lésions carcinomateuses. Elles se situent au dôme, sur le trigone ou les parois latéropostérieures.

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse histologique qui montre des dépôts extracellulaires éosinophiles dans la sous-muqueuse, la musculeuse et les parois vasculaires, spécifiquement colorés par le rouge Congo (Fig. 7). L'immunohistochimie permet de définir le type de protéine impliqué (AL ou AA). Pour parler d'amylose primitive localisée pseudotumorale, il convient d'éliminer toute atteinte systémique associée.

Plusieurs attitudes thérapeutiques ont été proposées. Pour des petites lésions, l'électrocoagulation ou la destruction laser semble appropriée. En cas de lésions plus importantes, on peut être amené à effectuer une résection transurétrale, une cystectomie partielle, voire totale. Les instillations endovésicales de DMSO ou la colchicine per os n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Son évolution est marquée par un risque élevé de récidive locale, sans évidence de transformation maligne [40]. Par conséquent, elle nécessite une surveillance cystoscopique régulière [43].

Amylose vésicale secondaire

Elle se caractérise par la présence d'une protéine amyloïde de type AA et rentre dans le cadre soit d'amylose héréditaire, soit d'amylose systémique réactionnelle à une maladie inflammatoire chronique (spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin type maladie de Crohn, Gougerot-Sjögren). Elle se différencie de la forme primitive par des hématuries plus abondantes, parfois cataclysmiques, et par un plus grand nombre d'atteintes des orifices urétéraux et de complications sur le haut appareil [44].

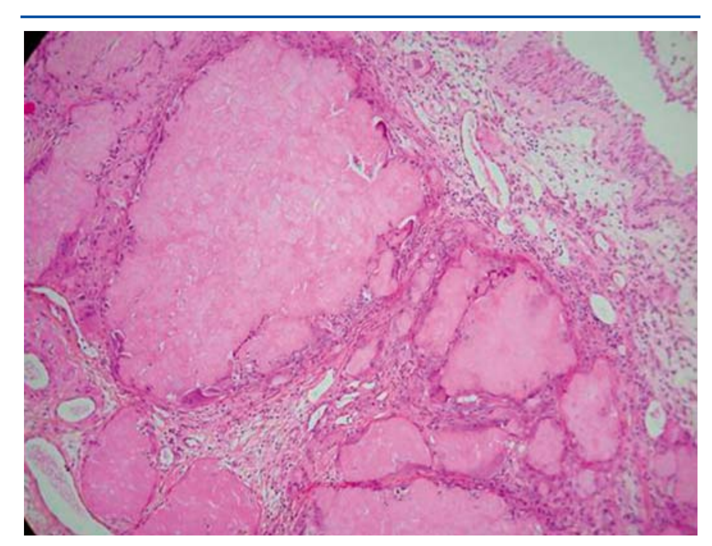


Figure 7. Amylose. Dépôts de substance amyloïde dans le chorion vésical (amylose AL pseudotumorale).

■ Cystite chronique à l'Endoxan®

Surtout décrite dans sa forme aiguë, dans le cadre des hématuries macroscopiques abondantes qu'elle peut déclencher, la cystite à l'Endoxan® (cyclophosphamide) existe aussi sous une forme chronique. Elle est la conséquence directe d'un traitement prolongé par cyclophosphamide per os [45-49]. La plupart des cas surviennent au bout d'au moins 1 an de traitement [50], mais certaines formes ont été décrites plus précocement (16 semaines) [51].

Le cyclophosphamide est hydroxylé dans le foie et transformé en métabolites actifs et en acroléine, métabolite cytotoxique. Les lésions de cystite sont dues à l'accumulation de ce métabolite dans la vessie [52].

Tableau 1.
Étiologie et agent causal des cystopathies chroniques.

	Épidémiologie et terrain	Étiologie	Clinique	Examens complémentaires et endoscopie	Histologie	Traitement et évolution
Cystite à éosinophiles	Rare	Immunoallergie	Cystite hématurique, dysurie, douleur	Hyperéosinophilie Lésions érythémateuses et ulcérées	Infiltration éosinophile et œdème	Suppression allergène++ Anti-inflammatoires Chirurgie en dernier recours Récidive++
Cystite incrustante	Déficit immunitaire Geste urologique préalable	*Corynebacterium urealyticum*	Douleur, dysurie, mucus et débris calcaires	ECBU sur milieu sélectif TDM : calcifications Cystoscopie : ulcérations et calcifications	Trois zones : - superficielle : nécrose - transitionnelle : colonies bactériennes et thrombose - profonde : normale	Antibiothérapie : glycopeptides++ + Acidification des urines + Résection des plaques
Cystite kystique et glandulaire	Associée à la lipomatose pelvienne	Irritation chronique de la muqueuse vésicale	Asymptomatique Si floride : hématurie ou symptômes irritatifs	Cystoscopie : perles translucides ou kystes Cystoscopie : bulles œdématiées pseudotumorales sur trigone	Cavitation centrale des îlots de von Brunn Métaplasie glandulaire ± intestinale	Suppression facteur irritatif ± RTUV ou traitement chirurgical Précancéreuse ?
Cystite polypoïde	-	Cathétérisme à demeure Inflammations digestives	Symptômes irritatifs Pneumaturie Fécalurie	TDM Cystoscopie : lésions polypoïdes translucides	Expansions papillaires muqueuses et inflammation du chorion	Traitement de l'agent causal
Endométriose vésicale	Femme en période d'activité génitale	Métaplasie ? Reflux utérotubaire ?	Douleur, dysurie, hématurie cycliques	IRM : isoT2, hyperT1 Cystoscopie : nodules bleutés, œdème	Kystes bordés d'épithélium müllérien	Hormonothérapie ou chirurgie d'exérèse Récidives+++
Malakoplakie	Immunodépression	Déficit acquis de la phagocytose lysosomiale *Escherichia coli*	Hématurie Symptômes irritatifs	Échographie/TDM : masse pseudotumorale Cystoscopie : plaques marron et nodules	Cellules de von Hansemann et corps de Michaelis-Gutman	Traitement immunodépression Désinfection urines : fluoroquinolones++
Amylose vésicale primitive secondaire	Infections urinaires chroniques Maladies de système Héréditaire	Accumulation glycoprotéine amyloïde	Hématurie	TDM : éliminer amylose systémique Cystoscopie : lésions multiples polypoïdes jaunâtres	Dépôts extracellulaires rouge Congo+	Électrocoagulation Laser Chirurgie Récidives++
Cystite chronique à l'Endoxan®	Cyclophosphamide per os au long cours	Toxicité	Hématurie	Cystoscopie : ulcérations/nécroses diffuses	Nécrose	Instillation $AgNO_3$ Vasopressine Embolisation Chirurgie

ECBU : examen cytobactériologique des urines ; TDM : tomodensitométrie ; RTUV : résection trans-urétrale de la vessie ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Les symptômes douloureux sont en général masqués par une hématurie macroscopique parfois cataclysmique.

> **Point fort**
>
> **Amylose**
> Maladie de surcharge primitive ou secondaire, elle se caractérise par des dépôts de protéines AA ou Al qui sont responsables d'hématurie ou de signes irritatifs. Le diagnostic est histologique avec mise en évidence des dépôts glycoprotéinés par la coloration au rouge Congo. Le traitement est celui de la cause s'il y en a une, associé le plus souvent à un geste de résection chirurgicale. La surveillance doit être prolongée car les récidives sont fréquentes.

La cystoscopie, lorsqu'elle est pratiquée, montre des ulcérations hémorragiques et des nécroses diffuses de la muqueuse vésicale, confirmées par l'histologie.

Différents traitements ont été proposés : instillations endovésicales de nitrate d'argent, de formol, oxygénothérapie hyperbare, vasopressine intraveineuse ou embolisation artérielle, mais le recours à une chirurgie d'hémostase est souvent nécessaire [45-49]. Un soin tout particulier doit être apporté à la prévention de ces complications urinaires en assurant une hydratation quotidienne efficace (3-4 l) ainsi qu'une perfusion d'Uromitexan® (mesna), qui encadre la perfusion d'Endoxan® et dont la dose est à adapter à celle du cyclophosphamide.

Conclusion

Les cystopathies chroniques sont pour la plupart des maladies chroniques sous-diagnostiquées, d'origine inflammatoire ou infectieuse. Leur diagnostic passe en premier lieu par un interrogatoire minutieux à la recherche de facteurs déclenchants : sondage vésical, terrain immunoallergique, infections itératives. La multiplication des examens d'imagerie n'est pas utile en raison de leur faible sensibilité et la cystoscopie doit être rapidement réalisée pour avancer dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique qui doit être adaptée à chaque étiologie et agent causal (Tableau 1). Il est important par ailleurs de garder à l'esprit et d'éliminer les diagnostics différentiels de ces cystites chroniques que sont les néoplasies, les cystites radique et interstitielle qui font l'objet de chapitres à part.

Références

[1] Chaffange P, Valignat C, Ruffion A, Archimbaud JP. Cystite a éosinophiles pseudo-tumorale d'évolution suraiguë. À propos d'un cas. *Prog Urol* 1999;**9**:1113-6.

[2] Sterrett S, Morton J, Perry D, Donovan J. Eosinophilic cystitis: successful long-term treatment with montelukast sodium. *Urology* 2006;**67** (423 e19–423 e21).

[3] Teegavarapu PS, Sahai A, Chandra A, Dasgupta P, Khan MS. Eosinophilic cystitis and its management. *Int J Clin Pract* 2005;**59**:356-60.

[4] Itano NM, Malek RS. Eosinophilic cystitis in adults. *J Urol* 2001;**165**:805-7.

[5] van den Ouden D. Diagnosis and management of eosinophilic cystitis: a pooled analysis of 135 cases. *Eur Urol* 2000;**37**:386-94.

[6] Meria P, Desgrippes A, Arfi C, Le Duc A. Encrusted cystitis and pyelitis. *J Urol* 1998;**160**:3-9.

[7] El Sayegh H, Elouardani M, Iken A, Nouini Y, Lachkar A, Benslimane L, et al. Cystite incrustante à *Corynebacterium urealyticum*. *Rev Med Interne* 2008;**29**:328-30.

[8] Lefi M, Touffahi M, Moussa A, Fredj N, Saidi R, Saad H. Cystites incrustantes. *Prog Urol* 2005;**15**:1138-40.

[9] Penta M, Fioriti D, Chinazzi A, Pietropaolo V, Conte MP, Schippa S, et al. Encrusted cystitis in an immunocompromised patient: possible coinfection by *Corynebacterium urealyticum* and *E. coli*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;**19**:241-4.

[10] Lee R, Clement MR, Carr MC, Canning DA, Brayman KL. Successful treatment of encrusted cystitis and pyelitis with preservation of renal graft. *Transplantation* 2004;**78**:302-3.

[11] Meria P, Jungers P. Pyélite incrustante : un diagnostic précoce facilite la prise en charge conservatrice. *Presse Med* 2008;**37**:85-7.

[12] Khallouk A, Wallerand H, Kleinclauss F, Bittard H, Bernardini S. Cystite incrustante à *Corynebacterium urealyticum* : traitement conservateur. *Prog Urol* 2006;**16**:496-8.

[13] Sauty L, Ravery V, Toublanc M, Boccon-Gibod L. La cystite glandulaire floride : étude de trois cas et revue de la littérature. *Prog Urol* 1998;**8**:561-4.

[14] Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology* 2008;**71**:915-8.

[15] Ghezala W, Saidi R, Lefi M, Saad H. La cystite glandulaire floride. *Prog Urol* 2005;**15**:1141-4.

[16] Kaya C, Akpinar IN, Aker F, Turkeri LN. Large cystitis glandularis: a very rare cause of severe obstructive urinary symptoms in an adult. *Int Urol Nephrol* 2007;**39**:441-4.

[17] Heyns CF, De Kock ML, Kirsten PH, van Velden DJ. Pelvic lipomatosis associated with cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1991;**145**:364-6.

[18] Touffahi M, Fredj N, Lefi M, Hafsa C, Hallara W, Moussa A, et al. La cystite glandulaire pseudotumorale. *Prog Urol* 2007;**17**:968-72.

[19] Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: a mimic of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;**20**:1462-8.

[20] Holder P, Plail R, Walker MM, Witherow RO. Cystitis glandularis--reversal with intravesical steroid therapy. *Br J Urol* 1990;**65**:547-8.

[21] Lane Z, Epstein JI. Polypoid/papillary cystitis: a series of 41 cases misdiagnosed as papillary urothelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2008;**32**:758-64.

[22] Mazerolles C. Lésions urothéliales pseudonéoplasiques et prénéoplasiques de la vessie. *Prog Urol* 2003;**13**:1227-31.

[23] Young RH. Papillary and polypoid cystitis. A report of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1988;**12**:542-6.

[24] Acker O, Robert Y, Carpentier F, Vinatier D, Cosson M. Endométriose vésicale ou urétérale, symptomatique : à propos de 8 cas et revue de la littérature. *Ann Chir* 2003;**128**:34-9.

[25] Balleyguier C, Roupret M, Nguyen T, Kinkel K, Hélénon O, Chapron C. Ureteral endometriosis: the role of magnetic resonance imaging. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;**11**:530-6.

[26] Pastor-Navarro H, Gimenez-Bachs JM, Donate-Moreno MJ, Pastor-Guzman JM, Ruiz-Mondejar R, Atienzar-Tobarra M, et al. Update on the diagnosis and treatment of bladder endometriosis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;**18**:949-54.

[27] Gustilo-Ashby AM, Paraiso MF. Treatment of urinary tract endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;**13**:559-65.

[28] Antonelli A, Simeone C, Zani D, Sacconi T, Minini G, Canossi E, et al. Clinical aspects and surgical treatment of urinary tract endometriosis: our experience with 31 cases. *Eur Urol* 2006;**49**:1093-8.

[29] Granese R, Candiani M, Perino A, Venezia R, Cucinella G. Bladder endometriosis: laparoscopic treatment and follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;**140**:114-7.

[30] Vercellini P, Meschia M, De Giorgi O, Panazza S, Cortesi I, Crosignani PG. Bladder detrusor endometriosis: clinical and pathogenetic implications. *J Urol* 1996;**155**:84-6.

[31] Westney OL, Amundsen CL, McGuire EJ. Bladder endometriosis: conservative management. *J Urol* 2000;**163**:1814-7.

[32] Ben Amna M, Hajri M, Oumaya C, Anis J, Bacha K, Ben Hassine L, et al. La malakoplakie génito-urinaire. À propos de dix cas et revue de la littérature. *Ann Urol (Paris)* 2002;**36**:388-91.

[33] Long Jr. JP, Althausen AF. Malacoplakia: a 25-year experience with a review of the literature. *J Urol* 1989;**141**:1328-31.

[34] Dohle GR, Zwartendijk J, Van Krieken JH. Urogenital malacoplakia treated with fluoroquinolones. *J Urol* 1993;**150**:1518-20.

[35] Dieckmann KP, Henke RP, Zimmer-Krolzig G. Malacoplakia of the epididymis. Report of a case and review of the literature. *Urol Int* 1995; **55**:222-5.

[36] Akram CM, Al-Marhoon MS, Mathew J, Grant CS, Rao TV. Primary localized AA type amyloidosis of urinary bladder: case report of rare cause of episodic painless hematuria. *Urology* 2006;**68** (1343 e15–7).

[37] Caldamone AA, Elbadawi A, Moshtagi A, Frank IN. Primary localized amyloidosis of urinary bladder. *Urology* 1980;**15**:174-80.

[38] Mark IR, Goodlad J, Lloyd-Davies RW. Localized amyloidosis of the genito-urinary tract. *J R Soc Med* 1995;**88**:320-4.

[39] Merrimen JL, Alkhudair WK, Gupta R. Localized amyloidosis of the urinary tract: case series of nine patients. *Urology* 2006;**67**:904-9.

[40] Tirzaman O, Wahner-Roedler DL, Malek RS, Sebo TJ, Li CY, Kyle RA. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder: a case series of 31 patients. *Mayo Clin Proc* 2000;**75**:1264-8.

[41] Duffau P, Imbert Y, De Faucal P, Fleury D, Arlet P, Camou F, et al. Amylose primitive localisée à l'appareil urinaire. À propos de cinq cas. *Rev Med Interne* 2005;**26**:288-93.

[42] Tanière P, Cuzin B, Neyra M, Bobillon JC, Berger F, Bouvier R. Amylose pseudo-tumorale de la vessie. A propos d'une observation. *Prog Urol* 1998;**8**:565-8.

[43] Chamatan A, Peters C, Ngendahayo P, Maquet JH. L'amyloïdose primaire isolée de la vessie : une nouvelle observation et l'essentiel sur l'amyloïdose des voies urinaires excrétrices. *Prog Urol* 2004;**14**: 218-20.

[44] Saussine C, Delepaul B, Jeffredo Y, Caro-Sampara F, Rigolo JC, Bollack C. L'amylose vésicale secondaire : un cas de cystectomie de sauvetage pour hématurie massive. *Prog Urol* 1991;**1**:1051-5.

[45] Dang K, Lamb K, Cohen M, Bielefeldt K, Gebhart GF. Cyclophosphamide-induced bladder inflammation sensitizes and enhances P2X receptor function in rat bladder sensory neurons. *J Neurophysiol* 2008;**99**:49.

[46] Dattilio A, Vizzard MA. Up-regulation of protease activated receptors in bladder after cyclophosphamide induced cystitis and colocalization with capsaicin receptor (VR1) in bladder nerve fibers. *J Urol* 2005;**173**: 635-9.

[47] Hu RQ, Mehter H, Nadasdy T, Satoskar A, Spetie DN, Rovin BH, et al. Severe hemorrhagic cystitis associated with prolonged oral cyclophosphamide therapy: case report and literature review. *Rheumatol Int* 2008;**28**:1161-4.

[48] Linares-Fernandez BE, Alfieri AB. Cyclophosphamide induced cystitis: role of nitric oxide synthase, cyclooxygenase-1 and 2, and NK(1) receptors. *J Urol* 2007;**177**:1531-6.

[49] Starkman JS, Martinez-Ferrer M, Iturregui JM, Uwamariya C, Dmochowski RR, Bhowmick NA. Nicotinic signaling ameliorates acute bladder inflammation induced by protamine sulfate or cyclophosphamide. *J Urol* 2008;**179**:2440-6.

[50] Bletry O, Kahn JE, Somogyi A. *Immunopathologie : réaction inflammatoire*. Paris: Masson; 2005.

[51] Talesnik E, Lagomarsino E, Gayan A, Gonzalez S. Chronic hemorrhagic cystitis induced by cyclophosphamide in dermatomyositis refractory to corticosteroid treatment. *Rev Chil Pediatr* 1991;**62**:121-4.

[52] Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;**124**:477-84.

Pour en savoir plus

Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Infections of the urinary tract. In: *Campbell-Walsh Urology*. Paris: Elsevier; 2006.

Traité EMC. Radiodiagnostic-Urologie-Gynécologie. Olivier Hélénon et al. www.em-consulte.com/.

Godeau P, Herson S, Piette JC. *Traité de médecine*. Paris: Flammarion; 2004.

Site de l'Association française d'urologie: www.urofrance.org/.

S.-J. Drouin.
Service d'urologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.
Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France.

A. Vieillefond.
Service d'anatomopathologie, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
Faculté de médecine René Descartes, Université Paris V, 12, rue de l'École-de-Médecine Paris, France.

E. Chartier-Kastler.
M. Rouprêt (morgan.roupret@psl.aphp.fr).
Service d'urologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.
Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Drouin S.-J., Vieillefond A., Chartier-Kastler E., Rouprêt M. Cystopathies chroniques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-220-A-40, 2010.



Épidémiologie, diagnostic et traitement des cystites aiguës isolées ou récidivantes de l'adulte

F. Bruyère, J.-P. Boiteux

La cystite aiguë est une affection fréquente de la femme et reste mal définie et exceptionnelle chez l'homme. Les causes sont multiples associant des propriétés des germes à se fixer à l'urothélium mais aussi à l'hôte à favoriser les colonisations. La symptomatologie clinique est habituellement non trompeuse avec brûlures mictionnelles et pollakiurie, une hématurie pouvant être présente sans que ce soit un signe de gravité. Les formes aiguës simples répondent à des traitements antibiotiques courts, sans qu'il soit nécessaire de réaliser d'examen complémentaire. Les formes compliquées nécessitent des investigations biologiques et radiologiques et les traitements antibiotiques sont plus volontiers de 5 à 7 jours. Les formes récidivantes nécessitent des examens complémentaires. Quant au traitement des cystites récidivantes, il associe le plus souvent des mesures hygiénodiététiques avec au préalable la réalisation d'un calendrier mictionnel, à des traitements antibiotiques.

Mots clés : Cystites aiguës ; Cystites récidivantes ; Épidémiologie des cystites

Plan

Introduction

Les infections urinaires sont un motif très fréquent de consultation et de prescriptions médicales en pratique de ville et en pratique hospitalière. La voie urinaire représente le deuxième site d'infection bactérienne communautaire après l'arbre respiratoire [1, 2]. Le terme d'infections urinaires regroupe un ensemble d'infections très hétérogènes. Ces situations aux contextes différents entraînent des traitements spécifiques. Des recommandations récentes sur la prise en charge des infections urinaires basses de l'adulte ont été publiées par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et produits de santé (Afssaps) [3] et le Comité d'infectiologie de l'Association française d'urologie (CIAFU) [4]. Nous rapportons les arguments et conclusions des prises en charge des infections urinaires basses non compliquées ou compliquées de l'adulte.

Définition

Il existe des différences significatives entre les termes anglais et français qui rendent difficile l'interprétation de la littérature. Nous rapportons ici les définitions les plus usitées et qui semblent être à peu près consensuelles en 2010.

- Infections urinaires simples : ce sont des infections urinaires survenant chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque de complications ; globalement, elles ne concernent que les femmes sans terrain particulier et sans comorbidité. Les infections urinaires simples comprennent les cystites aiguës simples et les pyélonéphrites aiguës simples.
- Infections urinaires compliquées : elles concernent des sujets chez lesquels une infection urinaire est porteuse d'un risque de complications :
  - sexe masculin ;
  - personnes âgées ou enfants ;
  - infection nosocomiale ou hospitalisation récente ;
  - grossesse ;
  - sonde urinaire à demeure ;
  - intervention récente sur l'appareil urinaire ;
  - anomalie des voies urinaires : fonctionnelle ou anatomique ;
  - traitement antimicrobien récent ;
  - consultation à plus de 7 jours du début des symptômes ;
  - diabète sucré ;
  - immunodéficience de tous types.
- Cystites récidivantes : il existe une disparité entre la définition de l'Afssaps et la définition européenne plus large qui

considère qu'une cystite est récidivante s'il y a eu au moins trois épisodes en 12 mois, deux dans le semestre précédent ou un dans le trimestre.

- Colonisation bactérienne : il s'agit de la découverte d'une bactériurie souvent associée à une leucocyturie sans qu'il n'existe de signe clinique en rapport avec cette présence de germes.

■ Physiopathologie

La majeure partie des pathogènes responsables d'infections urinaires sont d'origine endogène colonisant la voie génito-urinaire par voie ascendante. La base du mécanisme de l'infection urinaire est la fixation des germes sur les cellules urothéliales ; cette fixation est fonction des germes dont on décline les facteurs de virulence et des cellules urothéliales que l'on étudie dans les facteurs liés à l'hôte.

Germes

Les propriétés bactériennes permettant de lutter contre le système de défense de l'hôte sont appelées « facteurs de virulence ».

Adhésines

Les adhésines sont des structures qui permettent aux germes d'adhérer aux cellules urothéliales ; 86 % des souches responsables de cystite exprimeraient les adhésines contre 9 % des souches de bactériuries asymptomatiques [5].

Les adhésines des *Escherichia coli* (*E. coli*) sont des structures filamenteuses de surface appelées « pili » ou « fimbriae ». Ces pili sont constitués de sous-unités primaires polymérisées en hélices : la piline.

Les deux groupes majeurs de fimbriae sont distingués par leur aptitude à entraîner l'agglutination de certains érythrocytes en fonction de la présence ou de l'absence de mannose.

Les fimbriae de type 1 sont mannose-sensibles ; ils sont très répandus et génétiquement très stables, en cause principalement dans les cystites [6, 7]. Les fimbriae de type 1 ont une adhésine (FimH) à leur extrémité qui se fixe sur les résidus mannose de plusieurs protéines urothéliales dont l'uroplakine 1a. Les *E. coli* dépourvus du gène ad hoc ne sont pas uropathogènes [8].

Les adhésines mannose-résistantes sont classées en deux groupes : celles reconnaissant les antigènes du groupe sanguin P : les fimbriae P ; et les autres dénommées adhésines NR non P [9].

Les fimbriae P constitueraient le facteur de virulence majeur des infections à *E. coli* [9] principalement rénales. Elles se lient par leurs adhésines PapG type I, II ou III à un récepteur digalactose compris dans les lipides de surface des cellules urothéliales. Les trois classes de protéines d'extrémité se lieraient à des récepteurs digalactose de structure spatiale différente déterminant le site de l'infection *d'E. coli*.

La protéine de classe I ne serait pas uropathogène chez l'homme, celle de classe III déclencherait une cystite [10]. Une protéine terminale de classe II permettrait à *E. coli* de remonter dans l'uretère et d'entraîner une pyélonéphrite aiguë [10]. La proportion de souches exprimant les fimbriae P varie avec la gravité de l'infection : 67 % pour la pyélonéphrite, 25 % dans les cystites de la femme adulte, 20 % pour les bactériuries asymptomatiques et 10 % pour les souches fécales de porteurs sains [9].

La proportion de souches porteuses de fimbriae P est probablement plus importante sur le site infecté, où elles sont adhérentes aux cellules, que dans les urines où les souches restent libres [7].

Les souches porteuses de fimbriae P dans les infections urinaires auraient une capacité à persister plus longtemps dans le côlon des patients prédisposés mais surtout seraient d'une plus grande virulence [11]. Les fimbriae P entraînent une réaction inflammatoire locale plus intense [12] et contribuent à l'infection rénale extensive et pourraient être impliquées dans l'induction d'une réponse immunitaire de l'hôte.

Les adhésines MR non P sembleraient associées aux souches responsables d'infections urinaires nosocomiales et pourraient donc jouer un rôle dans l'infection du bas appareil [9].

Biofilm

Les biofilms sont des couches denses dans lesquelles les bactéries sont protégées. Ce biofilm peut se développer sur des surfaces vivantes ou artificielles et protège les bactéries des actions anti bactériennes du milieu environnant.

Il existe un mode de communication interbactérien appelé *quorum sensing* lié à la production de phéromone diffusible.

Mécanismes d'acquisition du fer

Il s'agit d'un autre facteur de virulence. Le fer est indispensable au développement des bactéries. Les sidérophores sont des systèmes de chélation du fer. L'aérobactine est l'un des systèmes les plus efficaces [7]. Les hémolysines sont des protéines capables de lyser les érythrocytes. Elles libèrent le fer mais ont aussi une action cytotoxique et stimulent ainsi la réponse inflammatoire [7]. La production d'hémolysine s'accompagnerait d'une pathogénicité accrue et presque constamment d'une hémagglutination et de la production de fimbriae P.

Les souches responsables de cystites seraient plus fréquemment productrices d'hémolysine que les souches de bactériurie asymptomatique ou que les souches fécales, mais moins souvent que les souches responsables de pyélonéphrites [7, 9].

Facteurs antigéniques

L'antigène O est un constituant de la membrane polysaccharidique externe des bactéries à Gram négatif. Ces sérotypes responsables d'infections urinaires sont moins souvent ceux retrouvés dans la flore fécale. La colonisation vaginale par ces souches exposerait davantage à l'infection urinaire [7].

Certaines bactéries élaborent une enveloppe de polysaccharide à site capsulaire appelé antigène K qui les protège contre la phagocytose et l'attaque du complément [9]. La quantité d'antigènes K déterminerait le degré de virulence d'une souche [9], l'antigène capsulaire K 1 est le plus commun de *E. coli* mais son rôle serait mineur dans les cystites et plus important dans les pyélonéphrites [9].

Facteurs liés à l'hôte

Milieu

Le facteur principal majorant le risque d'infection urinaire est l'obstruction ou la stagnation de l'urine qui en résulte. Néanmoins, que ce soit dans les cystites aiguës ou récidivantes, l'arbre urinaire est le plus souvent normal.

Le taux d'estrogènes module l'abondance de la flore commensale du vagin ; cette flore favorise la production d'acide lactique et maintient un pH acide inhibant la croissance des germes uropathogènes [13]. Après la ménopause, le pH s'élève, les lactobacilles disparaissent et le vagin est colonisé par des entérobactéries [13]. Le traitement local par des estrogènes rétablit alors un pH vaginal acide et permet une recolonisation par le lactobacille, permettant ainsi la diminution du risque d'infections urinaires [13].

La colonisation du périnée et du vagin précède celle de l'urètre. Les récepteurs urothéliaux digalactose sont présents dans tout l'arbre urinaire sauf au niveau du glomérule et de l'anse de Henle [14].

Les cellules urothéliales prélevées en milieu de cycle pourraient avoir une réceptivité accrue [7] expliquant en partie le pic de fréquence des infections urinaires observé entre le 8e et le 15e jour du cycle.

La contraception par un produit spermicide augmente la colonisation vaginale par *E. coli* [13] ; ce facteur favorisant doit être systématiquement recherché dans les infections récidivantes.

Une toilette inadaptée ou la direction de l'essuyage ne semblent pas être des facteurs de risque prouvés mais sont classiquement admis comme l'utilisation des déodorants, des douches vaginales, de sous-vêtements serrés.

Quant à l'effet protecteur de la miction postcoïtale, cela n'a pas été confirmé [15].

Facteurs génétiques

In vitro, les germes responsables d'épisodes récidivants n'adhèrent pas mieux aux cellules vaginales de sujets témoins que les *E. coli* standards [7]. Les cellules vaginales des patientes sujettes aux récidives ont une capacité d'adhérence plus grande vis-à-vis d'*E. coli* que les cellules de sujets contrôles [16]. Les femmes qui présentent des cystites à répétition ont fréquemment des antécédents maternels de la même pathologie [17].

D'autres éléments plaident en faveur de l'origine génétique de la réceptivité accrue. C'est le cas du phénotype non sécréteur (n'exprimant pas les antigènes de groupes sanguins dans les sécrétions corporelles) ; en effet, les femmes des groupes Lewis $Le^{a- b-}$ $Le^{a+ b-}$ ont une plus grande fréquence d'infection récidivante que celle des phénotypes $Le^{a- b+}$ [14].

■ Épidémiologie

Les infections symptomatiques surviennent plus fréquemment chez la femme que chez l'homme. Selon des données épidémiologiques, environ 50 % des femmes font au moins un épisode de cystite au cours de leur existence [18]. Le risque de cystite augmente avec l'activité sexuelle [17]. Les femmes célibataires avec une activité sexuelle réduite ont moins de risque de cystite [18, 19].

Le risque de cystite aiguë dans les 48 heures qui suivent un acte sexuel est multiplié par 60 [20, 21]. Ce risque augmente aussi avec l'âge [22, 23].

En revanche, il n'existe pas ou peu de données récentes sur l'incidence des cystites en France. On sait que cette fréquence augmente avec l'âge avec deux pics, l'un au début de l'activité sexuelle et l'autre en période postménopausique. Il existe différents facteurs favorisant la survenue des infections urinaires.

> “ *Point fort*
>
> **Facteurs favorisant la survenue des infections urinaires**
>
> • Sexe féminin
> • Grossesse
> • Activité sexuelle
> • Utilisation de spermicides
> • Troubles du comportement mictionnel (mictions rares, retenues, incomplètes)
> • Diabète déséquilibré et/ou compliqué (neuropathie vésicale)
> • Anomalie organique ou fonctionnelle du tractus urinaire

La prévalence de la colonisation urinaire varie en fonction du sexe, de l'âge et de l'existence ou non d'une anomalie urologique sous-jacente mais elle dépend aussi de l'existence ou non d'un corps étranger ou d'un antécédent récent de chirurgie urologique. Chez la femme, la prévalence augmente avec l'activité sexuelle et avec l'âge (1 % à 5 % chez la femme jeune contre environ 30 % après 80 ans). La prévalence est plus élevée chez les diabétiques (environ 10 %). La grossesse ne semble pas augmenter la fréquence de la colonisation bactérienne.

La colonisation urinaire est exceptionnelle chez l'homme jeune ; en revanche, la prévalence augmente après 60 ans.

Épidémiologie bactérienne

Il existe peu de données épidémiologiques françaises sur les cystites simples. Il semble que les espèces bactériennes responsables d'infections urinaires communautaires soient stables dans le temps et géographiquement et les entérobactéries sont les espèces les plus fréquemment retrouvées.

E. coli (70 % à 95 %) reste toujours la bactérie la plus souvent isolée quel que soit l'âge, le sexe du patient, suivie de *Proteus mirabilis* (10 %), *Klebsiella pneumoniae* (10 %) et *Staphylococcus saprophyticus* (1 % à 4 %). Les infections urinaires à streptocoque, notamment du groupe B, sont impliquées dans moins de 2 % des cas et il faut les distinguer d'une contamination vaginale [24, 25], mais ces séries regroupent tous les types d'infections urinaires. Une étude internationale (avec données françaises) avait relevé les germes provenant de malades atteints de cystites simples [26] (Tableau 1).

Tableau 1.
Épidémiologie bactérienne des cystites aiguës.

Bactérie	Nombre (%)
Escherichia coli	2 315 (76,7 %)
Klebsiella pneumoniae	107 (3,5 %)
Proteus mirabilis	104 (3,4 %)
Enterobacter sp.	34 (1,1 %)
Citrobacter sp.	29 (0,9 %)
Autres entérobactéries	36 (1,2 %)
Non-entérobactéries	6 (0,2 %)
Staphylococcus aureus	32 (1,1 %)
Staphylococcus epidermidis	108 (3,6 %)
Autres staphylocoques à coagulase négative	68 (2,2 %)
Enterococcus sp.	123 (4,1 %)
Streptococcus sp.	56 (1,9 %)

Résistance d'*Escherichia coli* aux antibiotiques

Compte tenu du peu de données épidémiologiques croisant les prélèvements bactériologiques et l'activité clinique, il est difficile de dire si la résistance d'*E. coli* dans les cystites évolue. Classiquement, même dans les infections communautaires, *E. coli* semble résistant à de plus en plus d'antibiotiques avec une augmentation de la fréquence des résistances. Même au sein de l'hexagone, il semble exister des différences géographiques. En effet, compte tenu de la proximité de l'Espagne et du Portugal où la résistance du colibacille aux quinolones atteint 60 % (on invoque le rôle probable dans ces pays de l'alimentation des volailles supplémentée en antibiotiques de cette famille), il semble que le Sud de la France soit plus à risques de résistance que le Nord.

Le principal facteur de risque de résistance est l'exposition antérieure aux antibiotiques [27].

Il est même consensuel que l'exposition à une famille d'antibiotiques peut sélectionner des bactéries résistantes à d'autres familles d'antibiotiques. Ainsi, une exposition aux bêtalactamines et aux quinolones dans les 6 mois précédant une infection urinaire augmente le risque de souche résistante.

E. coli est naturellement sensible à l'ensemble des aminopénicillines et des céphalosporines et le mécanisme essentiel de la résistance aux bêtalactamines se fait par production d'une bêtalactamase.

- Amoxicilline : en France, la fréquence de la résistance à l'amoxicilline se situe aux alentours de 40 % expliquant le fait que cette molécule ne peut être utilisée en traitement probabiliste.
- Amoxicilline + acide clavulanique : la fréquence de la résistance à l'association amoxicilline + acide clavulanique se situe aux alentours de 30 % mais le faible passage de l'acide clavulanique dans les urines empêche toute utilisation de cette molécule dans les infections urinaires de l'adulte.
- Céphalosporines : la résistance aux céphalosporines de 3e génération reste limitée pour les souches d'*E. coli* isolées dans les infections urinaires (moins de 2 %). Les entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) ont émergé dans les années 1980, en particulier dans les infections nosocomiales. À partir de 2000, certaines

souches communautaires ont produit des BLSE qui dégradent toute bêtalactamine sauf les carbapénèmes. Les facteurs de risque de BLSE sont : notion d'une anomalie urinaire, d'une hospitalisation au cours des derniers mois ou antibiothérapie préalable, notamment par le céfuroxime per os [28]. L'entérocoque est naturellement résistant aux céphalosporines. Récemment, des germes portant des carbapénémases ont été décrits en urologie.

- Pivmécillinam : la prévalence de la résistance au pivmécillinam est de 25 % (site de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques [Onerba] : www.onerba.org).
- Sulfaméthoxazole-triméthoprime : la prévalence de la résistance aux sulfaméthoxazole-triméthoprime a augmenté ces dernières années [29] pour atteindre un niveau d'environ 20 %. Le phénotype le plus fréquent est une souche d'*E. coli* résistante à la fois au sulfaméthoxazole-triméthoprime, à l'amoxicilline et à la céfalotine [30]. Concernant la cystite, des facteurs tels que le diabète, une hospitalisation récente ou une antibiothérapie récente et la prise de sulfaméthoxazole-triméthoprime ont montré une association significative à la résistance d'*E. coli* au sulfaméthoxazole-triméthoprime [31]. Le sulfaméthoxazole-triméthoprime est le plus souvent inefficace sur l'entérocoque ; il est en revanche efficace sur *Staphylococcus epidermidis*, même méticilline-résistant.
- Quinolones : *E. coli* atteint actuellement 10 % de résistance pour les fluoroquinolones et 14 % pour les quinolones de première génération (acide nalidixique). Selon les données 2007 de l'Association de formation continue en pathologie infectieuse des biologistes (Aforcopi-Bio), les souches d'*E. coli* sensibles à l'acide nalidixique sont également sensibles aux autres fluoroquinolones. En revanche, l'existence d'une résistance à l'acide nalidixique s'accompagne fréquemment d'une mutation de la sensibilité aux fluoroquinolones, contre-indiquant l'utilisation de ces molécules [27]. Plus généralement compte tenu de l'augmentation des résistances, une épargne des quinolones est recommandée.
- Fosfomycine-trométamol : il semble exister une stabilité de la résistance à la fosfomycine-trométamol aussi bien en ville qu'à l'hôpital avec environ 97 % de sensibilité [25, 32]. *Staphylococcus saprophyticus* est naturellement résistant à cette molécule.
- Nitrofurantoïne : il semble exister une stabilité de la résistance d'*E. coli* à la nitrofurantoïne avec environ 95 % de sensibilité. Les germes tels que *Proteus, Morganella* et *Providencia* sont naturellement résistants à la nitrofurantoïne [25].
- Aminosides : la résistance aux aminosides est actuellement rare, aux alentours de 3 %, mais leur utilisation dans les infections urinaires basses reste anecdotique et non recommandée.

■ Outils diagnostiques des infections urinaires

Bandelette urinaire

L'intérêt essentiel du dépistage par la bandelette urinaire réside dans la faisabilité à domicile, en cabinet de ville ou au lit du patient et sa valeur prédictive négative (VPN) est élevée, supérieure à 95 % pour la cystite simple [33-35]. Il s'agit de bandelettes urinaires réactives qui permettent la recherche de leucocytes et de nitrites dans les urines. La détection de la leucocyturie par le dosage de la leucocyte estérase est assez sensible (environ 10^4/ml leucocytes). Les nitrites, témoins de la transformation des nitrates en nitrites par les bactéries présentant une nitrate réductase, sont visibles dès 10^5 unités formant colonie (UFC)/ml.

Le prélèvement d'urine doit être réalisé comme pour un examen cytobactériologique des urines (ECBU) à partir du deuxième jet urinaire. La bandelette est trempée dans les urines fraîchement émises avec une analyse immédiate à température ambiante.

Il existe environ 3 % de faux négatifs (leucocytes + nitrites) dans la cystite en cas de bactériurie faible, de régime restreint en nitrates, de pH urinaire acide ou de traitement diurétique, d'infection causée par certaines bactéries non productives de nitrites (streptocoque, entérocoque, *Acinetobacter* ou *Staphylococcus saprophyticus*).

Examen cytobactériologique des urines

Objectif

L'objectif est de recueillir des urines vésicales normalement stériles en évitant la contamination par la flore commensale de l'urètre et de la région périnéale. La qualité du prélèvement est donc très importante pour pouvoir interpréter les résultats. Idéalement, le prélèvement doit être fait au moins 4 heures après une miction après avoir éliminé le premier jet (20 ml d'urines) en prenant soin de ne pas toucher le bord supérieur du récipient. Une toilette périnéale soigneuse des organes génitaux externes, en écartant les grandes lèvres chez la femme et en rétractant le prépuce chez l'homme, permet d'éviter les contaminations. Idéalement, le prélèvement doit être fait avant toute mise en place d'une antibiothérapie. En cas d'incontinence, un collecteur pénien peut faire l'affaire chez l'homme, et chez la femme, un prélèvement par sondage après toilette génitale soigneuse peut être acceptable.

Les urines ne doivent pas être conservées avant l'analyse plus de 2 heures à température ambiante et jusqu'à 24 heures à plus 4 °C. Il existe des milieux de transport tels que l'acide borique qui permettent une conservation de l'urine jusqu'à 48 heures.

Interprétation

Une bactériurie sans leucocyturie doit faire évoquer un retard à l'examen au microscope (prolifération dans le flacon, souillure), une contamination urinaire ou une infection urinaire débutante nécessitant la réalisation d'un deuxième ECBU. La leucocyturie peut être absente dans d'authentiques infections urinaires si l'ECBU a été effectué trop tôt ou en cas de neutropénie.

Le seuil traditionnel de 10^5/ml est classique sans tenir compte des leucocytes. Néanmoins, en fonction du pouvoir pathogène des germes, on distingue plusieurs groupes de bactéries pour lesquels des seuils différents peuvent être adoptés (de 10^3 à 10^5). Le premier groupe (*E. coli* et *Staphylococcus saprophyticus*) est constitué de bactéries pathogènes pour le tractus urinaire. Un seuil de 10^3 UFC/ml est suffisant. Le second groupe comprend l'essentiel des entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium urealyticum*. Le seuil pathogène proposé est de 10^3 chez l'homme et de 10^4 UFC/ml chez la femme en cas de germe unique. Les deux derniers groupes font référence à des bactéries de pathogénicité douteuse (streptocoque, staphylocoque à coagulase négative, *Acinetobacter*, *Lactobacillus*).

Globalement, la conférence de consensus de 2002 sur l'infection urinaire nosocomiale de l'adulte (Société de pathologie infectieuse de langue française [SPILF] et Association française d'urologie [AFU]) a conclu : « Chez un patient symptomatique sans sonde, l'association d'une bactériurie ≥ 10^3 UFC/ml à une leucocyturie ≥ 10^4/ml est fortement évocatrice d'une infection (A – II). »

■ Cystites aiguës simples

Diagnostic clinique [3, 4]

Les signes habituellement rencontrés sont : brûlures mictionnelles avec acmé en fin de miction, pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions), urgenturie (impériosité) et douleurs hypogastriques.

Une cystite aiguë simple ne s'accompagne jamais de fièvre. Le diagnostic clinique doit s'assurer de l'absence de signe de complication ou de gravité.

Devant ces symptômes et signes de cystite aiguë, une évaluation complémentaire est importante, à la recherche de facteurs dits « de gravité », « de risque » ou « de complication » pour différencier une cystite aiguë « simple » d'une cystite aiguë dite « compliquée ».

Cette évaluation repose essentiellement sur l'interrogatoire et va conditionner la nécessité ou non de réaliser des examens complémentaires, les modalités du traitement et du suivi.

Les facteurs de risque à rechercher sont ceux précédemment mentionnés :

- sexe masculin ;
- personnes âgées (femme ménopausée) ;
- enfants ;
- infection nocosomiale ou hospitalisation récente ;
- grossesse ;
- sonde urinaire à demeure ;
- intervention récente sur l'appareil urinaire ;
- anomalie des voies urinaires : fonctionnelle ou anatomique ;
- traitement antimicrobien récent (en particulier urinaire : rechute précoce à moins de 7 jours) ;
- consultation à plus de 7 jours du début des symptômes ;
- diabète sucré ;
- immunodéficience de tous types et altération de l'état général par cancer, insuffisance hépatique, rénale, etc.

Il faut rechercher en plus :

- une hématurie : la présence d'une hématurie macroscopique n'est pas inhabituelle dans les cystites aiguës et ne représente pas en tant que telle un facteur de complication. Néanmoins, elle ne doit pas être rattachée à tort trop facilement à une cystite aiguë. Les tumeurs de la vessie sont bien sûr le diagnostic à rechercher en priorité, de par leur fréquence et leur gravité potentielle (sixième cancer hommes et femmes confondus), avec un retard diagnostique plus fréquent chez la femme ;
- la notion de cystite récidivante (définie arbitrairement par trois épisodes ou plus par an, deux épisodes dans les derniers 6 mois ou un dernier épisode dans les derniers 3 mois).

Ces deux notions ne participent pas à proprement parler à la définition de l'infection urinaire « compliquée », mais vont conduire à modifier la prise en charge.

Examens complémentaires

Aucun examen complémentaire n'est recommandé dans les cystites aiguës simples. La bandelette urinaire est optionnelle et ne reste intéressante qu'en cas de doute diagnostique.

Traitement antibiotique [3, 4]

En l'absence de traitement antibiotique, l'évolution spontanée est favorable dans la majorité des cas.

Le traitement des signes cliniques initiaux par ibuprofène n'a pas montré son infériorité par rapport au traitement antibiotique [36] mais la méthodologie de cette étude ne permet pas de se dispenser d'un traitement antibiotique.

Fosfomycine-trométamol

Elle a une efficacité clinique d'environ 85 % [37]. Une méta-analyse publiée en 1996 a montré qu'une prise unique de fosfomycine était aussi efficace que 3 à 7 jours de norfloxacine, sulfaméthoxazole-triméthoprime, nitrofurantoïne ou amoxicilline [38]. En revanche, l'ofloxacine semblait supérieure à la fosfomycine dans une autre étude (86 % d'éradication versus 70 %) [39].

Aucune étude n'a utilisé la fosfomycine pendant 3 jours. Les allergies sont rares mais il peut exister quelques troubles digestifs [40].

Nitrofurantoïne

Elle existe sous forme de gélules ou de comprimés. Le taux d'éradication est moins élevé dans les traitements de 3 jours par rapport aux traitements de 5 à 7 jours (70 % versus 90 %) [41]. Il n'existait pas de différence significative entre la Furadantine® 7 jours et la fosfomycine-trométamol en prise unique [42]. En revanche par rapport à la ciprofloxacine pendant 3 jours, l'éradication bactérienne était inférieure dans le groupe nitrofurantoïne. L'efficacité jugée cliniquement n'était pas différente entre les groupes.

Il semblait exister une comparabilité des résultats entre la Furadantine® 5 jours et le sulfaméthoxazole-triméthoprime 3 jours dans une étude récente [43].

Des pneumopathies d'hypersensibilité ont été décrites lors de l'utilisation de la Furadantine® au long cours [44] mais sont cependant très rares, avec environ un cas sur 121 mois de traitement. L'enquête nationale de pharmacovigilance de fin 2006 a fait modifier les résumés des caractéristiques du produit afin de rappeler le risque d'utilisation de cette molécule au long cours chez les patients âgés, avec des risques de fibrose hépatique ou pulmonaire, et plus récemment applicable à toutes les tranches d'âge.

Quinolones

Les quinolones de 1re génération (acide nalidixique) n'ont plus de place dans le traitement des cystites aiguës simples du fait de la modification des résistances du colibacille ; en revanche, les fluoroquinolones peuvent être indiquées pour un traitement de 3 jours.

Il n'a pas été constaté d'avantage dans les traitements plus prolongés d'environ 7 jours par rapport aux traitements de 3 jours [45].

Les principaux effets indésirables des fluoroquinolones sont les troubles digestifs, les éruptions cutanées, une photosensibilisation, une tendinopathie, voire des ruptures tendineuses.

Sulfaméthoxazole-triméthoprime

La fréquence des résistances ne permet plus de l'utiliser en traitement probabiliste.

Les recommandations du CIAFU dans la cystite aiguë simple sont :

- traitement antibiotique monodose par fosfomycine-trométamol (Monuril®, Uridoz®), ofloxacine (Monoflocet® 400 mg), ciprofloxacine (Uniflox® 500 mg), triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) (Bactrim®, trois comprimés) ou un traitement de 3 jours avec le cotrimoxazole, la loméfloxacine (Logiflox® 400 mg) ou la norfloxacine (Noroxine® 400 mg) ;
- un traitement long de 5 à 7 jours est recommandé pour les autres molécules et notamment pour la nitrofurantoïne, le pivmécillinam, le céfixime, l'amoxicilline.

Pour l'Afssaps :

- en première intention : fosfomycine-trométamol en dose unique ;
- en deuxième intention : nitrofurantoïne 5 jours ou fluoroquinolones en dose unique ou pendant 3 jours.

Surveillance

Il n'est pas recommandé de réaliser d'ECBU ou de bandelette urinaire à l'issue du traitement antibiotique. En revanche, en cas d'évolution défavorable, la cystite deviendrait compliquée et nécessiterait un suivi et un traitement adaptés.

■ Cystites aiguës compliquées

En général

L'évolution risque d'être marquée par des récidives infectieuses ou des complications fébriles ; un ECBU doit donc être réalisé et un bilan étiologique pourrait être discuté à la recherche d'un diabète ou d'une immunodépression.

Une mesure du résidu postmictionnel doit être effectuée par échographie postmictionnelle.

Traitement

Les recommandations de l'Afssaps [3] prônent l'utilisation de la nitrofurantoïne pendant 7 jours et en seconde intention, le céfixime pendant 5 jours ou une fluoroquinolone pendant 5 jours.

Une adaptation aux résultats de l'antibiogramme doit être réalisée.

En fonction des molécules, les durées proposées dans la littérature sont : amoxicilline 5 jours, céfixime 5 jours, quinolones au moins 5 jours, Furadantine® plus de 7 jours, pivmécillinam au moins 7 jours, sulfaméthoxazole-triméthoprime au moins 5 jours.

Chez la femme ménopausée, le CIAFU propose des traitements de 5 à 7 jours [4].

Cystites aiguës de la femme enceinte

La prévalence des bactériuries asymptomatiques est identique chez la femme enceinte ou non et varie de 4 % à 6 % [46, 47]. Ces bactériuries asymptomatiques entraînent un risque accru de pyélonéphrite. Les facteurs favorisants chez la femme enceinte sont multiples [48-50] : pression directe des uretères par l'utérus gravide, en particulier à droite, favorisant probablement le reflux vésico-urétéral, modifications hormonales à type de myorelaxation par la progestérone favorisant la stase urétérale, modification des propriétés physicochimiques des urines avec, potentiellement, une activité bactéricide des urines diminuée.

E. coli reste au 1er plan suivi de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*. Le pouvoir pathogène d'*Ureaplasma urealyticum* et de *Gardnerella vaginalis* est très controversé [51].

Les conséquences maternofœtales sont multiples ; il est admis que 30 % des bactériuries asymptomatiques peuvent se compliquer d'une pyélonéphrite [52] et une revue de la Cochrane Library [53] a montré que 80 % des pyélonéphrites pourraient être évitées par une recherche systématique des bactériuries.

L'utilisation de la bandelette urinaire avant un traitement curatif reste un sujet controversé mais l'ECBU est l'examen de référence. Selon la Haute Autorité de santé (HAS), un seul prélèvement est suffisant pour détecter une bactériurie asymptomatique. Le dépistage des bactériuries asymptomatiques dans les grossesses normales sans antécédent n'est pas recommandé [54] mais reste systématique en cas d'antécédents d'infection urinaire. Néanmoins, il semble souhaitable de recommander un dépistage de la bactériurie asymptomatique chez toutes les femmes enceintes une fois par mois à partir du 4e mois par une bandelette urinaire (recommandation Afssaps).

Les antibiotiques à éviter pendant la grossesse sont les tétracyclines et les quinolones. En cas de nécessité, les aminosides, le cotrimoxazole (ne pas utiliser au premier trimestre) et la nitrofurantoïne (ne pas utiliser au 9e mois) peuvent être utilisés [55].

Les antibiotiques suivants peuvent être utilisés sans danger pendant la grossesse : amoxicilline, pivmécillinam, céphalosporine, fosfomycine-trométamol. Le pivmécillinam fait partie des antibiotiques recommandés en première intention dans les pays scandinaves et peut être utilisé en France mais n'est plus remboursé (durée du traitement 5 à 7 jours) [56].

Les céphalosporines de 3e génération (C3G) orales sont de préférence à réserver aux infections asymptomatiques. Les traitements prolongés étant plus efficaces en termes d'éradication bactérienne que le traitement en prise unique [57], il est recommandé un traitement prolongé d'au moins 5 jours.

L'Afssaps recommande le céfixime et la nitrofurantoïne (sauf le dernier mois) en traitement probabiliste de la cystite gravidique. Le traitement recommandé est d'au moins 5 jours sauf pour la nitrofurantoïne qui nécessite au moins 7 jours [58]. Le traitement de relais est fonction des résultats de l'antibiogramme et peut faire appel à (par ordre alphabétique) : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique (à éviter si risque d'accouchement imminent), céfixime, nitrofurantoïne, pivmécillinam, ou le sulfaméthoxazole-triméthoprime (à éviter par prudence au 1er trimestre de la grossesse). La durée totale de traitement recommandée est d'au moins 5 jours (accord professionnel), sauf pour la nitrofurantoïne pour laquelle elle est d'au moins 7 jours (accord professionnel).

Dans le suivi, un ECBU 8 ou 10 jours après l'arrêt du traitement est nécessaire, renouvelé tous les mois jusqu'à l'accouchement.

Particularités chez les sujets âgés

L'état des fonctions supérieures joue un rôle important dans les manifestations cliniques. Il faut tenir compte de l'âge physiologique plutôt que de l'âge indiqué par l'état civil du patient. La présentation peut être paucisymptomatique. La cystite peut être révélée par un épisode d'incontinence urinaire aiguë inexpliquée [59], des chutes, des troubles de l'appétit, une augmentation de la dépendance. Il est nécessaire de faire la différence entre cystite et colonisation urinaire, très fréquente dans cette population, la distinction étant souvent difficile [60]. Schématiquement, on se trouve devant l'une ou l'autre des situations suivantes :

- le traitement ne peut pas être retardé (importance des symptômes, terrain, etc.) par l'attente des résultats de l'antibiogramme et un traitement probabiliste doit être instauré ;
- le traitement peut être différé avec l'aide d'un traitement uniquement symptomatique (antalgiques, cure de diurèse) et l'antibiothérapie est instaurée en fonction des résultats de l'antibiogramme.

Cette attitude est néanmoins à moduler selon les cas : telle patiente peu exposée aux antibiotiques (pour quelque raison que ce soit) et sans passé d'infection urinaire à bactérie multirésistante peut bénéficier d'un traitement probabiliste d'emblée par pragmatisme (éviter d'avoir à revoir la patiente) et ceci même si la tolérance des symptômes est acceptable et compatible avec un schéma anti-infectieux différé.

Le traitement probabiliste recommandé est :

- en première intention, la nitrofurantoïne pendant 7 jours ;
- en deuxième intention : soit le céfixime pendant au moins 5 jours [61, 62], en soulignant que cette molécule fait courir un risque relativement élevé de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* [63] ; soit une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine, voire énoxacine, loméfloxacine ou norfloxacine) pendant au moins 5 jours.

Cystites récidivantes

Une récidive survient chez 20 % à 30 % environ des patientes ayant présenté une cystite aiguë [64]. Des facteurs favorisants ont été isolés chez la jeune femme [65] : activité sexuelle, utilisation de spermicides, première infection urinaire survenue avant l'âge de 15 ans, antécédent de cystites chez la mère. Une étude réalisée chez des femmes ménopausées [66] a constaté d'autres facteurs de risque dans cette population : prolapsus vésical, incontinence urinaire, résidu vésical postmictionnel. Un facteur prédisposant personnel est également retrouvé dans cette étude avec un risque plus élevé d'infections urinaires récidivantes après la ménopause en cas d'antécédents d'infections urinaires avant la ménopause. La carence hormonale, non évaluée dans cette étude, contribue pour les auteurs à la survenue d'infections urinaires récidivantes dans la mesure où ils avaient constaté dans une précédente étude une réduction marquée du risque d'infections urinaires récidivantes chez des femmes recevant de l'estriol intravaginal par comparaison avec le groupe recevant un placebo [67].

Examens complémentaires

La réalisation d'une bandelette urinaire à la recherche de nitrites et de leucocytes est possible même s'il n'y a pas de recommandation. Chez des patientes sélectionnées, les bandelettes urinaires peuvent être utilisées dans le cadre d'un traitement géré par la patiente elle-même. Dès le diagnostic de cystite récidivante, un bilan étiologique est nécessaire. Il doit être orienté au cas par cas et comporte un ECBU. Certains auteurs contestent toutefois l'intérêt d'un bilan systématique chez la jeune femme sans antécédents urologiques [68]. L'ECBU n'est pas nécessaire ensuite à chaque épisode. Il peut être effectué si la patiente ne répond pas au traitement probabiliste.

Le calendrier mictionnel est indispensable ; il oriente sur les habitudes mictionnelles et de prise de boissons. Une mesure du résidu postmictionnel est souhaitable. Quant à la cystoscopie,

> **Point fort**
>
> **Facteurs favorisant les cystites récidivantes [4]**
> - Activité sexuelle
> - Utilisation de spermicides
> - Première infection urinaire avant l'âge de 15 ans
> - Antécédent maternel de cystites
>
> *Chez les femmes ménopausées*
> - Prolapsus vésical
> - Incontinence urinaire
> - Résidu vésical postmictionnel

elle apporte rarement des arguments, mais permet en cas de doute, de symptomatologie atypique, de présence d'une hématurie de novo, de trouver des polypes vésicaux, des carcinomes in situ, des lésions évocatrices de cystite interstitielle.

Traitement antibiotique curatif probabiliste

Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est similaire à celui d'une cystite simple. Le choix de la molécule tient compte des antécédents de prescription afin de ne pas utiliser systématiquement le même antibiotique.

La prise d'un traitement, gérée par la patiente elle-même éventuellement après utilisation d'une bandelette urinaire, a été évaluée dans plusieurs études [69, 70]. Les résultats ont montré la satisfaction des patientes et l'efficacité de la méthode qui présente deux avantages :

- la patiente peut se traiter dès les premiers symptômes et réduire ainsi son temps d'inconfort, puisqu'elle économise les délais de consultation médicale et de délivrance pharmaceutique ;
- on limite ainsi les antibioprophylaxies au long cours et les risques d'une exposition prolongée aux antibiotiques.

L'inconvénient de la méthode est que la patiente peut être amenée à répéter les cures d'antibiotiques au moindre symptôme. Une réévaluation médicale périodique au moins une ou deux fois par an est recommandée.

Traitement prophylactique

Canneberge

La canneberge est une petite plante (*Vaccinium macrocarpon*) originaire d'Amérique du Nord qui est utilisée depuis plusieurs années dans la prévention des infections urinaires. Elle empêcherait la fixation des bactéries à la paroi urothéliale, inhibant ainsi leur développement [71]. La majorité des études sur la canneberge a été réalisée avec *E. coli*.

La Cochrane Library a publié en 2008 une revue systématique ayant pour objectif d'analyser l'efficacité de la canneberge pour prévenir les infections urinaires symptomatiques [72]. Les résultats semblaient effectivement indiquer que la canneberge diminue le nombre de cystites récidivantes chez les femmes. Une des deux seules études randomisées retenues par la Cochrane Library utilisait une autre variété d'airelle (Vaccinium vitis-idaea) qui est la petite variété européenne [73].

Le produit n'est pas réglementé comme un médicament mais relève de la surveillance des « allégations de santé ». En 2004, l'Afssaps a publié un rapport sur la canneberge qui indique : « Les données présentées suggèrent que la consommation de jus de *Vaccinium macrocarpon* (contenant 36 mg de proanthocyanidines [PAC] mesurés) conduit à une diminution de la fréquence des infections urinaires dues à certains *E. coli* uropathogènes présentant des *P-fimbrae*, chez des femmes adultes. » En 2007, l'Afssaps indique que l'allégation « contribue à diminuer la fixation de certaines bactéries *E. coli* sur les parois des voies urinaires peut être acceptée [...] pour les produits apportant 36 mg de PAC. ». En revanche, le rapport n'indiquait pas la méthode de mesure permettant d'aboutir aux 36 mg. De ce fait, il existe de nombreuses variabilités entre les produits disponibles, tous argumentant leur contenance en 36 mg de PAC.

Aucun effet indésirable grave après utilisation de canneberge n'a été recensé à ce jour. Aucune contre-indication formelle n'existe mais la prudence s'imposerait chez les patientes sujettes aux lithiases [74]. Plusieurs cas cliniques révélant une possible interaction avec la warfarine ont été signalés (hypocoagulabilité) [75-77].

Les produits à base de canneberge ne peuvent prétendre qu'à un effet préventif (Cochrane) et ne remplacent pas le traitement antibiotique. Les modalités de prescription restent donc à être définies [78].

Méthénamine

L'effet prophylactique de l'hippurate de méthénamine a été évalué dans une revue Cochrane de 2004 [79] qui a retenu 11 essais randomisés. Leur méthodologie étant discutable, ces essais n'ont pas pu apporter la preuve de l'efficacité de l'hippurate de méthénamine en prévention des infections urinaires. En France, il existe une spécialité à base de méthénamine indiquée dans le traitement d'appoint des troubles fonctionnels du bas appareil urinaire. Ce traitement ne peut pas être recommandé dans le traitement prophylactique des cystites récidivantes.

Nitrate d'argent en instillations

Il n'a jamais été démontré d'efficacité de cette méthode qui ne doit plus être utilisée.

Estrogénothérapie locale (estriol)

Très utilisée chez la femme ménopausée, elle bénéficie d'une étude randomisée spectaculaire avec une diminution d'un facteur 10 du nombre d'infections [67]. Les autres travaux donnent des résultats plus modestes.

Vaccination

Elle est inconnue en France bien qu'il y ait des travaux publiés sur l'Urovac™ (suppositoires vaginaux contenant une dizaine de types de bactéries tuées par la chaleur) ou l'Uro Vaxom® (lysats de colibacilles per os) étudiés sur l'animal et chez la femme ; ces produits sont utilisés dans plusieurs pays européens (Allemagne, Suisse, Belgique). Des travaux scientifiques laissent prévoir la possibilité de vaccins précisément ciblés sur les pili.

Autres

Le propolis est un produit dérivé de la ruche d'abeille. Il présenterait des activités anti-infectieuses. Une étude en cours aurait montré un effet synergique en présence de canneberge. Il existe actuellement plusieurs produits commercialisés. L'hibiscus, lui aussi, a été étudié avec, dans une étude, une comparabilité au traitement antibiotique prophylactique. D'autres études sont nécessaires avant d'utiliser ce produit en pratique quotidienne [80].

Le D mannose (ou dérivés) est absorbé per os ; une partie passe dans les urines et les pili de type 1 sont bloqués préalablement à leur rencontre avec la muqueuse.

Mesures prophylactiques non médicamenteuses

Les rapports sexuels peuvent être à l'origine d'infections urinaires récidivantes. Si, de façon répétée, une infection urinaire survient dans les 24 à 48 heures suivant un rapport sexuel, il convient de recommander une miction postcoïtale systématique et, si possible, l'arrêt de l'utilisation des spermicides, qui peuvent déséquilibrer la flore vaginale normale et favoriser une colonisation par *E. coli* [65, 81]. Par ailleurs, certaines mesures hygiénodiététiques visant à réduire le risque d'infections urinaires sont classiquement recommandées, notamment : une diurèse suffisante et donc des apports hydriques suffisants (diurèse > 1 500 ml/j), des mictions non retenues, une régularisation du transit intestinal.

Courbes de décroissance d'une charge de colibacilles, en fonction de divers paramètres

Sur une vessie artificielle ou sur un programme d'ordinateur tenant compte de la vitesse de développement d'un type de

bactérie donné, l'importance de la diurèse, la fréquence des mictions et la faiblesse du résidu contribuent, par effet de chasse, à stériliser les urines ou au moins à stabiliser le nombre des bactéries [82-84].

D'autres confirmations sont venues d'études cas-témoins : caractère néfaste du fait de « se retenir » [85], de boire peu ou d'uriner rarement [86]. Le fait de se retenir multiplie le nombre d'infections par 2,2 [87].

En ce qui concerne le problème du transit intestinal, beaucoup de femmes invoquent la coïncidence avec un épisode de constipation (déshydratation ?) ; cela a été aussi relevé chez l'enfant [88]. Un argument indirect peut être fourni par l'effet du lactulose qui diminuerait les infections urinaires en régulant le transit et en modifiant la flore intestinale [89].

En ce qui concerne l'hygiène, les bases théoriques en sont admises par tous depuis que Stamey a démontré le passage par étape des germes intestinaux sur le périnée puis dans les urines vésicales [90]. Un travail original prospectif sur l'utilisation de pommade à la povidone iodée (Bétadine®) sur le méat de femmes sujettes à des cystites à répétition a mis en évidence indirectement l'utilité du lavage simple de la vulve (et non l'utilité de la povidone iodée) avec récemment une nouvelle preuve [91].

S'essuyer d'avant en arrière et non d'arrière en avant a longtemps été basé sur la logique confirmée par deux publications [91, 92].

Il y a aussi de nombreuses discussions sur les sous-vêtements en synthétique, trop moulants. Peu d'éléments objectifs sont retrouvés : quelques arguments contre le *panty* [93] quand d'autres l'innocentent [94]. En conclusion, la plupart des conseils classiques peuvent être considérés comme valides ; tout du moins la qualité des preuves est supérieure à la contrainte qu'ils génèrent. On peut cependant avouer que les conseils sur la régularité du transit intestinal et sur la structure des sous-vêtements paraissent plus aléatoires.

Traitement prophylactique antibiotique

Études cliniques randomisées

Différentes molécules ont été utilisées dans cette indication et divers schémas tentés : traitements quotidiens au long cours, en prise séquentielle (par semaine, par mois, postcoïtale) ou gérés par la patiente elle-même. Une méta-analyse récemment publiée a évalué, à partir de 19 études, la tolérance et l'efficacité (pendant le traitement et à l'arrêt de celui-ci) d'une antibioprophylaxie chez la femme, en l'absence de grossesse [64]. L'antibioprophylaxie était comparée à un placebo dans dix études. Deux antibiotiques différents étaient comparés dans six études et deux études comparaient la même molécule donnée selon des schémas différents. Une étude comparait antibiotique et mesures non médicamenteuses.

Études contre placebo ($n = 430$)

Dans tous les essais cliniques, sauf un, les résultats confirmaient une meilleure efficacité de l'antibiotique par rapport au placebo pour diminuer les récidives (0 à 0,9 récidive microbiologique par personne et par an dans le groupe antibiotique versus 0,8 à 3,6 dans le groupe placebo).

Le suivi après arrêt du traitement prophylactique n'était décrit que dans deux études. Les résultats montraient que l'efficacité de la prophylaxie ne durait que pendant le traitement.

Études sur des molécules différentes ($n = 458$)

Les molécules suivantes ont été comparées entre elles : norfloxacine, nitrofurantoïne, triméthoprime, céphalosporines de 1re génération et sulfaméthoxazole-triméthoprime. Aucune différence significative entre les différentes molécules n'a été mise en évidence.

Études sur des schémas thérapeutiques différents avec la même molécule ($n = 513$)

La première étude, qui comparait une prise hebdomadaire à une prise mensuelle de péfloxacine (400 mg), a montré une supériorité de la prise hebdomadaire, avec des fréquences d'effets indésirables comparables dans les deux groupes. La deuxième étude, qui évaluait la ciprofloxacine à la dose de 250 mg soit en prise postcoïtale, soit en prise quotidienne, a montré des résultats comparables dans les deux groupes, que ce soit en termes d'efficacité ou en termes d'effets indésirables. Aucune étude n'a évalué prise quotidienne versus prise hebdomadaire.

Au total

- La prise d'une antibioprophylaxie permet une diminution des récidives cliniques et microbiologiques par rapport au placebo, au prix d'une fréquence élevée (parfois > 20 %) d'effets indésirables (nausées, allergie, candidose vaginale).
- L'antibioprophylaxie postcoïtale semble aussi efficace qu'un traitement quotidien lorsque les rapports sexuels sont en cause.
- Parmi les antibiotiques comparés entre eux (céphalosporines de 1re génération, sulfaméthoxazole-triméthoprime, nitrofurantoïne, fluoroquinolones), aucun n'a montré de supériorité en prophylaxie des infections urinaires récidivantes.

Si des infections urinaires récidivantes persistent malgré les non-antibiotiques, une antibioprophylaxie peut être proposée [64]. À ce jour, aucune molécule n'a d'autorisation de mise sur le marché spécifique pour cette indication. La mise en place d'une antibioprophylaxie doit être analysée au cas par cas. La décision doit tenir compte de la sévérité des symptômes, du rapport bénéfice/risque, des facteurs de risque, des résistances bactériennes, des effets indésirables potentiels.

Le traitement des cystites aiguës récidivantes est d'abord le traitement antibiotique de chaque crise aiguë, en préférant un schéma de traitement long de 5 à 7 jours [95]. En cas d'épisodes fréquents (plus de quatre à six par an), un traitement antibiotique prophylactique à faible dose au long cours le soir au coucher (6 mois ou plus) a montré son efficacité par rapport au placebo sur le taux de récidive. Mais à l'arrêt du traitement, 60 % des infections récidivent dans les 3 ou 4 mois [96]. Les antibiotiques et les schémas de traitement recommandés pour le traitement prophylactique sont : cotrimoxazole 400 mg/j ou trois fois par semaine, ou nitrofurantoïne 50 mg/j, fosfomycine-trométamol 3 g tous les 10 jours [97]. Le Rufol® (sulfaméthizole) est négligé, il est même utilisé en curatif dans certains pays [98] ; il est disponible sans prescription. L'épargne des quinolones, souvent utilisées dans cette indication, doit être recherchée.

Chez la femme enceinte, la céfalexine 125 mg/j ou la nitrofurantoïne 50 mg/j (sauf au 9e mois) sont utilisables. Néanmoins, la nitrofurantoïne a fait l'objet de recommandations récentes concernant les effets indésirables sévères hépatiques et pulmonaires en cas de traitement au long cours, notamment chez les personnes âgées [99]. Cependant, ces effets n'ont pas été observés lors des traitements prophylactiques au long cours à faible dose des cystites récidivantes de la femme jeune [100].

Antibiotiques recommandés

Malgré des études ayant montré leur efficacité, les fluoroquinolones et les céphalosporines ne peuvent pas être recommandées en antibioprophylaxie en raison du risque de sélection et de résistances acquises, alors que ces classes d'antibiotiques sont particulièrement précieuses pour le traitement curatif des infections urinaires sévères.

Le triméthoprime serait une option thérapeutique possible mais il n'est plus disponible en France.

Posologies et durées de traitement

Les molécules recommandées en antibioprophylaxie sont [101] :

- la nitrofurantoïne (50 mg, une fois/j, le soir) ;
- le sulfaméthoxazole-triméthoprime (dosage « adulte », 400 mg de sulfaméthoxazole + 80 mg de triméthoprime : 1 comprimé/j ; dosage « forte », 800 mg de sulfaméthoxazole + 160 mg de triméthoprime : 1/2 comprimé/j), chez des patientes informées des risques d'effets indésirables rares mais graves avec ces molécules. La durée de traitement est controversée. En pratique, elle est d'au moins 6 mois [64]. Les

patientes doivent être informées que l'effet prophylactique disparaît à l'arrêt du traitement, sauf si l'on a pu corriger d'éventuels facteurs favorisants durant cette période. La prescription doit être réévaluée régulièrement (au moins deux fois par an).

Prophylaxie antibiotique postcoïtale

Elle peut être proposée lorsqu'il y a un lien entre la survenue des cystites et les rapports sexuels et que la miction postcoïtale systématique ne suffit pas à éviter les infections [64]. Une dose prophylactique d'antibiotique est prise par les patientes dans les 2 heures suivant chaque rapport sexuel. Les antibiotiques utilisés sont ceux précédemment cités [102].

Une étude correctement effectuée a montré qu'une prophylaxie postcoïtale était aussi efficace qu'une prophylaxie continue tout en permettant de réduire des deux tiers la consommation d'antibiotiques [103].

■ Conclusion

La cystite aiguë reste une affection bénigne sur le plan médical, mais elle peut altérer d'une manière considérable la qualité de vie des patientes multirécidivantes. Son diagnostic et son traitement antibiotique sont en principe simples. Cependant, comme toutes les affections infectieuses, sa prise en charge doit maintenant s'accompagner d'une stratégie d'épargne antibiotique pour limiter l'apparition et la promotion de souches résistantes, souches qui vont elles-mêmes limiter l'efficacité des traitements probabilistes. C'est un encouragement à développer des traitements alternatifs préventifs : mesures hygiénodiététiques (boisson), compléments alimentaires (canneberge par exemple, déjà beaucoup utilisée), estrogénothérapie locale, vaccination anticolibacille un jour peut-être.

■ Références

[1] Société de pathologie infectieuse de langue française. Antibiothérapie des infections urinaires. *Med Mal Infect* 1991;**21**:51-4.

[2] ANDEM. Cystites et pyélonéphrites aiguës simples de la femme de 15 à 65 ans. Recommandations et références médicales. *Concours Med* 1996;**118**(suppl40):26-41.

[3] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte: recommandation de bonne pratique clinique. AFSSAPS, Juin 2008.

[4] Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A, Mignard JP, Escaravage L, et al. le CIAFU. Cystite aiguë. *Prog Urol* 2008;**18**(suppl1):9-13.

[5] Dalet F, Segovia T, Del Rio G. Frequency and distribution of uropathogenic *Escherichia coli* adhesines: a clinical correlation over 2 000 cases. *Eur Urol* 1991;**19**:295-303.

[6] Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2002;**4**:257-71.

[7] Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* 1991;**4**:80-128.

[8] Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol* 2008;**85**:11-9.

[9] Jumaa PA, Tabaqchali S. Bacterial factors in the initiation of urinary tract infections. *EBU Eur Urol Update Series* 1996;**5**:79-86.

[10] Roberts JA. Tropism in bacterial infection. In: *Infectiology*. Basel: Karger; 1997. p. 98-105.

[11] Connell H, Svanborg C, Hedges S, Agace W, Hedlund M, Svensson M, et al. Adherence and the pathogenesis of urinary tract infection. In: *Infectiology*. Basel: Karger; 1997. p. 109-17.

[12] Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;**11**:513-29.

[13] Cattel WR. Host factors in the acquisition of urinary tract infection. *Eur Urol Update Series* 1997;**6**:61-5.

[14] Schaeffer AJ. Infection of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, editors. *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Sanders; 1992.

[15] Hooton TM, Scholes B, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapelton AE, et al. A prospective study of risk factors for urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;**335**:468-74.

[16] Fohler Jr. JE, Stamey TA. Studies of introital colonisation in women with recurrent infection. VII: the role of bacterial adherence. *J Urol* 1977;**117**:472-6.

[17] Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;**182**:1177-82.

[18] XVth Congress of the European Association of Urology. Brussels, Belgium, April 12-15, 2000. *Eur Urol* 2000;**37**(suppl2):1-75.

[19] Kunin CM. Sexual intercourse and urinary infections. *N Engl J Med* 1978;**298**:336-7.

[20] Nicolle LE, Harding GK, Preiksaitis J, Ronald AR. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis* 1982;**146**:574-83.

[21] Strom BL, Collins M, West SL, Kreisberg J, Weller S. Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteriuria: a case-control study. *Ann Intern Med* 1987;**107**:816-23.

[22] Sourander LB. Urinary tract infection in the aged — an epidemiological study. *Ann Med Intern Fenn Suppl* 1966;**45**:7-55.

[23] Brocklehurst JC, Dillane JB, Griffith L, Fry J. The prevalence and symptomatology of urinary infection in an aged population. *Gerontol Clin (Basel)* 1968;**10**:242-53.

[24] Données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA). *Med Mal Infect* 2005;**35**:155-69.

[25] De Mouy D, Fabre R, Cavallo JD. pour le réseau AFORCOPI-BIO. Community acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of *E. coli* according to history: AFORCOPI-BIO network 2003. *Med Mal Infect* 2007;**37**:594-8.

[26] Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;**54**:1164-78.

[27] Bruyère F, Lanotte P, Faivre d'arcier B, Bou S, Haillot O. Les leçons à tirer d'un an de surveillance de *E.coli* dans un service d'urologie. *Prog Urol* 2007;**17**:964-7.

[28] Calbo E. Risk factors for community-onset UTIs due to *E. coli* harbouring extended-spectrum betalactamases, Barcelona, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2006;**57**:780-3.

[29] Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;**135**:41-50.

[30] Sahm DF, Thorsnberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:1402-6.

[31] Gupta K. Addressing antibiotic resistance. *Am J Med* 2002;**113**(suppl1A):29S-34S.

[32] Philippon A, Arlet G, Lagrange P. *Escherichia coli* : fréquence de résistance à divers antibiotiques urinaires dont la fosfomycine en milieu hospitalier (11 816 souches, 1991-1995). *Med Mal Infect* 1996;**26**:539-41.

[33] Pezzlo M. Detection of urinary tract infections by rapid methods. *Clin Microbiol Rev* 1988;**1**:268-80.

[34] Audurier A, Burdin JC, Darbas H, Kohler F, Laudat P, Mayeux D, et al. Evaluation of a screening test for urinary infection. *Pathol Biol* 1988;**36**:921-4.

[35] Loffler V, Poulain V, Baron L. La validité des bandelettes urinaires: étude prospective pour le diagnostic des infections urinaires en institution gériatrique. *Rev Geriatr* 1996;**21**:7-14.

[36] Bleidorn J, Gagyor I, Kochen M, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - Results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;**8**:30.

[37] Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Stein DS. Pharmacokinetics of zidovudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**:1541-7.

[38] Lecomte F, Allaert FA. Le traitement monodose de la cystite par fosfomycine trométamol (Monuril®): analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2 048 malades. *Med Mal Infect* 1996;**26**:338-43.

[39] Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomycin trometamol versus ofloxacin/cotrimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection* 1990;**18**(suppl2):S70-S76.

[40] Naber KG. The safety and tolerability of fosfomycin trometamol. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;**6**:63-70.

[41] Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA* 1995;**273**:41-5.
[42] Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999;**21**:1864-72.
[43] Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;**167**:2207-12.
[44] Williams EM, Triller DM. Recurrent acute nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity. *Pharmacotherapy* 2006;**26**:713-8.
[45] Iravani A, Klimberg I, Briefer C. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with cotrimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;**43**:67-75.
[46] Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007;**34**:35-42.
[47] MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;**17**:273-6 (discussion 276-7).
[48] Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am* 1997;**11**:593-608.
[49] Connolly A, Thorpe Jr. JM. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am* 1999;**26**:779-87.
[50] Andriole VT, Patterson TF. Epidemiology, natural history and management of urinary tract infections in pregnancy. *Med Clin North Am* 1991;**75**:359-73.
[51] Stenqvist K. Bacteriuria in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1989;**129**: 372-9.
[52] Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med* 1960;**105**:1994-8.
[53] Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2):CD000490.
[54] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé : la surveillance biologique de la femme enceinte en bonne santé et sans antécédent pathologique. *Concours Med* 1996;**118**(suppl40):3-12 (www.anaes.fr).
[55] Dinh A, Baumann R, Daou S, Salomon J, Bruyère F, Bernard L. Règles de prescriptions des antibiotiques à visée urologique chez la femme enceinte. *Prog Urol* 2009;**19**:F118-F122.
[56] Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997;**53**:637-55.
[57] Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2): CD004682.
[58] Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infections in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;**17**:279-82.
[59] Bendall MJ. A review of urinary tract infection in the elderly. *J Antimicrob Chemother* 1984;**13**(supplB):69-78.
[60] Nicolle LE. SHEA Long-term-care-committee. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;**22**: 167-75.
[61] Iravani A, Richard GA, Johnson D, Bryant A. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. *Am J Med* 1988;**85**:17-23.
[62] Hamilton-Miller JM. Overview of cefixime use in community-acquired infections. *Clin Microbiol Infect* 2000;**6**(suppl3):79-81.
[63] Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;**46**(supplA):41-8.
[64] Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD001209.
[65] Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;**335**: 468-74.
[66] Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;**30**:152-6.
[67] Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;**329**:753-6.
[68] Nickel JC. Value of urological investigation in a targeted group of women with recurrent urinary tract infections. *Can J Surg* 1992;**34**: 591-4.
[69] Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol* 1999;**161**:207-11.
[70] Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;**135**:9-16.
[71] Raz B, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2004;**38**:1413-9.
[72] ReJepson RG. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD001321.
[73] Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberrylingonberry juice and *Lactobacillus* GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001;**322**:1-5.
[74] Terris MK, Issa MM, Tacher JR. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis. *Urology* 2001;**57**:26-9.
[75] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency/Committee on Safety of Medicines. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *Curr Probl Pharmacovigilance* 2003;**29**:8.
[76] Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;**327**:1454.
[77] Grant P. Warfarin and cranberry juice: an interaction? *J Heart Valve Dis* 2004;**13**:25-6.
[78] Bruyère F. Utilisation de la canneberge dans les infections urinaires récidivantes. *Med Mal Infect* 2006;**36**:358.
[79] Lee BB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD003265.
[80] Allaert FA. Prévention des cystites récidivantes de la femme : étude en double aveugle contre placebo d'un extrait d'hibiscus sabdariffa L. *Lettre Infectiol* mars-avril 2010;(n°2):13-7.
[81] Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of contraceptive method on vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 2000;**181**:595-601.
[82] O'Grady F, Cattell WR. Kinetics of urinary tract infection. II. The bladder. *Br J Urol* 1966;**38**:156-62.
[83] Boen JR, Sylwester DL. The mathematical relationship among urinary frequency, residual urine, and bacterial growth in bladder infections. *Invest Urol* 1965;**2**:468-73.
[84] Hinman Jr. F, Cox CE. The voiding vesical defense mechanism: the mathematical effect of residual urine, voiding interval and volume on bacteriuria. *J Urol* 1966;**96**:491-8.
[85] Adatto K, Doebele KG, Galland L, Granowetter L. Behavioral factors and urinary tract infection. *JAMA* 1979;**241**:2525-6.
[86] Ervin C, Komaroff AL, Pass TM. Behavioral factors and urinary tract infection. *JAMA* 1980;**243**:330-1.
[87] Nygaard I, Linder M. Thirst at work--an occupational hazard? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997;**8**:340-3.
[88] Stauffer CM, van der Weg B, Donadini R, Ramelli GP, Marchand S, Bianchetti MG. Family history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *J Urol* 2004; **171**:1663-5.
[89] Battle M, Martin T, Fulton J. Lactulose may help prevent urinary tract infections. *BMJ* 2001;**323**:936.
[90] Stamey TA, Pfau A. Urinary infections: a selective review and some observations. *Calif Med* 1970;**113**:16-35.
[91] Amiri FN, Rooshan MH, Ahmady MH, Soliamani MJ. Hygiene practices and sexual activity associated with urinary tract infection in pregnant women. *East Mediterr Health J* 2009;**15**:104-10.
[92] Persad S, Watermeyer S, Griffiths A, Cherian B, Evans J. Association between urinary tract infection and postmicturition wiping habit. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;**85**:1395-6.
[93] Foxman B, Frerichs RR. An epidemiology of urinary tract infection: II. Diet, clothing, and urination habits. *J Public Health* 1985;**75**:1314-7.
[94] Farage M, Bramante M, Otaka Y, Sobel J. Do panty liners promote vulvovaginal candidiasis or urinary tract infections? A review of the scientific evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;**132**:8-19.
[95] POPI. *Guide de traitement*. POPI; 2003.
[96] Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;**4**:438-43.
[97] Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005;**55**:420-7.

[98] Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Grinsted P. Pivmecillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: a randomized controlled trial. *Scand J Prim Health Care* 2009;**27**:6-11.
[99] Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001;**61**:353-64.
[100] Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;**42**:363-71.
[101] E. Pilly. Maladies infectieuses et tropicales. Ed CMIT. (chap 42).
[102] Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of an antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Clin North Am* 1998;**25**:685-701.
[103] Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;**157**:935-9.

F. Bruyère (f.bruyere@chu-tours.fr).
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours, France.

J.-P. Boiteux.
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, 58, boulevard Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bruyère F., Boiteux J.-P. Épidémiologie, diagnostic et traitement des cystites aiguës isolées ou récidivantes de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-221-A-10, 2011.



Parasitoses urinaires

P. Bourée

Les parasites ont rarement une localisation strictement rénale. Cependant, la bilharziose urinaire est très fréquente en Afrique subsaharienne et se manifeste par une hématurie. L'hydatidose est essentiellement localisée au niveau hépatique, mais des localisations rénales sont possibles. D'autres parasitoses (filarioses, paludisme) provoquent des glomérulonéphrites par des réactions immunologiques, qui disparaissent avec le traitement spécifique du parasite responsable.

Mots clés : Parasitoses urinaires ; Bilharziose urinaire ; « Schistosoma haematobium » ; Paludisme ; Hydatidose rénale ; Dioctophyme

Plan

■ Introduction

Peu de parasites ont un tropisme pour le système urinaire, en dehors de certains schistosomes. Mais plusieurs parasites peuvent néanmoins se localiser dans les voies urinaires, provoquant une symptomatologie locale plus ou moins prononcée. Les deux principales parasitoses atteignant le système urinaire sont les bilharzioses urinaires et les échinococcoses, les autres parasites touchant rarement le rein, soit directement (dioctophymes), soit par des phénomènes immunologiques (filarioses, paludisme) (Tableau 1).

Tableau 1.
Fréquence de l'atteinte urinaire des parasites.

	Fréquente	Rare
Helminthes	Bilharziose urinaire Filarioses lymphatiques Filariose à *Loa loa*	Kyste hydatique Échinococcose alvéolaire Dioctophymose rénale Anguillulose Toxocarose
Protozoaires	Paludisme	Trichomonase Leishmaniose Trypanosomiase Amibiase Toxoplasmose

■ Bilharziose urinaire

Les bilharzioses urinaires, ou schistosomoses, sont des parasitoses très fréquentes en zones tropicales, dues à des trématodes. Il en existe cinq espèces avec une épidémiologie et une symptomatologie différentes (Tableau 2). Les troubles urinaires sont essentiellement dus à l'espèce *Schistosoma haematobium*. Cependant, les autres espèces peuvent, également, mais de façon indirecte, provoquer des perturbations rénales.

La bilharziose urinaire, due à l'infestation de l'homme par *Schistosoma haematobium*, est probablement très ancienne puisque des œufs calcifiés ont été retrouvés chez des momies calcifiées depuis plus de 1 000 ans avant J.-C. [1] L'hématurie avait déjà été notée par Avicenne, en particulier chez les caravaniers. Plus tard, Larrey avait remarqué la fréquence de l'hématurie dans les troupes de Bonaparte stationnées en Égypte. Les vers ont été découverts en 1851, par Théodor Bilharz, au Caire, dans les veines mésentériques d'un sujet décédé avec des antécédents d'hématurie.

Tableau 2.
Caractéristiques des différentes bilharzioses.

Espèces	Répartition géographique	Mollusque (hôte intermédiaire)	Hôte définitif	Localisation	Pathogénicité	Complications
Schistosoma haematobium	Afrique Moyen-Orient	Bulin	Homme	Veine mésentérique inférieure Plexus hypogastrique	Urinaire Hématurie ++	Dilatation et sténose urinaires Cancer de la vessie ?
Schistosoma mansoni	Afrique Amérique centrale Amérique du Sud Antilles	Planorbe	Homme, rongeurs	Veine mésentérique inférieure Plexus péricolique	Intestinale	Hypertension portale ± tardive
Schistosoma intercalatum	Afrique centrale	Bulin	Homme	Veine mésentérique inférieure Plexus rectal	Rectale	Rare
Schistosoma japonicum	Extrême-Orient	Oncomelania	Homme, animaux	Veine mésentérique supérieure	Hépatique	Hypertension portale précoce
Schistosoma mekongi	Laos Thaïlande, Cambodge	Tricula	Hommes, animaux	Veine mésentérique supérieure	Hépatique	Hypertension portale précoce



Figure 1. Répartition géographique de la bilharziose urinaire.

Épidémiologie

La bilharziose urinaire est répandue dans toute l'Afrique intertropicale, à Madagascar et au Proche-Orient, en particulier en Égypte dans toute la vallée du Nil (Fig. 1).

Le ver adulte, *Schistosoma haematobium* est un trématode blanchâtre mesurant de 10 à 15 mm (mâle), et grisâtre de 13 à 22 mm (femelle) (Fig. 2). L'extrémité antérieure est pourvue de deux ventouses (une pour la cavité buccale, l'autre comme organe de fixation). Le mâle est un ver plat, mais formant une sorte de gouttière, ou canal gynécophore, dans lequel vient se loger la femelle. Ces vers, situés dans la lumière des vaisseaux, se nourrissent d'hématies et de plasma. Ils ont une durée de vie de 5 à 10 ans. La femelle pond environ 300 œufs par jour.

Le cycle est indirect. Les vers adultes situés dans les vaisseaux de la vessie émettent leurs œufs qui traversent la paroi vésicale, tombent dans la lumière de la vessie et sont éliminés avec les urines.

Dans l'eau douce, ils éclosent et en sort l'embryon ou *miracidium*. Celui-ci nage vers un mollusque, le bulin, dont il traverse les téguments. Il se transforme en sporocyste, gagne l'hépatopancréas et donne des sporocystes fils qui deviennent des furcocercaires mesurant environ 500 µm (Fig. 3). Ces dernières quittent le bulin en traversant les téguments, et nagent dans l'eau, où la majorité d'entre elles vont disparaître. Cependant, quelques-unes vont se fixer sur un hôte définitif et continuer le cycle (Fig. 4).



Figure 2. Schistosomes adultes.

L'homme s'infeste lors d'un bain en eau douce, surtout pendant les heures chaudes et ensoleillées. Les furcocercaires se fixent sur la peau qu'elles transversent en 10 minutes environ et gagnent la circulation. Seules les têtes rentrent dans l'organisme, la queue restant à l'extérieur.

La majorité des parasites restent au niveau de la peau. En 4 jours, les parasites survivants, ou schistosomules, atteignent les poumons puis le cœur gauche et la grande circulation, pour arriver dans les vaisseaux hépatiques en 10 à 20 jours, et muer en stade adulte. Après fécondation, les femelles remontent la circulation porte à contre-courant pour gagner les lieux de ponte : plexus hémorroïdal, plexus vésicaux et vaginaux. Les œufs pondus alors traversent la paroi vésicale et tombent dans la cavité vésicale pour être éliminés avec les urines. D'autres vont continuer leur périple dans le courant sanguin pour aller s'emboliser dans différents organes où ils forment un granulome à corps étranger (cellules lymphocytaires, monocytes, macrophages) qui évolue vers une fibrose puis une calcification. Les vers adultes ne provoquent qu'une endophlébite inflammatoire.



Figure 3. Furcocercaires.



Figure 5. Hématurie bilharzienne.

Symptômes cliniques

L'incubation correspond à la traversée cutanée. Elle se manifeste par une dermatite au niveau de la pénétration transcutanée des furcocercaires : plaques érythémateuses et prurigineuses qui disparaissent en quelques jours. Cette réaction dermique, d'ailleurs plus modérée avec *Schistosoma haematobium* qu'avec les autres schistosomes, disparaît avec les répétitions des infestations.

La phase d'invasion correspond à la migration des schistosomules dans l'organisme. À ce stade, les jeunes parasites ont un métabolisme important et libèrent des substances antigéniques, responsables des symptômes cliniques de cette phase. Cependant, les réactions observées sont plus faibles avec *Schistosoma haematobium,* mieux adapté à l'homme qu'avec les autres espèces.

La phase d'état, survenant après 2 mois d'infestation, se manifeste par une hématurie, microscopique ou macroscopique, souvent abondante et totale (Fig. 5) parfois associée à une dysurie et à une pollakiurie.

Complications

L'atteinte des voies urinaires va provoquer des sténoses et des dilatations des uretères, jusqu'à une hydronéphrose, qui va comprimer le tissu rénal, aboutissant à l'insuffisance rénale. Le rôle favorisant de la bilharziose dans la formation de lithiase rénale a été évoqué. [2]

Les manifestations cliniques sont des lombalgies, des coliques néphrétiques, une pyélonéphrite ou une néphrite interstitielle. Les glomérulonéphrites mésangioprolifératives exsudatives [3] sont dues à des complexes immuns circulants dans les capillaires glomérulaires et aux dépôts d'immunoglobulines M (IgM) et de C3. [4] Elles sont possibles également avec des espèces intestinales, [5, 6] mais assez rarement avec *Schistosoma japonicum*. [7] Sur le plan expérimental, il a été montré, chez des hamsters, que la glomérulopathie apparaissait après une courte exposition, même si elle était rapidement traitée. [8] Une surinfection par les salmonelles peut survenir. [9] Enfin, les lésions provoquées par la bilharziose pourraient favoriser la formation de calculs urinaires.

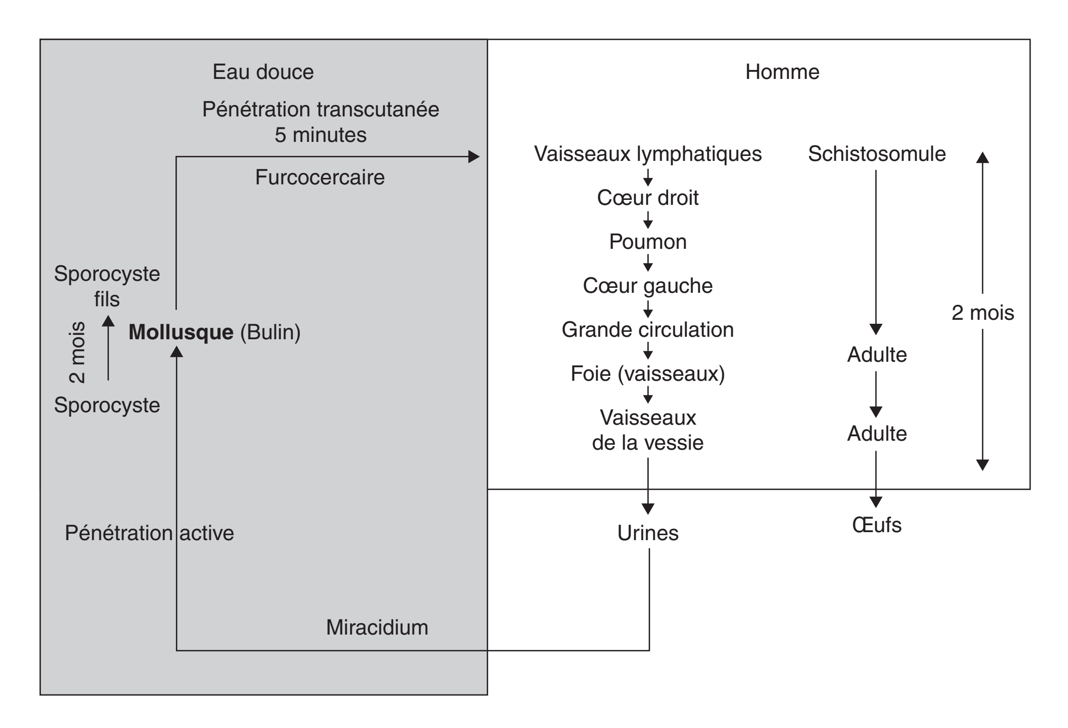


Figure 4. Cycle de la bilharziose urinaire (d'après P. Bourée, *Aide-mémoire de parasitologie*, Ed. Flammarion, 2003).



Figure 6. Vessie bilharzienne calcifiée.

Schistosoma haematobium peut aussi envahir la sphère génitale chez l'homme, provoquant une orchite, une épididymite, une funiculite, une hémospermie ou une prostatite. [10] Chez la femme, les lésions papillomateuses bourgeonnantes de la vulve sont rares. [11] Les érosions du col sont assez fréquentes, mais n'évoluent pas vers la cancérisation. Des ulcérations et des papillomes sont possibles sur la paroi vaginale. Les lésions granulomateuses au niveau de l'endomètre peuvent être responsables d'avortements spontanés, de prématurité, voire de stérilité. Il en est de même avec l'atteinte des trompes (fibrose risquant d'obstruer la lumière) et des ovaires (fibrose) qui peut provoquer une stérilité ou une grossesse ectopique. [12]

La complication majeure de la bilharziose vésicale est le cancer de la vessie, surtout sur la paroi postérieure, d'aspect verruqueux ou plus souvent nodulaire. Il y aurait un déficit enzymatique dans la paroi vésicale bilharzienne, qui diminuerait la capacité de détoxication des composés endogènes carcinogènes de la bilharziose. [13] Ce carcinome épidermoïde diffuse peu en raison de l'environnement de la fibrose bilharzienne. Cette tumeur bilharzienne provoque des mictions douloureuses, une hématurie importante et une baisse de l'état général. Il semble que les lésions de métaplasie après infestation bilharzienne soient plus fréquentes chez l'adolescent et après 60 ans. [14] Le diagnostic ne peut être affirmé que par la biopsie.

D'autres complications sont possibles avec *Schistosoma haematobium*. Une hépatosplénomégalie est possible, mais surtout fréquente avec les espèces digestives de bilharziose (*Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum, Schistosoma mekongi*) qui peuvent évoluer vers un tableau d'hypertension portale : ascite, circulation collatérale, varices œsophagiennes, œdème des membres inférieurs. La survenue de syndrome néphrotique est possible à ce stade, dans 12 à 15 % des cas par formation de complexes immuns, [15, 16] mais est rare avec *Schistosoma japonicum*.

L'atteinte pulmonaire est due à un grand nombre d'œufs arrivés au poumon, soit par anastomoses portocaves, soit par migration erratique de vers adultes dans les artérioles pulmonaires. Ces œufs forment une endartérite diffuse puis fibreuse obstruant les vaisseaux, évoluant vers une hypertension artérielle pulmonaire puis l'insuffisance ventriculaire droite. L'atteinte neurologique due à la migration ectopique des parasites (myélite transverse, compression médullaire) se manifeste par une paraplégie progressive, avec des troubles sphinctériens. L'atteinte cutanée est possible (papules isolées ou groupées) au niveau de l'abdomen, du périnée ou du scrotum.

Diagnostic

Imagerie

- La radiographie d'abdomen sans préparation révèle des calcifications de la paroi vésicale : fines calcifications linéaires plus ou moins continues, calcification totale (vessie « porcelaine »), ou bande plissée horizontale visible dans le petit bassin (vessie en réplétion) (Fig. 6). Une calcification des bas uretères est possible. Un résidu postmictionnel est assez fréquent.



Figure 7. Hydronéphrose.



Figure 8. Échographie : paroi vésicale calcifiée.

- L'urographie intraveineuse est encore utile pour préciser une image d'hydronéphrose (images en « boules ») et étudier les uretères et la fonction excrétoire des reins (Fig. 7). Les uretères apparaissent moniliformes (en raison de sténoses étagées), ou dilatés et rigides. Les sténoses sont plus fréquentes au niveau des uretères pelviens, car les parasites se localisent préférentiellement au niveau des plexus veineux périurétéraux iliopelviens. Une sténose importante peut se traduire par un rein « muet ».
- L'échographie, peu onéreuse, bien tolérée et transportable, est indispensable pour établir le bilan d'extension de la bilharziose : vessie avec une paroi mamelonnée, irrégulière, épaissie (Fig. 8), polypes sessiles ou pédiculés ; cavités pyélocalicielles dilatées, à contours irréguliers, au maximum hydronéphrose uni- ou bilatérale. Mais les uretères sont peu visibles. La tomodensitométrie montre bien le contour calcifié de la vessie (Fig. 9).
- La cystoscopie est surtout indiquée en préopératoire, pour préciser l'étendue des lésions, ou en cas d'hématurie importante. Plusieurs stades évolutifs ont été décrits, en fonction du développement des granulomes inflammatoires développés autour des œufs : petites granulations blanchâtres, en « sucre en poudre » sur une muqueuse inflammatoire, aspects de grains de riz, polypes ou tuméfaction (bilharziomes), ulcérations superficielles ou profondes. La cystoscopie est utile pour

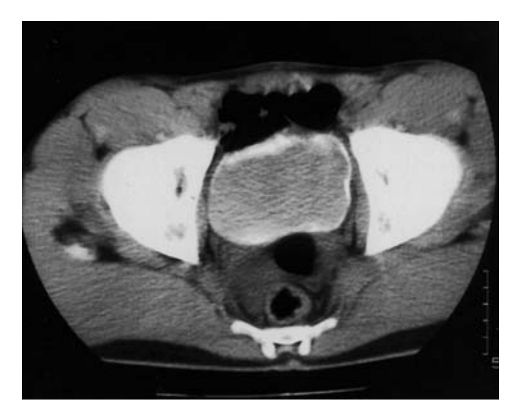


Figure 9. Tomodensitométrie : vessie calcifiée.

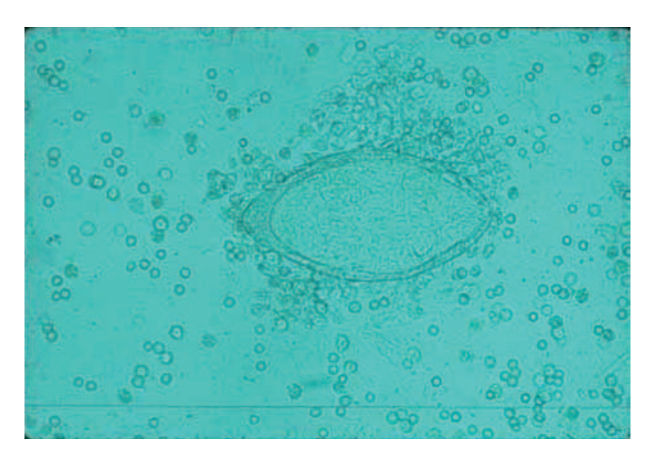


Figure 10. Œufs de *Schistosoma haematobium* dans les urines.

visualiser l'aspect macroscopique des lésions et permettre une biopsie, surtout en cas de doute sur une possible dégénérescence.

Examens biologiques

- L'hémogramme révèle une hyperleucocytose avec hyperéosinophilie, qui est surtout élevée lors de la phase d'invasion, et régresse ensuite pour descendre à un taux subnormal en 2 à 3 mois.
- L'examen des urines est essentiel pour affirmer une bilharziose urinaire. Une bandelette urinaire permet déjà d'affirmer l'hématurie.

Les œufs de *Schistosoma haematobium* sont retrouvés dans les urines, de préférence recueillies le matin, après sédimentation ou centrifugation. Si l'examen est négatif, il faut le répéter après un léger effort du patient (sautillements sur place pendant quelques instants). Il est possible de retrouver parfois des œufs de *Schistosoma haematobium* dans les selles.

Ces œufs sont ovoïdes, mesurant environ 130 × 50 μm, et sont munis d'un éperon terminal, avec une coque fine et lisse (Fig. 10). Ils contiennent un embryon cilié ou *miracidium*. Au microscope, il est aisé de distinguer les œufs vivants, incolores avec un mouvement liquidien autour de l'embryon dû aux cils vibratiles, des œufs morts, calcifiés, et de couleur noirâtre.

- La mise en évidence de ces œufs est possible dans la biopsie de muqueuse rectale. Les œufs sont rapidement visibles dans la biopsie, écrasée dans la gomme au chloral. Les œufs vivants apparaissent jaune clair et les œufs morts sont calcifiés et noirs (Fig. 11). La pièce peut aussi être fixée, coupée, et colorée au Ziehl-Neelsen les œufs restent de couleur verte, comme l'ensemble de la biopsie (Ziehl négatif) (Fig. 12), au contraire des œufs de *Schistosoma mansoni* ou de *Schistosoma intercalatum* (avec lequel *Schistosoma haematobium* peut être confondu) qui apparaissent rouges (Ziehl positif).

Les œufs peuvent aussi être retrouvés dans les biopsies d'autres organes (foie, organes génitaux). Il est intéressant de constater sur les biopsies le peu de réactions tissulaires autour des parasites adultes (Fig. 13).

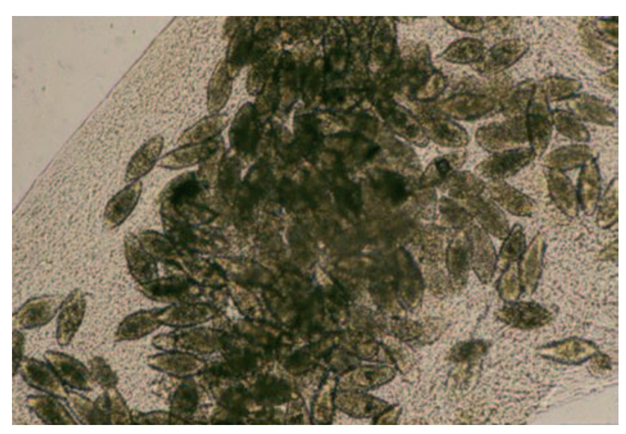


Figure 11. Biopsie rectale : œufs de *Schistosoma haematobium*.

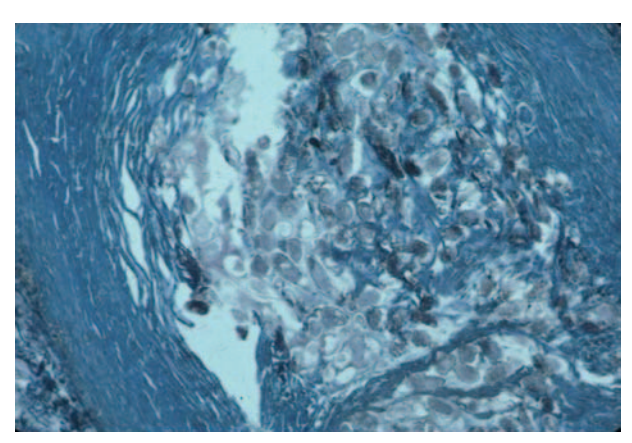


Figure 12. Biopsie rectale : œufs de *Schistosoma haematobium* (coloration de Ziehl-Neelsen négative).

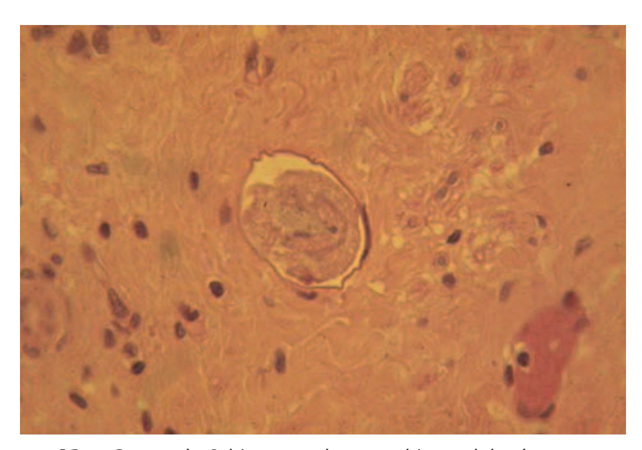


Figure 13. Coupe de *Schistosoma haematobium adulte* dans une vessie.

- Le sérodiagnostic est surtout utile pendant les deux premiers mois après l'infestation, alors que l'éosinophilie sanguine est élevée, mais les œufs non encore retrouvés dans les excreta, le cycle du parasite n'étant pas achevé.

Ces réactions font appel à différentes techniques. Celles utilisant des antigènes vivants : œufs (réaction de circumova précipitation de Oliver Gonzales) ou furcocercaires (réaction péricercarienne de Vogel-Minning) sont un peu désuètes, car uniquement qualitatives et nécessitent d'entretenir le cycle artificiel de la bilharziose au laboratoire.

Les techniques récentes sont l'hémagglutination indirecte, l'immunofluorescence, l'*enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa), ou le *western blot*. Ces réactions donnent, dans l'ensemble, des résultats moins nets dans les bilharzioses urinaires que dans les bilharzioses intestinales, car l'antigène utilisé est *Schistosoma mansoni*.

Traitement et prophylaxie

Le niridazole, ou Ambilhar®, utilisé pendant très longtemps, a été abandonné en raison de ses effets secondaires. Le traitement actuel est le praziquantel (Biltricide®), à la dose de 40 mg/kg en prise unique, bien toléré. Outre la destruction des parasites, le produit provoque une régression des polypes, mais reste sans effet sur la fibrose et les calcifications.

L'efficacité thérapeutique se constate avec la régression des symptômes cliniques en quelques semaines et des symptômes biologiques en quelques mois : disparition des œufs, régression de l'hyperéosinophilie et du taux de sérodiagnostic. Ces deux derniers examens peuvent révéler une exacerbation passagère de leur taux dans la quinzaine de jours suivant le traitement, en raison de la destruction des parasites et donc de la libération nouvelle d'antigènes.

En cas d'insuffisance rénale grave, par néphropathie tubulo-interstitielle chronique, une éventuelle néphrectomie est parfois indispensable. Une néphrostomie est souvent nécessaire pour corriger la dilatation liée à l'obstruction provoquée par les sténoses urétérales. Si les sténoses siègent au niveau pelvien et sont étendues, il faut envisager une réimplantation dans la vessie, soit directe dans le dôme vésical, soit avec un mécanisme antireflux en réalisant un tunnel sous-muqueux ou une entéro-urétéroplastie, uni- ou bilatérale, en utilisant l'iléon préterminal. Si la rétraction vésicale est importante, il faut envisager une entéroplastie d'agrandissement avec de l'iléon. Mais ces interventions entraînent un risque fréquent d'infection urinaire chronique à *Pseudomonas*.

Les bilharziomes, responsables d'hématuries persistantes, malgré le traitement médical, peuvent être réséqués par voie endoscopique. En cas de cancer sur vessie bilharzienne, le traitement est le même que pour les autres formes de cancer de vessie. Toutefois, il semble que la radiothérapie soit moins efficace chez les sujets bilharziens. Par ailleurs, la cystectomie partielle ou totale est souvent nécessaire. [17]

En zone tropicale, il est utile d'entreprendre des traitements de masse, soit d'une partie (uniquement sujets jeunes ou sujets parasités après dépistage) soit de l'ensemble de la population concernée, avec des contrôles réguliers. Aucun vaccin n'est disponible, mais son étude se poursuit avec des résultats encourageants.

La prophylaxie réside dans l'éducation sanitaire continuelle depuis l'enfance et la construction et l'utilisation de latrines. En outre, il faut détruire les mollusques par des produits chimiques (Bayluscide®) ou biologiques (entretien des voies d'eau, conduites d'eau enterrées, élevage de canards qui se nourrissent de mollusques), mais ces méthodes sont difficiles à maintenir au long cours.

■ Hydatidose

Épidémiologie

L'hydatidose est le résultat de l'infestation de l'homme par la forme larvaire du tænia du chien, *Echinococcus granulosus*. Ce petit tænia, mesurant 3 à 8 mm, est composé d'une tête (ou scolex) et de quatre anneaux, le dernier formant un sac rempli d'œufs (Fig. 14).

Le tænia adulte est situé dans l'intestin grêle du chien, et les anneaux sont éliminés avec les fèces, les œufs étant disséminés dans la nature et très résistants aux températures extérieures. Ces œufs, contenant un embryon hexacanthe, sont avalés par les ovins et éclosent dans l'estomac. Les larves traversent la paroi intestinale et vont se fixer dans le foie et accessoirement dans les autres organes. Le mouton en meurt et est dévoré par le chien qui s'infeste alors.

L'hydatidose est donc fréquente dans les pays d'élevage comme le pourtour méditerranéen, l'Amérique du Sud, l'Afrique de l'Est, l'Australie et la Nouvelle-Zélande. Outre les ovins, plusieurs herbivores peuvent aussi être les hôtes intermédiaires : caprins, bovidés, camélidés, antilopes.

L'homme s'infeste par ingestion des œufs avec des aliments souillés, ou par des mains sales après avoir caressé un chien

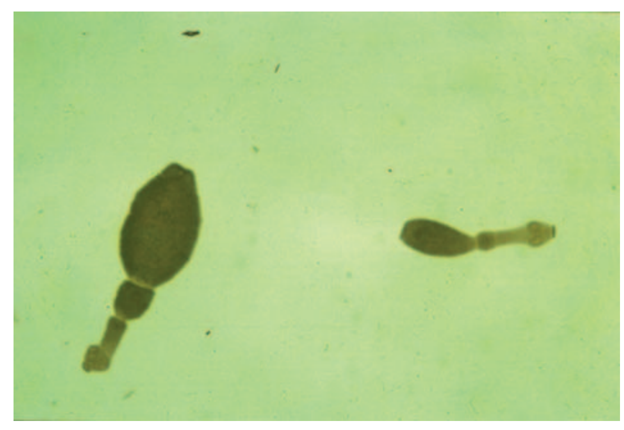


Figure 14. *Echinococcus granulosus* adulte.

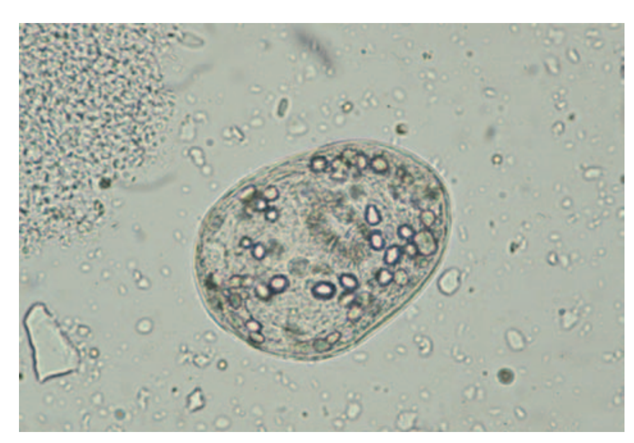


Figure 15. Scolex d'*Echinococcus granulosus*.

parasité. Après ingestion, les embryons hexacanthes traversent la paroi intestinale et gagnent le foie où la plupart d'entre eux (70 %) restent localisés. Cependant, certains d'entre eux gagnent d'autres organes, comme le poumon (20 %), le rein (2 à 3 %), la rate, les os, etc.

Le kyste hydatique est la forme larvaire du tænia, qui se développe sous forme d'une cavité sphérique de 1 à 10 cm de diamètre en plusieurs années. Ce kyste est rempli de liquide sous pression, clair, eau de roche, contenant de nombreux scolex (400 000 par mm^3) (Fig. 15). La paroi du kyste est formée de l'extérieur vers l'intérieur, d'un adventice (constitué du tissu rénal remanié et fibreux), d'une cuticule anhiste et d'une membrane proligère, mince, qui donne naissance à des bourgeons qui vont former les vésicules filles.

L'hydatidose rénale est souvent primitive et unilatérale, [18] surtout à gauche et en position corticale ou polaire. [19] Le kyste est univésiculaire chez l'enfant [20] et multivésiculaire chez l'adulte. L'atteinte bilatérale, exceptionnelle, est constatée en cas d'hydatidose multiple. [21]

Symptomatologie

En grossissant, le kyste refoule et étire les calices en amincissant leurs parois, et détruit le rein par compression du parenchyme. Parfois, il se rompt dans un calice et peut s'infecter. Au bout de plusieurs années, apparaît une calcification de la paroi.

Il n'y a pas de symptôme clinique spécifique. [22] En cas de kyste hydatique fermé, apparaît, habituellement après une latence clinique de plusieurs mois ou années, [23] une tuméfaction régulière et tendue de la fosse lombaire (85 %) ou des douleurs de la même région. [24] D'autres symptômes sont possibles comme une hématurie (15 %), une fièvre isolée, une pyélonéphrite, ou des signes de compression des organes de voisinage. Ainsi, la compression de l'artère rénale au niveau du hile peut-elle provoquer une hypertension artérielle, qui régresse après exérèse du kyste. [25] Un syndrome néphrotique est rare.

Tableau 3.
Aspects échographiques de l'hydatidose rénale.

Type	Image échographique	Diagnostic différentiel
I	Collection liquidienne Image anéchogène avec renforcement des échos postérieurs arrondie ou ovalaire, à limites nettes	Kyste séreux
II	Collection liquidienne à parois dédoublées (« membrane flottante ») Contours nets	Image caractéristique
III	Image cloisonnée en « nid d'abeilles » (vésicules filles)	Image caractéristique
IV	Échostructure hétérogène Contours irréguliers	
	- paroi fine	Kyste séreux compliqué
	- paroi épaisse	Abcès du rein, tumeur nécrosée
	- paroi épaisse, calcifiée	Hématome ancien abcès, tuberculose rénale, tumeur nécrosée et calcifiée
V	Parois denses Ligne arciforme avec cône d'ombre postérieur - kyste calcifié	Hématome ancien, tuberculose ancienne



Figure 16. Kyste hydatique rénal.

Des troubles digestifs sont possibles : douleurs de l'hypocondre droit, ballonnements abdominaux, parfois des vomissements. En cas de kystes hydatiques ouverts, survient une hydatidurie (émission dans les urines de vésicules filles, sous forme de petites vésicules blanches, « peau de raisin dans les urines », ce qui est très rare), [26] ou une hématurie totale.

Diagnostic

La radiographie d'abdomen sans préparation montre une tumeur kystique, calcifiée (liséré entourant plus ou moins le kyste, en « coquille d'œuf »).

L'échographie montre des aspects variables selon l'âge du kyste et son caractère plus ou moins calcifié, [27] et permet un diagnostic différentiel [28] (Tableau 3) :

- image hypoéchogène bien limitée (Fig. 16), avec un renforcement échographique postérieur ;
- image hypoéchogène avec aspects de cloisons, ou de parois décollées.

L'urographie intraveineuse permet de déceler un rein muet, de visualiser une communication éventuelle avec les voies excrétrices [29] et de localiser le ou les kystes :

- kyste polaire supérieur : aspect en « croissant de lune » ;
- kyste médiorénaux : aspect d'encorbellement et distension pyélocalicielle.

La tomodensitométrie permet de déterminer la taille et la localisation du kyste, de façon plus précise que l'échographie. En outre, c'est le meilleur examen pour rechercher d'autres éventuelles localisations abdominales de l'hydatidose. L'imagerie par résonance magnétique permet de mieux délimiter les contours du kyste et de visualiser des communications dans les voies excrétrices.

L'artériographie peut être utile pour visualiser les rapports vasculaires autour du ou des kystes, surtout en bilan préopératoire. Mais elle est de moins en moins réalisée. Le doppler peut révéler une diminution des vitesses de circulation dans les vaisseaux refoulés en périphérie du kyste et comprimés par des sténoses extrinsèques.

Le diagnostic est suggéré sur l'hyperéosinophilie, inconstante en cas de kyste rénal isolé et confirmé par la positivité du sérodiagnostic. Toutefois, les différentes techniques (hémagglutination, immunofluorescence, Elisa) sont nettement moins performantes (environ 60 %) que lors des localisations hépatiques.

Traitement

Le traitement est chirurgical : ablation du kyste ou aspiration transcutanée [30] en cas de kyste superficiel ou néphrectomie partielle ou totale si le rein est détruit ou le kyste ouvert dans les voies excrétrices. [31] En cas de néphrectomie partielle, la réexpansion du tissu rénal survient dans 93 % des cas. [32] La technique la plus souvent utilisée est alors la résection du dôme saillant. Mais des fistules urinaires postopératoires sont possibles. [33] Chez l'enfant, l'hydatidose rénale est rare et requiert le plus possible une chirurgie conservatrice. [20] La prophylaxie est basée sur le traitement des chiens et surtout sur l'hygiène alimentaire

■ Échinococcose alvéolaire

L'échinococcose alvéolaire est due au développement, chez l'homme, de la larve du tænia du renard, *Echinococcus multilocularis*. Cette parasitose sévit essentiellement en Europe centrale (atteignant l'est de la France) et dans les régions arctiques.

L'homme s'infeste par ingestion de baies sauvages contaminées (mûres, myrtilles, fraises des bois) ou en manipulant les renards (chasseurs). Le parasite va se développer essentiellement dans le foie. Après une latence de plusieurs années, la maladie se manifeste par un ictère progressif avec hépatomégalie dure et irrégulière et une altération de l'état général. L'imagerie médicale révèle de multiples lacunes hépatiques de tailles variables. Le diagnostic est confirmé par la biopsie. La seule thérapeutique possible est la transplantation hépatique.

Parfois, d'autres organes sont atteints, comme le poumon ou le rein (ce dernier dans 4 % des cas), [34] avec les mêmes lésions lacunaires multiples. Le pronostic de ces localisations multiples est très mauvais. [35]

■ Dioctophymose

Cette affection est due à un grand nématode, infestant souvent les canidés dans les pays froids et tempérés (Europe, Japon, Amérique). L'homme est atteint de façon exceptionnelle.

Le premier cas humain a été découvert en Hollande en 1658 lors de l'autopsie de l'archiduc d'Autriche. Les symptômes cliniques ont été décrits vers le milieu du XIXe siècle, et les caractères du parasite au début du XXe siècle. Mais ces œufs ont été retrouvés en Suisse dans des coprolithes datant de plus de 3000 ans avant J.-C. [36]

Ce nématode, rose ou rouge, mesure de 15 à 40 cm × 4 à 8 mm pour le mâle et de 30 à 100 cm × 1 mm pour la femelle.



Figure 17. Éléphantiasis des jambes.

La cavité buccale est hexagonale et entourée de six formations contractiles. La cuticule est mince et striée. L'extrémité postérieure du mâle est munie d'une bourse copulatrice et d'un spicule et celle de la femelle est effilée.

Les dioctophymes, qui se nourrissent de sang et de cellules, sont localisés dans le parenchyme rénal (surtout à droite), et accessoirement dans les uretères ou l'urètre. Des localisations sous-cutanées ont été signalées. Les œufs ovoïdes (70 × 45 µm), avec une coque épaisse et brunâtre et un bouchon muqueux à chaque pôle et contenant deux blastomères, sont éliminés avec les urines.

Ces œufs tombent alors dans l'eau douce, tiède et bien oxygénée où ils s'embryonnent. Ils sont ingérés par un annélidé, puis par des poissons d'eau douce (poissons-chats) ou des grenouilles qui sont ingérés par l'hôte définitif. Les larves traversent l'intestin et gagnent le rein. Dans la cavité pyélocalicielle, la larve mue en adulte qui se nourrit de sang et de cellules nécrosant le parenchyme. Le cycle dure environ une année. [37]

Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques : fièvre, lombalgies, voire colique néphrétique, hématurie, pyurie. [38] L'échographie peut montrer une masse rétropéritonéale. [39]

Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence des œufs caractéristiques dans les urines. [40] La néphrectomie totale en est la seule possibilité thérapeutique.

Filarioses lymphatiques

Les filarioses lymphatiques sont répandues dans toutes les zones tropicales. Elles résultent de l'infestation par des nématodes, surtout *Wuchereria bancrofti*, transmis par des moustiques (*Culex*). Les filaires lymphatiques vivent dans les vaisseaux lymphatiques et les embryons, ou microfilaires, sont dans la circulation sanguine.

Après une incubation de plusieurs mois à plusieurs années apparaissent des symptômes aigus (lymphangite, adénite). Au bout de plusieurs années surviennent des manifestations chroniques lymphatiques (lymphœdème, puis éléphantiasis des membres) (Fig. 17), génitales (hydrocèle, éléphantiasis du scrotum) et urinaires.

Les lymphatiques périnéaux se dilatent et provoquent des fistules lymphatico-urinaires, provoquant l'émission d'urines lactescentes [41] (Fig. 18). Cette chylurie est indolore, récidivante, avec souvent une hématurie. Des coliques néphrétiques sont possibles, ainsi que des surinfections bactériennes ou des pertes protidolipidiques. Des perturbations tubulaires et glomérulaires peuvent apparaître aux différents stades évolutifs de la maladie. [42]



Figure 18. Chylurie filarienne.



Figure 19. Microfilaire de *Wuchereria bancrofti*.

Le diagnostic est basé sur l'hyperéosinophilie sanguine, le sérodiagnostic de filariose, et la mise en évidence des microfilaires sanguicoles vers minuit, en raison d'une périodicité nocturne (Fig. 19). L'ivermectine (200 µg/kg) en cure unique en est le traitement actuel. En outre, la chylurie nécessite une mise au repos associée à un régime avec des triglycérides à chaînes moyennes. La chirurgie est parfois nécessaire en cas de chylurie persistante.

Filariose à « Loa loa »

La filariose à *Loa loa* est une filariose des forêts d'Afrique centrale, pays bordant le Golfe de Guinée, et transmise par un tabanidé (*Chrysops*).

Les vers adultes, mesurant environ 3 cm × 350 µm (mâle) et 6 cm × 500 µm (femelle), sont localisés dans le tissu cellulaire sous-cutané. Les microfilaires sanguicoles (250 × 8 µm) se trouvent dans la circulation superficielle aux heures chaudes de la journée (périodicité diurne), et dans les vaisseaux profonds, le reste du nycthémère.

Les formes asymptomatiques sont nombreuses. Dans les autres cas, les symptômes apparaissent après plusieurs mois ou années : œdèmes fugaces et migrateurs (œdème de Calabar) (Fig. 20), prurit, passage d'une filaire adulte sous la conjonctive ou sous la peau (sillon cutané érythémateux mobile).

Le diagnostic est basé sur l'hyperéosinophilie, le sérodiagnostic et la mise en évidence des microfilaires dans le sang vers midi.



Figure 20. Œdème de Calabar (*Loa loa*).

Au niveau rénal, les microfilaires peuvent migrer dans les vaisseaux glomérulaires et les capillaires du tissu interstitiel et provoquer une obstruction vasculaire. En outre, un dépôt de complexes immuns formé sur l'endothélium glomérulaire est retrouvé à la biopsie. [43] Cette glomérulopathie extramembranaire se manifeste par une protéinurie. [44] La survenue d'un syndrome néphrotique est possible. [45, 46] Ces troubles disparaissent habituellement avec le traitement de la filariose (ivermectine : 200 µg/kg en cure unique). Mais le traitement provoque une libération massive d'antigènes pouvant être responsable de phénomènes immunologiques aboutissant à un dépôt d'IgM et de C3 sur la membrane basale, [47] avec une élévation transitoire de la protéinurie. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse peut être nécessaire.

Paludisme

Le paludisme est dû à l'infestation de l'homme par un hématozoaire ou *Plasmodium*, transmis par un moustique (Anophèle femelle). Il existe quatre espèces de *Plasmodium* avec des caractéristiques différentes (Tableau 4).

L'accès de paludisme se manifeste par la succession de frissons, chaleur, sueurs. Le diagnostic est établi par la mise en évidence du *Plasmodium* sur le frottis sanguin. Le traitement varie selon les formes (chloroquine, atovaquone, halofantrine). [48]

Au cours de l'accès de paludisme, une insuffisance rénale fonctionnelle est fréquente, [49] avec dépôts d'IgM sur les glomérules et de complexes immuns, en rapport avec le *tumor necrosis facto*r. [50] Ceci est particulièrement fréquent en cas d'accès pernicieux, avec une oligoanurie, évoluant vers le décès dans 25 % des cas en 48 heures. [51]

Avec le traitement antipaludique adapté, l'insuffisance rénale fonctionnelle régresse spontanément. [52] En cas d'accès pernicieux sévère avec anurie, une épuration extrarénale peut être nécessaire, [53, 54] y compris chez l'enfant. [55]

Dans le cas de *Plasmodium malariae*, les rechutes peuvent persister pendant plusieurs années. En outre, peut survenir une néphrite quartane, due à une glomérulite membranoproliférative, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale fatale [56] et justifiant donc le recours à une dialyse péritonéale.

La prophylaxie comporte des mesures antimoustiques (moustiquaires imprégnées d'insecticides, produits insecticides diffusibles, répulsifs cutanés) et une chimioprophylaxie adaptée aux zones de chloroquinorésistance. Une insuffisance rénale ne contre-indique pas la chimioprévention.

Autres parasitoses

D'autres parasites peuvent être retrouvés exceptionnellement dans le système urinaire.

- L'onchocercose est une filariose sous-cutanée, transmise par un moucheron, la simulie. Les principaux symptômes sont plutôt un prurit intense, des nodules cutanés, et un risque de cécité par atteinte de la rétine. Les microfilaires sont recherchées dans une biopsie cutanée exsangue. Il y a une fréquente réaction glomérulaire. [57] En outre, sous l'effet du traitement par diéthylcarbamazine, des microfilaires sont retrouvées dans les urines [58].

Gale

Au cours de la gale, avec un prurit intense et une surinfection cutanée, peut survenir une glomérulonéphrite postinfectieuse. [59, 60] L'ivermectine en est le traitement actuel.

« Trichomonas »

La découverte de *Trichomonas* dans les urines est possible en cas d'atteinte génitale importante chez la femme. Chez l'homme, les *Trichomonas* sont retrouvés à l'examen de l'exsudat urétral, en cas d'urétrite aiguë ou de prostatite. Le traitement par le tinidazole est efficace. Un syndrome néphrotique avec hématurie a été rapporté chez des soldats italiens en Éthiopie, en rapport avec des *Trichomonas*. [61]

Myiases

L'émission de larves de mouches dans les urines, ou myiases urinaires, est rare. Il s'agit de larves de *Fannia*, [62] constatées chez des ruraux à l'hygiène précaire. [63, 64] Mais d'autres larves de mouches ont été retrouvées dans les urines. [65, 66] Il n'y a pas de traitement spécifique.

Anguillules

Habituellement, les anguillules, dont la contamination s'effectue par voie transcutanée, sont situées dans l'intestin, et sont retrouvées dans l'examen parasitologique des selles. Ces parasites peuvent diffuser dans l'organisme en cas d'immunodépression ou de corticothérapie. [67] Des œufs d'anguillules (*Strongyloides stercoralis*) ont été retrouvés exceptionnellement dans l'exsudat urétral d'un patient atteint de leucémie myéloïde chronique sous chimiothérapie. [68] Un syndrome néphrotique a déjà été rapporté au cours d'une infestation par les anguillules, [69, 70] avec parfois une issue fatale. [71] Le traitement anciennement par le thiabendazole [72] et actuellement par l'ivermectine [73] est efficace et bien toléré, malgré l'insuffisance rénale.

Leishmaniose

La leishmaniose viscérale, ou kala-azar, est la conséquence de l'infestation par *Leishmania donovani* et *Leishmania chagasi*

Tableau 4.
Caractéristiques des différents *Plasmodium*..

Nom	Répartition géographique	Incubation	Fièvre	Parasitémie	Complications	Traitement
Plasmodium falciparum	Zones tropicales	10 jours	Tierce maligne (la plus grave)	1 à 50 %	Accès pernicieux	Malarone Halfan Quinine
Plasmodium vivax	Asie du Sud-Est Amérique du Sud	12 jours	Tierce bénigne	0,5 à 2 %	Paludisme viscéral évolutif	Nivaquine -
Plasmodium ovale	Afrique centrale	12 jours	Tierce bénigne	0,05 à 2 %	-	Nivaquine -
Plasmodium malariae	Zones tropicales (rare)	20 jours	Quarte bénigne	0, 1 à 2 %	Néphrite	Nivaquine

transmis par un petit diptère, le phlébotome. Cette affection sévit sur le pourtour méditerranéen, en Afrique de l'Est, en Inde, en Chine et en Amérique du Sud. Des lésions glomérulaires ont été observées en cas de leishmanioses viscérales, ou kala-azar, avec des dépôts denses sur la membrane basale des glomérules. [74, 75] L'atteinte rénale est rare, [76] mais un syndrome néphrotique a déjà été décrit. [77] L'atteinte glomérulaire a bien été démontrée sur le plan expérimental chez le hamster. [78] Habituellement, le diagnostic de leishmaniose viscérale est évoqué sur l'hémogramme (pancytopénie), la vitesse de sédimentation élevée, l'élévation des protides sériques (surtout les IgG) et confirmé par la mise en évidence des leishmanies sur le myélogramme. Le traitement est basé sur les dérivés de l'antimoine ou sur l'amphotéricine B, surtout en cas d'immunodépression.

Trypanosomiases

La trypanosomiase humaine africaine, due à *Trypanosoma brucei gambiense* (Afrique de l'Ouest ou centrale) ou *rhodesiense* (Afrique de l'Est), est transmise par les glossines ou « mouches tsé-tsé ». Elle est en expansion actuellement en Afrique subsaharienne. Quelques cas d'atteinte glomérulaire auto-immune ont été décrits et ont été confirmés sur le plan expérimental. [79] Il en est de même avec *Trypanosoma cruzi*, responsable de la maladie de Chagas, en Amérique du Sud, transmise par des punaises.

Amibiase

L'amibiase, due à l'ingestion de kystes d'*Entamoeba histolytica*, provoque des troubles digestifs (diarrhées glairosanglantes), puis un abcès hépatique. Des patients ont ressenti des œdèmes diffus, avec une protéinurie et une cryoglobulinémie. Dans un tel cas, un retentissement rénal a déjà été observé, avec des dépôts d'IgG et de C3 sur la membrane glomérulaire, qui ont disparu après traitement de l'amibiase par les dérivés imidazolés. [80, 81] Une glomérulite chronique a été rapportée comme étant associée à l'amibiase. [82]

Toxocarose

La toxocarose, ou larva migrans viscérale, due à l'ingestion accidentelle d'œufs de *Toxocara canis,* est une impasse parasitaire chez l'homme. De ce fait, les larves peuvent migrer dans tous les organes (foie, poumons...), provoquant des troubles variés selon l'organe atteint. Des complexes immunologiques ont été signalés au niveau glomérulaire, avec survenue d'un syndrome néphrotique. [83] Le diagnostic ne peut être affirmé que par le sérodiagnostic.

Toxoplasmose

La toxoplasmose, due à *Toxoplasma gondii*, parasite du système réticuloendothélial, est fréquemment asymptomatique. Elle est potentiellement grave chez la femme enceinte (malformation fœtale) et le sujet immunodéprimé (atteintes cérébrales). Des atteintes glomérulaires ont été signalées et des localisations ont été retrouvées dans la vessie de sujets positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). [84, 85] Le diagnostic est établi sur le sérodiagnostic (IgG et IgM).

Conclusion

En dehors du dioctophyme rénal, les parasites ont rarement une localisation strictement rénale. Cependant, devant une hématurie chez un sujet originaire d'Afrique subsaharienne, il faut évoquer avant tout une bilharziose urinaire. Une masse lombaire chez un sujet originaire d'Afrique du Nord peut être due à une hydatidose rénale. Les autres parasites atteignent le rein de façon indirecte en raison de réactions immunologiques et la fonction rénale est le plus souvent rétablie avec le traitement spécifique du parasite en cause.

“ Points forts

- La principale parasitose ayant une localisation rénale est la bilharziose due à *Schistosoma haematobium*.
- L'hématurie due à la bilharziose, le plus souvent indolore, est considérée comme « physiologique » par les Africains, et donc n'entraîne pas de consultation.
- Devant une hématurie chez un Africain, la toute première étiologie à évoquer est la bilharziose urinaire.
- L'examen parasitologique des urines est l'examen fondamental pour affirmer le diagnostic.
- Le traitement est actuellement simple : prise unique et bien tolérée de praziquantel.

? Références

[1] Miller RE, Armelagos GJ, Ikram S, De Jonge N, Krijger FW, Deelder AM. Paleo-epidemiology of *Schistosoma* infection in mummies. *Br Med J* 1992;**304**:555-6.

[2] Abdel Aziz MK, EL Ekiaby AA, Mangoud AM, Essa MH, Essa TM, Handi KN, et al. Schistosomiasis affection of the kidney as a possible cause renal of renal stone formation. *J Egypt Soc Parasitol* 1991;**21**: 487-95.

[3] Barsoum RS. Schistosomiasis and the kidney. *Semin Nephrol* 2003;**23**: 34-41.

[4] Abensur H, Nussenzveig I, Saldanha LB, Pestalozzi MS, Barros MT, Marcondes M, et al. Nephrotic syndrome associated with hepato intestinal schistosomiasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992;**34**:273-6.

[5] Sobh M, Moustafa F, El-Arbagy A, El-Din MS, Shamaa S, Amer G. Nephropathy in asymptomatic patients with active *Schistosoma mansoni* infection. *Int Urol Nephrol* 1990;**22**:37-43.

[6] Martinelli R, Pereira LJ, Brito E, Rocha H. Clinical course of focal segmental glomerulosclerosis associated with hepatosplenic Schistosomiasis *mansoni*. *Nephron* 1995;**69**:131-4.

[7] Watt G, Long GW, Calubaquib C, Ranoa CP. Prevalence of renal involvement in *Schistosoma japonicum* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;**81**:339-42.

[8] Sobh MA, Moustafa FE, Hamed SM, Ghoneim MA. Infectious glomerulopathy induced by a defined agent (*Schistosoma mansoni*): progression despite early elimination of the causal agent. *Exp Nephrol* 1993;**1**:261-4.

[9] Bourée P, Botterel F, Romand S. Delayed *Salmonella* bacteriuria in a patient infected with *Schistosoma haematobium*. *J Egypt Soc Parasitol* 2002;**32**:355-60.

[10] Patil PS, Elem B. Schistosomiasis of the prostate and the seminal vesicles: observations in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1988;**91**:245-8.

[11] Savioli L, Neve H. Vulva *Schistosoma haematobium* lesion treated with praziquantel. *Trop Doct* 1990;**20**:45-6.

[12] Helling-Giese G, Sjaastad A, Poggensee G, Kjetland EF, Richte J, Chitsulo L, et al. Female genital schistosomiasis: relationship between gynecological and histopathological findings. *Acta Trop* 1996;**62**: 257-67.

[13] Sheweita SA, El-Shahat FG, Bazeed MA, Abu El-Maati MR. O'Connor. PJ. Effects of *Schistosoma haematobium* infection on drug-metabolizing enzymes in human bladder cancer tissues. *Cancer Lett* 2004;**205**:15-21.

[14] Hodder SL, Mahamoud AA, Sorenson K, Weinert DM, Stein RL, Ouma JH, et al. Predisposition to urinary tract epithelial metaplasia in *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg* 2000;**63**: 133-8.

[15] Andrade A, Van Marck E. Schistosomal glomerular disease. A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984;**79**:499-506.

[16] Kaiser C, Doehring-Schwerdtfeger E, Abdel-Rahim IM, Daubner G, Vester U, Homedia MM, et al. Renal function and morphology in Sudanese patients with advanced hepatosplenic schistosomiasis and portal hypertension. *Am J Trop Med Hyg* 1989;**42**:176-85.

[17] Mianné D, Perret JL, Lavilledieu S. Bilharziose urogénitale. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-230-A-10, 1998: 13p.

[18] Gogus C, Safak M, Baltaci S, Turkolmez K. Isolated renal hydatidosis: experience with 20 cases. *J Urol* 2003;**169**:186-9.

[19] Hammoudi F, Hartani M. Imagerie du kyste hydatique du rein. Réflexions à propos de 35 cas. *J Radiol* 1989;**70**:549-55.
[20] Amrani A, Zehouni H, Benabdallah FF, Belkacem R, Outarahout O. Le kyste hydatique du rein chez l'enfant : à propos de 6 cas. *Ann Urol* 2003;**37**:8-12.
[21] Ozbey I, Aksoy Y, Polat O, Atmaca AF, Demirel A. Clinical management of hydatid disease of the urinary tract. *J Int Med Res* 2002;**30**: 346-52.
[22] Sengor F, Narter F, Erdogan K, Soze IT. Echinococcal cyst of the kidney: a review of the management of 11 cases. *Int Urol Nephrol* 1996; **28**:289-94.
[23] Benchekroum A, Lachkar A, Soummana A, Faik M, Marzouk M, Farith MH, et al. Kyste hydatique du rein. À propos de 45 cas. *Ann Urol* 1999;**33**:19-24.
[24] Horchani A, Nouira Y, Kbaier I, Attyaoui F, Zribi AS. Hydatid cyst of the kydney. A report of 147 controlled cases. *Eur Urol* 2000;**38**:461-7.
[25] Imani F, Gillet J, Benchekroun A, Benomar M, Moreau JF. Aspects radiologiques des kystes hydatiques du rein. À propos de 10 cas vérifiés. *J Radiol Electrol* 1977;**58**:135-44.
[26] Unsal A, Cimentepe E, Dilmen G, Yenidunya S, Saglam R. An unusual cause of renal colic: hydatiduria. *Int J Urol* 2001;**8**:319-21.
[27] Horchani A, Hassine W, Gharbi HA, Saied H, Ayed M, Zmerli S. Apport de l'échotomographie dans le diagnostic du kyste hydatique du rein. À propos de 43 cas vérifiés. *J Urol* 1983;**89**:515-20.
[28] Buchon R, Vicens JL, Larroque P, Tellier P, Celton H, Tolarmin A, et al. Kyste hydatique rénal. Apport de la radiologie; à propos d'un cas. *J Radiol* 1988;**69**:771-4.
[29] Vargas-Serrano B, Ferreiro-Arguelles C, Rodriguez-Romero R, Marcos del Rio N. Imaging findings in renal hydatid disease. *Eur Radiol* 1997;**7**:548-51.
[30] Goel MC, Agrawal MR, Misra A. Percutaneous drainage of renal hydatid cyst: early results and follow-up. *Br J Urol* 1995;**75**:724-8.
[31] Zmerli S, Ayed M, Horchani A, Chami I, El Ouakdi M, Ben Slama MR. Hydatid cyst of the kidney: diagnosis and treatment. *World J Surg* 2001; **25**:68-74.
[32] Fekak H, Bennani S, Rabii R, Mezzour MH, Debbagh A, Joual A, et al. Kyste hydatique du rein : à propos de 90 cas. *Ann Urol* 2003;**37**:85-9.
[33] Ameur A, Lezrek M, Boumdin H, Touiti D, Abbar M, Beddouch A. Le kyste hydatique du rein. Traitement à propos de 34 cas. *Prog Urol* 2002; **12**:409-14.
[34] Turker Koksal I, Tefekli A, Lilicaslan I, Erdemir F, Kadioglu T, Esen T. Hydatid disease of the kidney caused by *Echinococcus multilocularis:* a rare clinical entity. *Urol Int* 2001;**67**:310-2.
[35] Bourée P, Seguin M, Labayle D, Longchal E. Échinococcose alvéolaire multiple : infestation probable dans la Creuse. *Presse Méd* 1978;**7**: 2480.
[36] Le Bailly M, Leuzinger U, Bouchet F. Diotophymidae eggs in coprolites from Neolithic site of Arbon- Bleiche 3 (Switzerland). *J Parasitol* 2003;**89**:1073-6.
[37] Nozais JP. Dioctophymose. In: Nozais JP, Datry A, Danis M, editors. *Traité de parasitologie médicale*. Paris: Pradel; 1996. p. 521-3.
[38] Ignjatovic I, Stojkovic I, Kutlesic C, Tasic S. Infestation of the human kidney with *Dioctophyma renale*. *Urol Int* 2003;**70**:70-3.
[39] Sun T, Turnbull A, Lieberman PH, Sternberg SS. Giant kidney worm (*Dioctophyma renale)* infection mimicking retroperitoneal neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1986;**10**:508-12.
[40] Beaver PC, Theis JH. Dioctophymatid larval nematode in a subcutaneous nodule from man in California. *Am J Trop Med Hyg* 1979; **28**:206-12.
[41] Carme B, Moulia-Pelat PH. Filarioses lymphathiques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-514-A-10, 1996: 16p.
[42] Langhammer J, Birk HW, Zahner H. Renal disease in lymphatic filariasis: evidence for tubular and glomerular disorders at various stages of the infection. *Trop Med Int Hlth* 1997;**2**:875-84.
[43] Katner H, Beyt Jr. BE, Krotoski WA. Loiasis and renal failure. *South Med J* 1984;**77**:907-8.
[44] Pillay VK, Kirch E, Kurtzman NA. Glomerulopathy associated with filarial loiasis. *JAMA* 1973;**225**:179.
[45] Pakasa NM, Nsela NM, Nyimi LM. Secondary collapsing glomerulopathy associated with *Loa loa* filariasis. *Am J Kidney Dis* 1997;**30**:836-9.
[46] Hall CL, Stephens L, Peat D, Chiodini PL. Nephrotic syndrome due to loiasis following a tropical adventure holiday: a case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2001;**56**:247-50.
[47] Cruel T, Arborio M, Schill H, Neveux Y, Nedelec G, Chevalier B, et al. Néphropathie et filariose à *Loa loa*. À propos d'un cas de réaction adverse à la prise d'ivermectine. *Bull Soc Pathol Exot* 1997;**90**:179-81.
[48] Bourée P. Traitement actuel du paludisme. *Antibiotiques* 2003;**5**: 198-207.
[49] Bourée P, Barry B. Accès pernicieux palustres et insuffisance rénale aiguë. Étude de 17 cas. *Bull Soc F Parasitol* 1996;**14**:107-13.
[50] Eiam-Ong S, Sitprija V. *Falciparum* malaria and the kidney: a model inflammation. *Am J Kidney Dis* 1998;**32**:361-75.
[51] Naqvi R, Ahmad E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Outcome in severe acute renal failure associated with malaria. *Nephrol Dial Transplant* 2003;**18**:1820-3.
[52] Sitprija V. Nephropathy in *falciparum* malaria. *Kidney Int* 1988;**34**: 867-77.
[53] Mehta KS, Halankar AR, Makwana PD, Torane PP, Satija PS, Shah VB. Severe acute renal failure in malaria. *Jour Post Grad Med* 2001;**41**: 24-6.
[54] Trang TT, Phu NH, Vinh H, Cuong BM, Chau TT, Mai NT, et al. Acute renal failure in patients with severe *falciparum* malaria. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:874-80.
[55] Sheiban AK. Prognosis of malaria severe acute renal failure in children. *Ren Fail* 1999;**21**:63-6.
[56] Eiam-Ong S. Malaria nephropathy. *Semin Nephrol* 2003;**23**:21-33.
[57] Duvic C, Nedelec G, Debord T, Herody M, Didelot F. Néphropathie parasitaire importante : revue de la littérature récente. *Néphrologie* 1999;**20**:65-74.
[58] Bourée P, Passeron J, Molinard R, Bouvier JB. Sensibilisation du test à la Notézine® dans l'onchocercose. *Ann Méd Interne* 1976;**127**:831-5.
[59] Mc Carthy JS, Kemp DJ, Walton SF, Currie BJ. Scabies more than just an irritation. *Post Grad Med J* 2004;**80**:382-7.
[60] Takiguchi Y, Kusama K, Nagao S, Iijima S. A case of scabies complicated by acute glomerulonephritis. *J Dermatol* 1987;**14**:163-6.
[61] Bellinghieri G, Santoro D, Mallamace A, Ioli A, Lo Giudice L, Venniro G, et al. The discovery of nephrouroameba: was it real or not? *Am J Nephrol* 2002;**22**:266-70.
[62] Perez-Eid C, Mouffok N. Myiase urinaire humaine à larves de *Fannia canicularis* (*Diptera, muscidae)* en Algérie. *Presse Méd* 1999;**28**: 580-1.
[63] Hyun DY, Cain MP, Blue-Hnidy DE, Conway JH. Urinary myiasis associated with ureteral stent placements. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**: 179-81.
[64] Bourée P, Ayadi A. Myiase urinaire : une affection essentiellement féminine. *Presse Méd* 1999;**28**:1639.
[65] Saleh MS, El Sibae MM. Uro-genital myiasis due to *Piophila casei*. *J Egypt Soc Parasitol* 1993;**3**:737-9.
[66] Meinhardt W, Disney RH. Urogenital myiasis caused by scuttle fly larvae (*Diptera: Phoridae*). *Brit J Urol* 1989;**64**:547-8.
[67] Bourée P. Anguillulose sévère. *Antibiotiques* 2005;**7**:1-5.
[68] Steiner B, Riebold D, Wolff D. Freund M, Reisinger EC. *Strongyloides stercoralis* eggs in a urethral smear after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1280-1.
[69] Mori S, Konishi T, Matsuoka K, Deguchi M, Ohta M, Mizuno O, et al. Strongyloidiasis associated with nephrotic syndrome. *Intern Med* 1998; **37**:606-10.
[70] Wong TY, Szeto CC, Lai FF, Mak CK, Li PK. Nephrotic syndrome in strongyloidiasis remission after eradication with anthelminthic agents. *Nephron* 1998;**79**:333-6.
[71] Morimoto J, Kaneoka H, Sasatomi Y, Sato YN, Murata T, Ogahara S, et al. Disseminated strongyloidiasis in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2002;**57**:398-401.
[72] Leapman SB, Rosenberg JB, Filo RS, Smith EJ. *Strongyloides stercoralis* in chronic renal failure: safe therapy with thiabendazole. *South Med J* 1980;**73**:1400-2.
[73] Said S, Nevez G, Morinière P, Fournier A, Raccurt CP. Hémodialyse et anguillulose : une cause présumée d'éosinophilie pouvant en masquer une autre. *Néphrologie* 1999;**20**:343-6.
[74] Guérin JM, Mégarbane B. Pathologies infectieuses acquises en milieu tropical avec manifestations uro-néphrologiques. *Méd Thér* 2001;**7**: 224-31.
[75] Caravaca F, Munoz A, Pizarro JL, Saez de Santamaria J, Fernandez-Alonso J. Acute renal failure in visceral leishmaniasis. *Am J Nephrol* 1991;**11**:350-2.
[76] Leblond V, Beaufils H, Ginsburg C, Bricaire F, Danis M, Deray G, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis associated with visceral leishmaniasis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;**9**:1353.
[77] Ayachi R, Ben Dhia N, Guediche N, Radhouane M, Ben Maiz B, Ben Moussa F, et al. Le syndrome néphrotique dans le kala-azar. *Arch Fr Pédiatr* 1988;**45**:493-5.

[78] Sartori A, De Oliveira AV, Roque-Barreira MC, Rossi MA, Compos-Noto A. Immune complex glomerulonephritis in experimental kala-azar. *Parasite Immunol* 1987;**9**:93-103.
[79] Van Velthuysen ML. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Parasitol Today* 1996;**12**:102-7.
[80] Westendorp RG, Doorenbos CJ, Thompson J, Von Es LA, Von Furth R. Immun complex glomerulonephritis associated with an amoebic liver abscess. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;**84**:385-6.
[81] Lecuit M, Martinez F, Debray G, Beaufils H, Cubler MC, Nozais JP, et al. Clinical and pathophysiological aspects of immune complex glomerulonephritis associated with *Entamoeba histolytica* abscess of the liver. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:335-6.
[82] Margolis J, Arganaras E, Margolis R. *Entamoeba histolytica* associated with chronic glomerulonephritis: case report. *J Am Geriatr Soc* 1971; **19**:646-8.
[83] Nada SM, Abazza BE, Mahmoud LA, Habeeb YS, Hussein HF, Amer OT. Toxocariasis as a cause of renal disease in children in sharkia governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol* 1996;**26**:709-17.
[84] Besnier JM, Verdier M, Cotty F, Fetissof F, Besancenez A, Choutet P. Toxoplasmosis of the bladder in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:452-4.
[85] Chemlal K, Delmas V, Toublanc M, Carbon C, Yeni P. Toxoplasmosis localized to the bladder is diagnostic of human immunodeficiency virus infection: case report. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:740-1.

P. Bourée, Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier (patrice.bouree@bct.ap-hop-paris.fr).
Unité des maladies parasitaires et tropicales, Hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bourée P. Parasitoses urinaires. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-231-A-10, 2005.



Calculs et corps étrangers de la vessie et de l'urètre

P.-H. Savoie, N. Donat, P. Mortier, K. Lo Verde, F.-X. Deledalle, R. Fournier

Les corps étrangers de la vessie et de l'urètre ont fait l'objet de nombreuses descriptions tant par leur nature que par leur circonstance de survenue. Si leur présence relève souvent de pratiques sexuelles douteuses ou d'autoérotisme, elle peut aussi se voir chez des sujets déséquilibrés ou confus (démence, délire psychiatrique ou par intoxication). L'insertion de corps étrangers dans la vessie par l'urètre n'est pas rare chez l'enfant. L'origine iatrogène est possible lors d'interventions transvésicales ou par la migration à partir des espaces périvésicaux lors d'une chirurgie de voisinage. Leur prise en charge a évolué, l'ablation de ces corps étrangers relevant plus souvent d'une intervention endoscopique que d'un abord chirurgical.

Mots-clés : Calculs ; Corps étrangers ; Vessie ; Urètre

Plan

Introduction

La variété des corps étrangers introduits volontairement dans l'appareil génito-urinaire défie l'imagination (piles, stylos, perles, ampoules, fil électrique, carottes, jouets, etc., en sont des exemples) et peut confronter chaque urologue aux difficultés de leur extraction. Le plus souvent, la motivation est la stimulation sexuelle ou la curiosité. Cependant, un contexte psychiatrique, de démence ou d'intoxication constitue un facteur de risque. Le diagnostic est difficile et souvent retardé, l'intéressé étant incapable ou ayant du mal à avouer de telles pratiques.

En dehors des calculs, si le corps étranger se retrouve accidentellement au niveau du bas appareil urinaire, l'origine est le plus souvent iatrogène. La migration de corps étrangers dans la vessie depuis les structures anatomiques adjacentes a été rapportée, qu'il s'agisse de dispositif intra-utérin ou intravaginal, de compresses, de bandelettes, de plaques prothétiques, de clips ou de fils de suture non résorbables. Enfin, les introductions accidentelles iatrogènes ne sont pas rares (sondes, endoprothèses, etc.). L'apport des techniques endo-urologiques a modifié la prise en charge de ces corps étrangers.

Étiologie

Corps étrangers de l'urètre

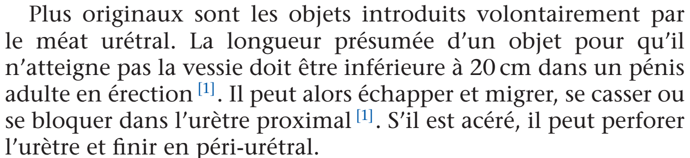
Ils sont rencontrés quasi exclusivement chez l'homme, la brièveté de l'urètre féminin expliquant leur expulsion immédiate ou leur migration intravésicale. Ils peuvent être de formation endogène comme les calculs, sinon ils sont d'origine iatrogène, traumatique ou introduits volontairement.

Calculs



Les calculs proviennent de la vessie et se bloquent dans l'urètre en raison de leur taille et/ou de leur forme. Le risque de blocage est majoré en cas de sténose urétrale (qui est aussi un facteur favorisant de calcul vésical).

Introduction volontaire





Plus originaux sont les objets introduits volontairement par le méat urétral. La longueur présumée d'un objet pour qu'il n'atteigne pas la vessie doit être inférieure à 20 cm dans un pénis adulte en érection [1]. Il peut alors échapper et migrer, se casser ou se bloquer dans l'urètre proximal [1]. S'il est acéré, il peut perforer l'urètre et finir en péri-urétral.

La raison la plus commune à ces pratiques est l'autoérotisme par curiosité [2] ou plaisir sexuel, particulièrement par masturbation [3, 4]. Parmi la grande diversité d'objets retrouvés, les plus classiques vont de l'épingle de nourrice [5] au stylo [3] en passant par la boule de chewing-gum [6]. Il existe plusieurs théories

Volume 8 > n°2 > avril 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)63976-0

psychanalytiques pour expliquer ces comportements. Par exemple, celle de Kenney qui soutient que l'événement déclencheur chez l'adolescent est la découverte fortuite du plaisir par stimulation urétrale, suivie de répétitions [7]. Wise, quant à lui, considère que la manipulation urétrale est une paraphilie (ensemble des attirances où les pratiques sexuelles diffèrent des actes traditionnels) associant sadomasochisme et fétichisme. Les conditions de l'orgasme seraient dépendantes de la douleur et de leur fétiche [8]. La régression à la phase urétrale de la sexualité serait due à un traumatisme [3, 8]. D'autres théories plus controversées assimilent ces comportements à de l'automutilation pouvant aboutir au suicide [4]. Des comorbidités ont été rapportées : patients à personnalité schizoïde ou « border line » (comme des patients introduisant des objets afin de soulager des symptômes urinaires [9] ou des boules de cire dans un but contraceptif [10]).

Dans d'autres cas, il existe un véritable contexte psychiatrique ou un retard mental. Il peut aussi s'agir d'introduction lors d'épisode confusionnel chez des patients psychiatriques ou sous l'emprise de produits stupéfiants ou d'alcool [3].

Origine iatrogène

Les origines iatrogènes des corps étrangers urétraux concernent surtout les femmes, après chirurgie de l'incontinence, avec la présence de fils (intervention de Burch) ou de prothèses de polypropylène [11]. L'exposition des bandelettes synthétiques sous-urétrales est une complication classique au décours des cures d'incontinence urinaire d'effort chez la femme [12]. Les injections périsphinctériennes d'agents comblants sont impliquées dans des érosions péricervicales. Le copolymère d'éthylène-alcool vinylique est le plus souvent impliqué [13].

Sharma rapporte le cas d'un corps étranger introduit involontairement dans l'urètre féminin dans un but abortif [14].

Les bandelettes sous-urétrales transobturatrices après chirurgie prostatique conduisent rarement à des expositions intra-urétrales [15]. La manchette d'un sphincter artificiel peut aussi éroder l'urètre en se révélant par des tableaux infectieux sous-cutanés par contamination du matériel [16]. Une plaie peropératoire ou tardive (traumatisme endo-urétral, manchette ou bandelette trop serrée) conduit à l'érosion [12].

Corps étrangers vésicaux

Calculs



Les calculs de la vessie constituent le corps étranger non iatrogène le plus classique.

Chez l'homme, la stase urinaire en est la cause principale, d'autant qu'elle est associée à une bactériurie. Elle peut être la conséquence d'un obstacle cervicoprostatique (hypertrophie prostatique, maladie du col), d'un dysfonctionnement urologique, d'une stase dans un diverticule ou d'une sténose urétrale [17].

Pour certains, le noyau du calcul vésical pourrait provenir du rein, pour ensuite grossir dans la vessie. Cette notion est controversée car une notion de colique néphrétique préalable n'est retrouvée que dans 3 % des cas. Le calcul vésical a donc plus probablement une origine locale, les facteurs lithogènes accroissant la sécrétion urothéliale de mucopolysaccharides qui serviraient de matrice au futur calcul [17].



Les corps étrangers anciens se recouvrent de dépôts phosphocalciques mimant un véritable calcul.

Introduction volontaire

L'urètre est la voie d'entrée principale des corps étrangers introduits volontairement dans la vessie. Habituellement, ils migrent dans la vessie parce qu'on les y pousse [18] ou après une contraction involontaire du périnée. Quelques exceptions peuvent voir entrer l'objet en transvaginal, voire en percutané [19].

Origine iatrogène : fréquente

Il peut s'agir de pénétrations accidentelles, notamment chez la femme, à la suite de la migration par inadvertance de thermomètres de mesure de la température vaginale [20].

Les manœuvres instrumentales endo-urologiques à l'aide de matériel défectueux sont possibles (extrémité d'un résecteur [21–23] ou d'un cystoscope [24]).

Est aussi rapportée la présence de fragments de ballonnet de sonde urinaire liés à leur rupture accidentelle ou volontaire lors d'une impossibilité de dégonfler le ballonnet au moment de leur ablation.

Grâce au décompte des textiles en fin d'intervention, les oublis lors de gestes opératoires sont devenus exceptionnels (compresse intravésicale laissée en place derrière la lame médiane de l'écarteur de Hryntchak lors d'une adénomectomie transvésicale).

Ces corps étrangers peuvent également pénétrer dans la vessie par effraction pariétale provoquée (ouverture vésicale pendant une hernioplastie cœlioscopique [25]) ou spontanément. La migration des corps non résorbables se fait spontanément à partir d'un organe de voisinage ou des espaces périvésicaux, le plus souvent des années après leur pose (fil non résorbable 14 ans après une hystérectomie [26], prothèse de hernioplastie à 6 ans de l'intervention [27]). Les dispositifs intra-utérins [28, 29] ou les pessaires [30], quand ils sont oubliés, sont à l'origine de migrations intravésicales avec un délai parfois très long depuis leur mise en place.

Des clips peuvent être découverts en intravésical ou au niveau d'une anastomose urétrovésicale. Ils sont utilisés pour l'hémostase, notamment sur les pédicules génitovésicaux à l'occasion d'une prostatectomie totale, qu'il s'agisse de clips métalliques [20] ou en polymère non résorbable [31].

L'utilisation de techniques mini-invasives lors du traitement de l'incontinence urinaire d'effort est à l'origine de la présence intravésicale de matériel prothétique. Elles ont été décrites autant lors d'une cure d'incontinence réalisée par voie transobturatrice que lors d'une cure d'incontinence réalisée par voie rétropubienne [32]. Une cystoscopie peropératoire permet leur découverte immédiate et leur repositionnement. Il est cependant possible que ce diagnostic soit effectué tardivement.

Frenkl a répertorié, sur sept ans, les corps étrangers de la vessie et de l'urètre à la suite de chirurgies pelviennes, pris en charge dans son établissement. Outre les bandelettes, il décrit la présence d'agrafes type Protack® 5 mm, de fils et même de bandelettes de promontofixation [11].

La présence en intravésical d'une prothèse vasculaire après un pontage croisé fémorofémoral a aussi été décrite. Ce pontage est tunnelisé à l'aveugle en rétropubien. Cette complication rare est révélée le plus souvent par une hématurie macroscopique chez des patients sous anticoagulants postopératoires [33].

Cas particuliers

Plaies vésicales accidentelles

Les projectiles de guerre peuvent, dans leur trajectoire au sein de la cavité pelvienne, traverser la vessie [34]. Le système génito-urinaire est pourtant rarement atteint lors des plaies par armes à feu. La vessie est le troisième organe urogénital touché après le rein et le scrotum [35]. Ces plaies sont rarement isolées. Cependant, Friedman a décrit une gestion entièrement endoscopique d'une plaie extrapéritonéale par balle finissant dans la vessie [36].

Des accidents domestiques peuvent conduire à des corps étrangers intravésicaux. Jang rapporte la présence d'un fragment de bambou découvert dans la paroi vésicale un an après une chute. Le caractère radiotransparent du corps étranger avait fait manquer son diagnostic initial [37].

Calculs d'entérocystoplastie (de substitution, d'agrandissement ou de dérivations continentes)

L'incidence des calculs d'entérocystoplastie est comprise entre 12 et 52,5 % [38]. La plupart des patients ont de multiples facteurs de risque (sédentarité, autosondage ou troubles de vidange) qui font que l'origine digestive du réservoir n'est plus considérée comme une étiologie exclusive [39]. Les calculs sont majoritairement infectés (86 % des cas). Cependant, le mucus ou la colonisation bactérienne ne sont pas clairement identifiés comme des facteurs étiologiques indépendants. Les causes sont essentiellement liées à des règles hygiénodiététiques inadaptées [39]. Les



corps étrangers comme les agrafes non résorbables majorent le risque de formation de calcul. Le volume de ces calculs est souvent important.

Pénétration accidentelle de sangsue dans la vessie

Ce parasite infeste régulièrement la surface corporelle d'un sujet séjournant dans des eaux infestées afin de se nourrir du sang de l'hôte. La sangsue peut pénétrer un orifice corporel anatomique comme l'urètre, y siéger ou remonter jusqu'à la vessie, causant hématurie et caillotage [40].

> *Point fort*
>
> • Les principales étiologies des corps étrangers du bas appareil urinaire sont endogènes (calculs), iatrogènes, d'introduction volontaire (auto- ou hétéroérotisme) ou incontrôlée (confusion mentale ou par intoxication).
> • Les corps étrangers urétraux sont le plus souvent iatrogènes chez la femme. Chez l'homme, il s'agit soit de calculs d'amont, soit d'objets introduits volontairement.
> • Les corps étrangers vésicaux iatrogènes ont été oubliés dans la vessie pendant une intervention ou migrent depuis un espace périvésical.

■ Diagnostic

Interrogatoire

La rupture accidentelle d'un instrument est facilement évoquée lors de l'interrogatoire. Lorsque la présence du corps étranger paraît inavouable (motif sexuel), l'aveu du geste peut constituer une véritable humiliation. Si le patient peut tolérer initialement le corps étranger, la révélation de son acte peut se faire après plusieurs mois, voire années [41]. L'exemple décrit par Eckford est caractéristique. Un patient, sujet aux épisodes de rétention, effectuait lui-même des sondages évacuateurs [42].

Signes cliniques

Corps étrangers de l'urètre

La dysurie est quasi systématique. Un œdème des organes génitaux externes est plus évocateur d'un obstacle urétral sous-sphinctérien lorsqu'il vient obstruer ce canal. La tentative de miction s'accompagne de douleurs avec dilatation d'amont. Une symptomatologie d'urétrite (brûlures mictionnelles, pollakiurie) avec ou sans écoulement urétral purulent est fréquente.

Corps étrangers intravésicaux

Les symptômes dus aux corps étrangers intravésicaux sont habituellement aspécifiques ou bien ceux d'une cystite avec hématurie macroscopique [36], urgenturie, dysurie et/ou pollakiurie [43]. Il peut s'agir de simples cystalgies favorisées par le contact de l'objet avec la paroi vésicale, notamment en fin de miction, de brûlures urétrales lors de la miction. L'hématurie liée à l'irritation vésicale est le plus souvent microscopique, parfois macroscopique, favorisée par la station debout et la miction. La pyurie est, quant à elle, la conséquence d'une surinfection à partir de ces objets souvent souillés, et elle est également fréquente en présence de calculs vésicaux.

Examen clinique

L'interrogatoire peut être la clé du diagnostic. Parfois le malaise du patient face à certaines questions sur les pratiques sexuelles ou la gêne avant un examen génital ou rectal peuvent éveiller l'attention de l'urologue [43].

L'examen clinique est de peu d'intérêt en dehors de la palpation d'un volumineux calcul vésical chez un sujet maigre à vessie vide, de la perception d'une induration urétrale en regard du corps étranger lorsque celui-ci est situé dans la portion périnéale ou antérieure de l'urètre.

Explorations paracliniques

Elles sont le plus souvent révélatrices, en particulier lorsque l'interrogatoire s'avère infructueux.

Les corps étrangers radio-opaques sont facilement mis en évidence sur une simple radiographie de l'abdomen sans préparation, comme c'est le cas pour la plupart des calculs vésicaux, ou lorsqu'en raison de leur ancienneté ceux-ci se sont recouverts d'une couche calcique. Différents matériaux radio-opaques sont facilement authentifiés, en particulier lorsqu'ils sont métalliques comme certaines endoprothèses urétrales ou des fragments de sonde [20]. La présence d'une dysurie chez un sujet jeune conduit à réaliser une urétrocystographie rétrograde et mictionnelle à la recherche d'un obstacle cervico-urétral, et en particulier d'une sténose urétrale. Elle permet de révéler la présence de corps étrangers radiotransparents non avoués ou passés inaperçus (matière organique [37]) qui sont à l'origine de la dysurie.

L'échographie vésicale est utile pour les objets radiotransparents. Elle est le plus souvent réalisée dans le cadre du bilan d'une symptomatologie urinaire aspécifique évoluant depuis plusieurs années. Elle peut révéler un corps étranger radiotransparent. Elle est préconisée sur le haut appareil en présence d'une complication infectieuse. Une échographie par voie endovaginale est parfois utile et permet de faire aisément le diagnostic d'une érosion de bandelette sous-urétrale [32].

Le scanner est parfois justifié en cas de forte suspicion ou de signes indirects et peut conduire au diagnostic de corps étrangers vésicaux et urétraux [44]. Même si le diagnostic est posé, une évaluation préopératoire de la taille, de la localisation et du nombre exact de corps étrangers est nécessaire et classiquement systématique. Celle-ci permet d'évaluer le retentissement sur le haut appareil et a une valeur fonctionnelle en association avec une injection de produit de contraste iodé (en absence d'insuffisance rénale) [42].

L'endoscopie, quand elle est possible, est l'examen déterminant. L'urétrocytoscopie permet d'évaluer les caractéristiques du corps étranger, sa taille, sa nature, sa localisation et son accessibilité. Elle constitue, dans certains cas, le premier temps thérapeutique.

L'endoscopie se limite à une urétroscopie lorsque le corps étranger est situé dans le canal. Elle permet de le situer par rapport au méat, de mettre en évidence certaines complications comme les diverticules.

Un examen cytobactériologique des urines est effectué avant tout acte endo-urologique.

> *Point fort*
>
> • La clinique est souvent pauvre. Les clichés radiographiques (avec ou sans injection) ou l'échographie peuvent apporter des éléments diagnostiques.
> • L'endoscopie est l'examen déterminant.
> • La tomodensitométrie aide au diagnostic et à l'indication thérapeutique.

■ Complications



Les sténoses urétrales sont le plus souvent liées aux corps étrangers enclavés dans l'urètre et à la réaction que ceux-ci entraînent au niveau du canal. Les sténoses de l'urètre sont parfois iatrogènes, conséquences de tentatives infructueuses d'extraction instrumentale.

La rétention aiguë d'urine est la conséquence d'un calcul d'amont se bloquant dans l'urètre ou obstruant le col par intermittence (clapet). Bozeman a décrit un épisode de rétention aiguë d'urine révélateur d'un projectile [45].

Les complications infectieuses sont les plus fréquentes. Elles sont la conséquence de corps étrangers anciens ou initialement souillés. Au niveau vésical, tous les types de fistule urinaire ont été décrits. Potretzke a décrit une fistule vésicopérinéale chez un homme s'étant incisé le périnée afin de créer un « vagin ». Dans un but de plaisir sexuel, il avait introduit dans cette néocavité un manche de brosse qui a perforé la vessie [19]. Au niveau de l'urètre prostatique, il s'agit de prostatites (aiguë ou chronique). Plus en aval, on peut rencontrer des abcès, voire des phlegmons se fistulisant à la peau.

Plus graves, des évolutions mortelles peuvent se rencontrer avec des sepsis sévères à l'origine de septicémie fatale [46] ou par cancérisation locale (carcinome épidermoïde) [43].

■ Traitement

But

Le traitement a pour objectif d'assurer l'extraction de ces corps étrangers en limitant les risques de complication. Pour l'urètre masculin, l'objectif est aussi de ne pas compromettre la fonction érectile [47].

Traitement

Traitement médical

Le traitement est initialement médical en calmant la douleur (anticholinergiques, antalgiques, etc.), en traitant l'infection et en assurant la vidange (sonde transurétrale ou cystostomie).

Un geste simple consiste à pincer le méat au moment d'une miction, ce qui peut, en modifiant le calibre urétral, favoriser l'expulsion du corps étranger urétraux.

Une prise en charge psychiatrique doit toujours être discutée en cas de corps étranger introduit volontairement.

Dans le cas très particulier des sangsues, une simple instillation intravésicale de sérum physiologique est préconisée [40]. Cette technique est simple, efficace, sans risque et reproductible.

Traitement chirurgical

Corps étrangers de l'urètre

Les corps étrangers situés dans l'urètre antérieur sont souvent accessibles par une extraction à la pince à calcul, voire à l'aide d'une sonde Fogarty [3]. Une méatotomie peut s'avérer nécessaire pour extérioriser le corps étranger. Une grande prudence est nécessaire en l'absence de mobilité, une préhension en force risquant d'entraîner une effraction de la muqueuse urétrale. Un geste associé est parfois nécessaire, notamment une urétrotomie interne en cas de sténose empêchant la progression d'un calcul engagé dans l'urètre.

Il est parfois préférable de repousser le corps étranger dans la vessie, la mobilité étant souvent plus facile dans cette direction [18], en particulier lorsqu'il s'agit d'objets de gros calibre ou incrustés dans la paroi (calcul en amont d'une sténose). Leur manipulation endoscopique en intravésical peut permettre une fragmentation ou une réorientation facilitant leur extraction monobloc.

Le recours à un abord chirurgical de l'urètre peut être nécessaire en cas d'échec des techniques endoscopiques. L'urétrotomie est si possible transversale, en regard du corps étranger [3].

Dans le cas des bandelettes sous-urétrales érodant l'urètre, l'ablation par voie endoscopique est rarement suffisante. L'abord chirurgical avec urétrotomie emportant le fragment de bandelette et réparation urétrale est recommandé. En cas de suture urétrale précaire, le recours à un lambeau de Martius est nécessaire [32].

Corps étrangers de la vessie

Calculs vésicaux. La première lithotomie (cystotomie pour extraction de calculs) rapportée date de 200 ans av. J.-C., utilisant une voie d'abord périnéale. Elle donna lieu à des descriptions célèbres comme celle d'Ambroise Paré. La voie sus-pubienne devait progressivement prendre le relais au XVIe siècle grâce en particulier à Pierre Franco (opération de la taille). La lithotripsie in situ (fragmentation de calculs avant expulsion ou extraction) se pratiquait initialement de façon mécanique à l'aveugle (lithotomie [20]). Trois principales techniques endoscopiques sont proposées de nos jours pour le traitement des gros calculs avec différents appareils [20]. Elles sont pour deux d'entre elles transurétrales à l'aide d'un cystoscope rigide ou d'un néphroscope. La cystolithotomie percutanée est effectuée à l'aide d'un néphroscope (introduit à travers une gaine d'Amplatz ou mieux, à travers un trocard de cœlioscopie étanche qui permet de travailler vessie pleine). Avec le néphroscope, l'emploi d'un lithotriteur pneumatique ou ultrasonique peut être complété par une lithotripsie mécanique, les fragments étant évacués par un système couplé d'aspiration, à l'aide d'une poire d'Ellick ou avec une pince tripode. La durée du sondage postopératoire est de 48 heures avec cette voie d'abord [17].

La voie transurétrale associe l'emploi d'un cystoscope (optique 0 ou 30°) à celui d'un lithotriteur pneumatique ou une pince à mors broyeurs. Le calcul est fragmenté sous contrôle de la vue. Le laser a également intégré l'arsenal thérapeutique mais l'intervention peut s'avérer longue pour les grosses pièces ou justifier plusieurs gestes.

Les corps étrangers calcifiés sont traités initialement de la même manière afin d'en réduire la taille et de faciliter leur extraction. Les objets souples ou de petite taille font l'objet d'une ablation sous contrôle de la vue à l'aide d'une pince à corps étrangers introduite dans la gaine du cystoscope. Une sonde à panier peut également s'avérer utile. Un geste associé peut également s'avérer nécessaire en particulier lorsqu'il existe une sténose du col ou une hypertrophie prostatique gênant l'extraction.

Le traitement endoscopique est indiqué pour les calculs de 5 à 25 mm en moyenne. Il nécessite un drainage vésical de 24 à 48 heures, en l'absence de lésion de la paroi vésicale [17].

La présence d'un calcul particulièrement dur, dont la fragmentation s'avère impossible, ou très volumineux, conduit à réaliser une cystolithotomie. Une courte taille vésicale (cystotomie) sus-pubienne permet l'ablation du corps étranger, une sonde vésicale est laissée en place cinq à six jours [17].

L'analyse spectrophotométrique infrarouge du calcul est systématique.

La cause doit être traitée simultanément. Ainsi, chez l'homme, le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est recommandé d'emblée quand l'HBP est prouvée et compliquée d'un calcul vésical [48]. Cependant, quand l'HBP n'est pas objectivée (pas de dysurie à la débitmétrie, pas de résidu postmictionnel), comme pour les diverticules vésicaux isolés (sans HBP associée) [48], une désobstruction prostatique ne doit pas être pratiquée systématiquement. Une autre cause, moins fréquente, doit être recherchée. Seul le calcul peut être traité isolément.

Pour les calculs d'entérocystoplastie, les chirurgies ouverte et laparoscopique voient leur indication se réduire. L'accès percutané est privilégié pour une capture monobloc ou une lithotripsie in situ [49].

Corps étrangers non lithiasiques. Chez l'enfant, le défi est encore plus grand. La taille de l'urètre pédiatrique contre-indique souvent les techniques endoscopiques et la cystotomie est souvent la norme [3]. Cependant, Hutton a décrit une technique de retrait percutanée chez un enfant de 4 mois qui présentait un fragment de sonde de cystotomie coincé dans la vessie. Sous contrôle cystoscopique, la vessie est ponctionnée par un trocart de cœlioscopie de 5 mm et le corps étranger est retiré par ce trocart à l'aide d'une pince fenêtrée sous contrôle endoscopique [50].

Chez l'adulte, les techniques mini-invasives doivent là encore être privilégiées. Ces dernières années, le développement des instruments dédiés a simplifié la prise en charge (pinces à panier avec des morcellements possibles au laser holmium [23] ou thulium [22]).

Comme pour les calculs, l'utilisation d'un néphroscope introduit par l'urètre [36] ou par une gaine percutanée a été décrite [51].

L'emploi de matériel de laparoscopie introduit en transvésical a été proposé il y a plusieurs années [52, 53]. Après une insufflation de dioxyde de carbone (CO_2) par un trocart transvésical, une pince de cœlioscopie est utilisée, sous vision cystoscopique, pour

faciliter l'ablation des corps étrangers intravésicaux non extractibles par l'urètre [54]. Certains ont même discuté l'intérêt de cette voie d'abord pour dénouer un câble électrique avant son extraction et limiter les risques de séquelles iatrogènes sur l'urètre [3].

Parfois, les techniques mini-invasives sont contre-indiquées ou en échec, notamment quand le corps étranger est transpariétal (plaques, bandelettes, stérilet, etc.). Le recours à la chirurgie ouverte est alors nécessaire. À ciel ouvert [51], le geste est souvent accompagné d'une cystectomie partielle [37], sinon une simple taille vésicale peut suffire. À notre avis, une taille vésicale est un geste rapide, efficace et peu morbide, qui doit être discuté face à un geste dit mini-invasif qui pourrait se révéler compliqué, long et morbide, d'autant qu'il n'est pas fréquemment réalisé.



Chez les femmes où l'accès vésical est aisé, l'endoscopie est la technique de choix (facilitée avec le laser) et le recours à la cystostomie est rare en dehors des objets tranchants ou volumineux [9]. La voie basse a aussi été proposée pour l'ablation d'un pessaire oublié. Cette voie d'abord atypique a été réalisée car la migration s'était faite depuis le vagin et n'a pas été suivie de complication ou de fistule [30]. La voie laparoscopique est décrite en transpéritonéal [28], voire en extrapéritonéal [55]. Plus récemment, Ingber ou Roslan ont décrit, avec succès, des ablations de plaques ou bandelettes (ayant migré en intravésical) par laparoscopie transvésicale, par monotrocart trois instruments [56, 57].

La présence de cire ou de paraffine en intravésical peut être difficile à prendre en charge. Ces corps flottent dans l'urine et le sérum physiologique. Une technique consiste à réaliser la cystoscopie au CO_2 [42] puisque l'utilisation de solvant chimique comme le benzène de xylol ou le kérosène cancérigène est contre-indiquée [3].

Indications

Les corps étrangers doivent être retirés en totalité si possible. Cependant, si la portion intracavitaire est retirée en totalité et que la paroi peut cicatriser, une ablation partielle est possible.

L'anesthésie locale est possible (fragment de sonde) mais rarement envisageable si des manipulations sont nécessaires.

La technique d'ablation varie selon la localisation, le terrain et les antécédents. Puis interviennent la nature, la taille, le nombre et la mobilité de l'élément à extraire.

Pour l'ablation des bandelettes sous-urétrales, l'abord chirurgical par urétrotomie externe et réparation urétrale est recommandé.

Le traitement des calculs vésicaux doit favoriser les gestes endoscopiques. Différentes techniques existent : par voie transurétrale (cystoscope ou néphroscope) et/ou percutanée (gaine d'Amplatz ou trocarts de cœlioscopie).

En cas de contre-indication, d'échec ou d'une expertise moindre des techniques endoscopiques, la chirurgie à ciel ouvert ou cœlioscopie est recommandée.



Point fort

Les corps étrangers de l'urètre peuvent justifier chez l'homme une urétrotomie externe en cas d'échec des techniques endoscopiques internes.

■ Conclusion

Les calculs vésicaux sont fréquents et favorisés par un obstacle. Les corps étrangers vésico-urétraux exogènes sont souvent liés à un acte sexuel ou érotique. Les origines iatrogènes ne sont pas rares. L'endoscopie, quand elle est possible, pose le diagnostic positif, étiologique, de nombre et de localisation. Associée au scanner, elle guide le choix thérapeutique. La méthode d'extraction dépend de leur taille et de leur mobilité, elle fait en général appel aux techniques endoscopiques ou mini-invasives. La chirurgie ouverte doit toujours être discutée. En cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie endoscopique, la chirurgie ouverte est indiquée.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Moon SJ, Kim DH, Chung JH, Jo JK, Son YW, Choi HY, et al. Unusual foreign bodies in the urinary bladder and urethra due to autoerotism. *Int Neurourol J* 2010;**14**:186–9.

[2] Walsh P, Moustafa M. Retention of urethrovesical foreign bodies: case report and literature review. *J Emerg Med* 2000;**19**:241–3.

[3] Bedi N, El-Husseiny T, Buchholz N, Masood J. "Putting lead in your pencil": self-insertion of an unusual urethral foreign body for sexual gratification. *JRSM Short Rep* 2010;**1**:18.

[4] Van Ophoven A, de Kernion JB. Clinical management of foreign bodies of the genitourinary tract. *J Urol* 2000;**164**:274–87.

[5] Datta B, Ghosh M, Biswas S. Foreign bodies in urinary bladders. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;**22**:302–5.

[6] Shigemura K, Yuen K, Kataoka N, Iwamoto T. A case of foreign body in the urinary bladder — chewing gum found in urinary bladder. *Hinyokika Kiyo* 2002;**48**:229–30.

[7] Kenney RD. Adolescent males who insert genitourinary foreign bodies: is psychiatric referral required? *Urology* 1988;**32**:127–9.

[8] Wise TN. Urethral manipulation: an unusual paraphilia. *J Sex Marital Ther* 1982;**8**:222–7.

[9] Kochakarn W, Pummanagura W. Foreign bodies in the female urinary bladder: 20-year experience in Ramathibodi Hospital. *Asian J Surg* 2008;**31**:130–3.

[10] Osca JM, Broseta E, Server G, Ruiz JL, Gallego J, Jimenez-Cruz JF. Unusual foreign bodies in the urethra and bladder. *Br J Urol* 1991;**68**:510–2.

[11] Frenkl TL, Rackley RR, Vasavada SP, Goldman HB. Management of iatrogenic foreign bodies of the bladder and urethra following pelvic floor surgery. *Neurourol Urodyn* 2008;**27**:491–5.

[12] Cetinel B, Tarcan T. Management of complications after tension-free midurethral slings. *Korean J Urol* 2013;**54**:651–9.

[13] Erekson EA, Sung VW, Rardin CR, Myers DL. Ethylene vinyl alcohol copolymer erosions after use as a urethral bulking agent. *Obstet Gynecol* 2007;**109**(2Pt2):490–2.

[14] Sharma UK, Rauniyar D, Shah WF. Intravesical foreign body: case report. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2006;**4**:342–4.

[15] Osman NI. Slings in the management of male stress urinary incontinence. *Curr Opin Urol* 2013;**23**:528–35.

[16] Trost L, Elliott DS. Male stress urinary incontinence: a review of surgical treatment options and outcomes. *Adv Urol* 2012;**2012**:287489.

[17] Paulhac P, Desgrandchamps F, Planet M, Teillac P, Leduc A. Traitement chirurgical des calculs de vessie. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales-Urologie, 41-245, 1997 : 6p.

[18] Nazir A, Runyon LC, Chowdhary S. From urethra with shove: bladder foreign bodies. A case report and review. *J Am Geriatr Soc* 2006;**54**:1477–8.

[19] Potretzke AM, Wong KS, Downs TM. Intravesical foreign body via a vesicoperineal fistula. *Case Rep Urol* 2013;**2013**:659582.

[20] Houlgatte A, Fournier R. Stones and foreign bodies of the urethra. *Ann Urol* 2004;**38**:45–51.

[21] Huynh CC, Ahmad NA, Woo H. Retrieval of a detached resectoscope sheath beak during a TURP. *Int Urol Nephrol* 2009;**41**:465–6.

[22] Davis NF, McGuire BB, Flood HD. Delayed presentation of a detached resectoscope beak and treatment with thulium laser. *Can Urol Assoc J* 2011;**5**:E17–8.

[23] Habermacher G, Nadler RB. Intravesical holmium laser fragmentation and removal of detached resectoscope sheath tip. *J Urol* 2005;**174**(4Pt1):1296–7.

[24] Fernandez A, Pautler SE. Metal fatigue causing cystoscope rupture during bladder neck incision. *JSLS* 2011;**15**:421–3.

[25] Lopes RI, Dias AR, Lopes SI, Cordeiro MD, Barbosa CM, Lopes RN. A calcified foreign body in the bladder after laparoscopic inguinal hernia repair. *Hernia* 2008;**12**:91–3.

[26] Lu CM. Intravesical stone formation several years after hysterectomy: a case report. *J Med Case Rep* 2013;**7**:230.

[27] Agrawal A, Avill R. Mesh migration following repair of inguinal hernia: a case report and review of literature. *Hernia* 2006;**10**:79–82.

[28] Ceccato V, Boileau A, Roblin M, Tariel D, Bon D, Estrade V. Migration of an intra uterine device into the bladder. *Prog Urol* 2007;**17**:256–9.

[29] Gillis E, Chhiv N, Kang S, Sayegh R, Lotfipour S. Case of urethral foreign body: IUD perforation of the bladder with calculus formation. *Cal J Emerg Med* 2006;**7**:47–53.

[30] Rogo-Gupta L, Le NB, Raz S. Foreign body in the bladder 11 years after intravaginal pessary. *Int Urogynecol J* 2012;**23**:1311–3.

[31] Tugcu V, Polat H, Ozbay B, Eren GA, Tasci AI. Stone formation from intravesical Hem-o-lok clip migration after laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol* 2009;**23**:1111–3.

[32] Delorme E, Hermieu JF. Guidelines for the surgical treatment of female urinary stress incontinence in women using the suburethral sling. *Prog Urol* 2010;**20**(Suppl. 2):S132–42.

[33] Pirvu A, Ducos C, Sessa C, Magne JL. Unusual foreign body in urinary bladder due to vascular surgery intervention. *Urology* 2013;**81**:e11–2.

[34] Najibi S, Tannast M, Latini JM. Civilian gunshot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. *Urology* 2010;**76**:977–81 [discussion 81].

[35] Paquette EL. Genitourinary trauma at a combat support hospital during Operation Iraqi Freedom: the impact of body armor. *J Urol* 2007;**177**:2196–9 [discussion 9].

[36] Friedman AA, Trinh QD, Kaul S, Bhandari A. Complete endoscopic management of a retained bullet in the bladder. *Can Urol Assoc J* 2013;**7**:E143–5.

[37] Jang HA, Kang SG, Ko YH, Kang SH, Cheon J, Kim JJ, et al. An organic intravesical foreign body caused by penetrating trauma that was missed during initial management. *Int Neurourol J* 2012;**16**:153–6.

[38] Woodhouse CR, Robertson WG. Urolithiasis in enterocystoplasties. *World J Urol* 2004;**22**:215–21.

[39] Hamid R, Robertson WG, Woodhouse CR. Comparison of biochemistry and diet in patients with enterocystoplasty who do and do not form stones. *BJU Int* 2008;**101**:1427–32.

[40] Alam S, Das Choudhary MK, Islam K. Leech in urinary bladder causing hematuria. *J Pediatr Urol* 2008;**4**:70–3.

[41] Schmitt BH, Feder MT, Rokke DL, Moyer TP, Pritt BS. An unusual foreign body in the urinary bladder mimicking a parasitic worm. *J Clin Microbiol* 2012;**50**:2520–2.

[42] Eckford SD, Persad RA, Brewster SF, Gingell JC. Intravesical foreign bodies: five-year review. *Br J Urol* 1992;**69**:41–5.

[43] Rafique M. Intravesical foreign bodies: review and current management strategies. *Urol J* 2008;**5**:223–31.

[44] Trehan RK, Haroon A, Memon S, Turner D. Successful removal of a telephone cable, a foreign body through the urethra into the bladder: a case report. *J Med Case Rep* 2007;**1**:153.

[45] Bozeman WP, Mesri J. Acute urinary retention from urethral migration of a retained bullet. *J Trauma* 2002;**53**:790–2.

[46] Sivaloganathan S. Catheteroticum. Fatal late complication following autoerotic practice. *Am J Forensic Med Pathol* 1985;**6**:340–2.

[47] Sukkarieh T, Smaldone M, Shah B. Multiple foreign bodies in the anterior and posterior urethra. *Int Braz J Urol* 2004;**30**:219–20.

[48] Descazeaud A, Robert G, Delongchamps NB, Cornu JN, Saussine C, Haillot O, et al. Comité des troubles mictionnels de l'homme de l'Association française d'urologie. Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec une hyperplasie bénigne de prostate : recommandations du CTMH de l'AFU. *Prog Urol* 2012;**22**:977–88.

[49] L'Esperance JO, Sung J, Marguet C, L'Esperance A, Albala DM. The surgical management of stones in patients with urinary diversions. *Curr Opin Urol* 2004;**14**:129–34.

[50] Hutton KA, Huddart SN. Percutaneous retrieval of an intravesical foreign body using direct transurethral visualization: a technique applicable to small children. *BJU Int* 1999;**83**:337–8.

[51] Younesi M, Ahmadnia H, Zare MASL. An unusual foreign body in the bladder and percutaneous removal. *Urol J* 2004;**1**:126–7.

[52] Halkic N, Wisard M, Abdelmoumene A, Vuilleumier H. A large bullet in the bladder. *Swiss Surg* 2001;**7**:139–40.

[53] Reddy BS, Daniel RD. A novel laparoscopic technique for removal of foreign bodies from the urinary bladder using carbon dioxide insufflation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004;**14**:238–9.

[54] Eradi B, Shenoy MU. Laparoscopic extraction of the awkward intravesical foreign body: a point of technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008;**18**:75–6.

[55] Lee JT, Ha HK, Shin DG, Lee W, Lee ZZ. Laparoscopic removal of a broken sewing needle in a patient with irritative bladder symptoms. *Int Neurourol J* 2010;**14**:272–4.

[56] Ingber MS, Stein RJ, Rackley RR, Firoozi F, Irwin BH, Kaouk JH, et al. Single-port transvesical excision of foreign body in the bladder. *Urology* 2009;**74**:1347–50.

[57] Roslan M, Markuszewski MM. Transvesical laparoendoscopic single site surgery to remove surgical materials penetrating the bladder: initial clinical experience in 9 female patients. *J Urol* 2013;**190**:909–15.

P.-H. Savoie (phsavoie@hotmail.fr).
Service d'urologie, Hôpital d'instruction des Armées Sainte-Anne, BP 600, 83800 Toulon cedex 9, France.

N. Donat.
Centre de traitement des brûlés, Hôpital d'instruction des Armées Percy, 101, avenue Henri-Barbusse, BP 406, 92141 Clamart cedex, France.

P. Mortier.
K. Lo Verde.
F.-X. Deledalle.
R. Fournier.
Service d'urologie, Hôpital d'instruction des Armées Sainte-Anne, BP 600, 83800 Toulon cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Savoie PH, Donat N, Mortier P, Lo Verde K, Deledalle FX, Fournier R. Calculs et corps étrangers de la vessie et de l'urètre. EMC - Urologie 2015;8(2):1-6 [Article 18-240-A-10].



Cancer de la vessie : diagnostic et principes de traitement

S. Larré, P. Leon, A. El Bakri

Le cancer de la vessie occupe le cinquième rang des cancers et touche principalement une population âgée avec comme risque principal le tabac. Le diagnostic est habituellement réalisé à la suite d'une hématurie, ou plus rarement d'une hyperactivité vésicale ou de douleurs pelviennes. Le premier temps du diagnostic consiste en la réalisation d'une résection transurétrale de la vessie. La forme la plus fréquente est le carcinome urothélial retrouvé dans plus de 90 % des cas. La résection permet une première estimation du stade et du grade de la maladie. On distingue alors les tumeurs infiltrant le muscle vésical qui peuvent être métastatiques, des tumeurs plus superficielles dont l'extension à distance est rare mais qui ont tendance à récidiver. Dans les formes infiltrant le muscle, un bilan d'extension est réalisé afin d'éliminer un envahissement ganglionnaire ou viscéral dont le traitement relève de la chimiothérapie à base de cisplatine. Dans les autres cas infiltrant le muscle, une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une cystectomie élargie et d'un curage ganglionnaire est le traitement de référence. Il existe des alternatives permettant de conserver la vessie, mais qui sont d'efficacité oncologique inférieure. Certaines formes superficielles qui n'envahissent pas le muscle doivent avoir une deuxième résection afin de définir au mieux leur risque d'évolution. Globalement, les tumeurs à faible risque sont alors surveillées après une instillation postopératoire précoce, celles de risque intermédiaire ont des instillations de mitomycine C ou de BCG pendant un an, celles à haut risque des instillations de BCG pendant trois ans, et celles à très haut risque une cystectomie élargie. Les tumeurs non urothéliales répondent à une stratégie différente et la cystectomie radicale associée à une chimiothérapie est l'approche la plus courante, quel que soit le stade initial de la maladie.

Mots-clés : Carcinome de vessie ; Diagnostic ; BCG ; Mitomycine C ; Cystectomie ; Chimiothérapie

Plan

■ Introduction

Le carcinome vésical affecte chaque année dans le monde 2,7 millions de personnes. En France, 11 965 nouveaux cas étaient diagnostiqués en 2012, dont 80 % chez l'homme. Il occupe la cinquième place en incidence et le septième rang des décès par cancer, et représente 3 % des décès par cancer. Il constitue le second cancer le plus fréquent et létal en urologie après celui de la prostate. Son incidence augmente avec l'âge et la majorité des cas sont découverts après 60 ans. Après 75 ans, son incidence rejoint celle des cancers du sein et du côlon (Fig. 1). Son incidence est en augmentation d'environ 1 % par an. Il s'agit donc d'un cancer qui touche principalement une population âgée [1].

On distingue les tumeurs urothéliales, qui sont très fréquentes et dont la prise en charge est détaillée ci-dessous, des autres formes de tumeurs de vessie qui font l'objet d'un chapitre à part à la fin de cet article.

Les facteurs de risque principaux sont le tabagisme et l'exposition professionnelle aux carcinogènes industriels, et plus particulièrement aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, aux amines aromatiques et aux nitrosamines. Les autres facteurs de risque identifiés sont l'âge, le sexe masculin, les antécédents familiaux avec en particulier le syndrome de Lynch et certains

Volume 9 > n°3 > juillet 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)56049-X

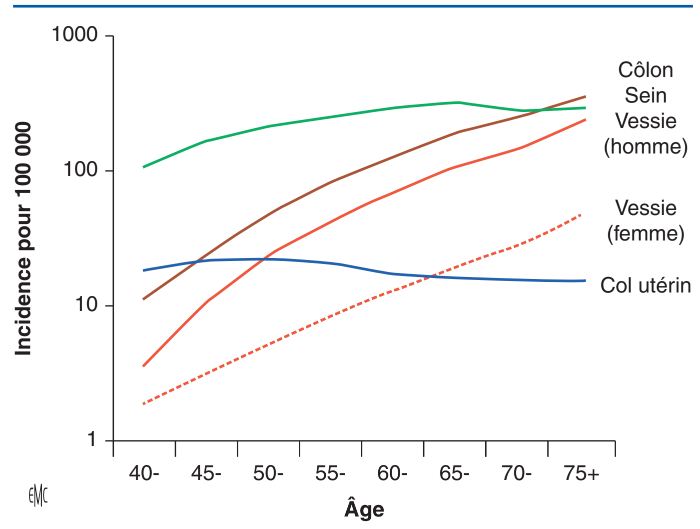


Figure 1. Incidence selon l'âge des cancers du côlon, du sein et du col utérin comparée à l'incidence du cancer de la vessie dans les deux sexes [3].

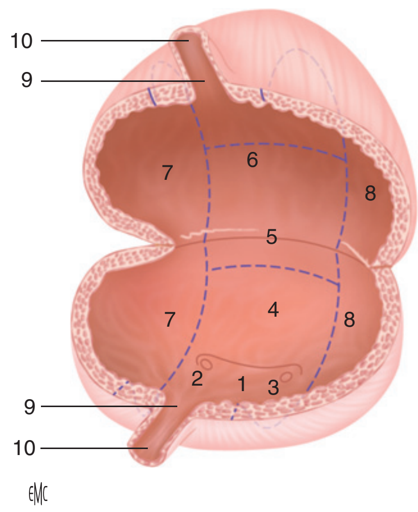


Figure 2. Exemple de schéma permettant de consigner tous les éléments retrouvés lors d'une cystoscopie [8]. 1. Trigone ; 2. uretère droit ; 3. uretère gauche ; 4. mur postérieur ; 5. dôme ; 6. mur antérieur ; 7. mur droit ; 8. mur gauche ; 9. col ; 10. urètre.

polymorphismes génétiques, la prise chronique de thiazolidinediones, les antécédents d'irradiation pelvienne et les infections vésicales chroniques, plus particulièrement celles à *Schistosoma haematobium* [2]. Il n'existe pas de recommandation pour la réalisation du dépistage dans les populations à risque, mais une surveillance est régulièrement réalisée dans les industries à risque à la recherche d'hématurie sur bandelette urinaire et/ou par cytologie [3].

Sur le plan pathologique, une tumeur est infiltrante dès le stade pT1, alors que cliniquement le caractère infiltrant désigne l'infiltration du muscle (pT2). Il est ainsi recommandé d'utiliser la dénomination TVNIM pour les tumeurs sans infiltration du muscle vésical et TVIM en cas d'infiltration tumorale du détrusor plutôt que les appellations tumeur non infiltrante ou infiltrante. Lors du diagnostic initial, 75 à 85 % des tumeurs sont des TVNIM : 60 à 70 % des patients récidivent la première année et 10 à 20 % progressent vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques. Les TVIM représentent 15 à 25 % des tumeurs au diagnostic, elles sont associées à un envahissement ganglionnaire dans 20 à 60 % des cas et sont métastatiques d'emblée dans 7 %. Au sein des TVIM, 60 à 90 % sont reconnues au diagnostic, les autres étant le résultat d'une progression secondaire d'une TVNIM [2].

■ Diagnostic des tumeurs de vessie

Examen clinique

L'hématurie macroscopique, classiquement terminale, est le signe clinique le plus fréquent. Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, impériosité mictionnelle, brûlure urinaire), en l'absence d'infection urinaire, sont observés dans 20 % des cas. Les touchers pelviens permettent d'apprécier le degré d'extension locale en cas de TVIM, en particulier chez la femme.

Cystoscopie

La cystoscopie diagnostique est réalisée sous anesthésie locale. Il est recommandé de réaliser auparavant un examen cytobactériologique des urines qui doit être stérile. Cette endoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale. Elle fait partie du bilan d'hématurie. Sa sensibilité est de 71 % et sa spécificité de 72 %. Lorsque le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique demeure optionnelle. La fibroscopie permet de préciser le nombre, la taille, la topographie et l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale ; ces informations doivent être consignées sur un schéma (Fig. 2).

Marqueurs urinaires

De nombreux marqueurs urinaires ont été étudiés et développés dans le but de pouvoir diagnostiquer une tumeur de façon moins invasive que la cystoscopie. À ce jour, aucun n'a fait la preuve d'une performance diagnostique suffisante pour pouvoir remplacer la cystoscopie. Seule la cytologie urinaire est recommandée en pratique clinique, en complément de la cystoscopie, en particulier pour les tumeurs de haut grade.

Cytologie urinaire

La cytologie urinaire a une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade et plus particulièrement du carcinome in situ (Cis) pour lequel la sensibilité est de 28 à 100 % [4, 5]. Sa spécificité est excellente, proche de 100 %. Une cytologie négative n'exclut donc pas la présence d'une tumeur des voies excrétrices. En revanche, sa sensibilité est faible pour les tumeurs de bas grade, de l'ordre de 20 à 30 %. La performance de cet examen dépend également de l'expérience de l'anatomopathologiste et du volume du culot cellulaire obtenu après centrifugation des urines. En cas de cytologie suspecte ou de culot cellulaire faible, il est recommandé de renouveler l'examen. Une cytologie urinaire positive peut également indiquer la présence d'une tumeur du haut appareil urinaire et pas seulement de la vessie.

Autres marqueurs urinaires

On distingue principalement deux grandes familles de marqueurs urinaires : ceux basés sur l'analyse du culot cellulaire (marqueurs cellulaires), qui font appel à une technique d'immunohistochimie ou d'hybridation in situ (FISH), et ceux basés sur l'analyse du surnageant (marqueurs solubles), qui font appel à une technique *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa). Les marqueurs cellulaires sont limités par leur manque de sensibilité lorsque la proportion de cellules tumorales est faible, en particulier si elle est inférieure à 20 % de l'ensemble des cellules du culot, ou encore lorsque le culot cellulaire est pauvre. En revanche, ils sont souvent plus spécifiques. De très nombreux marqueurs ont été mis en évidence comme pouvant permettre le diagnostic des tumeurs de vessie [5] (Fig. 3). Toutefois, seulement quatre tests urinaires ont été développés, commercialisés et approuvés sur le marché américain par la Food and Drug Administration. Ces marqueurs sont d'une part les tests BTA stat, BTA TRAK et NMP22, qui sont des marqueurs solubles, et d'autre part les tests Urovysion™ (FISH) et ImmunoCyt™ qui sont des marqueurs cellulaires. La performance diagnostique de ces marqueurs est rapportée sur la

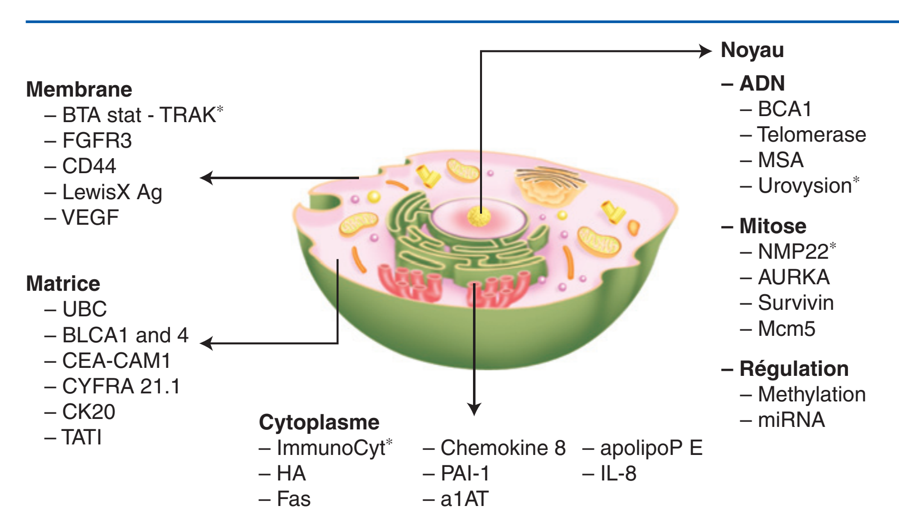


Figure 3. Marqueurs urinaires ayant montré un intérêt dans le diagnostic des tumeurs urothéliales de vessie ainsi que leur localisation au sein de la cellule (astérisque : marqueurs disponibles dans le commerce).

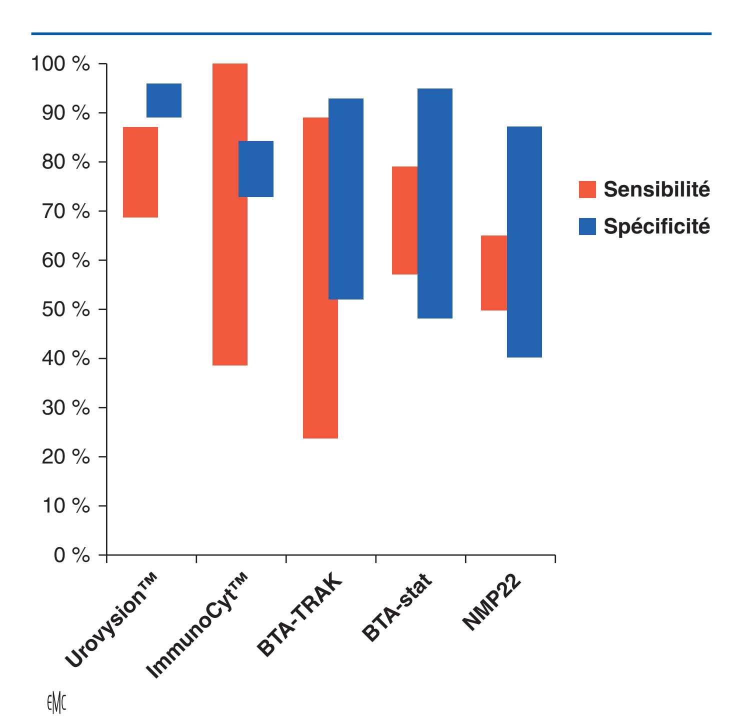


Figure 4. Performance diagnostique des principaux marqueurs urinaires (d'après [5]).

Figure 4. Leur sensibilité est supérieure à celle de la cytologie, mais cette dernière a une meilleure spécificité. Ils peuvent actuellement concurrencer la cytologie pour la surveillance et identifier des tumeurs non vues en cystoscopie. Toutefois, aucun n'a fait l'objet d'une étude prospective randomisée montrant que leur utilisation permet d'améliorer la prise en charge des tumeurs de vessie. C'est pourquoi ils ne sont pas remboursés en France ni recommandés en pratique clinique, et ne peuvent actuellement pas remplacer la cystoscopie [6, 7].

Marqueurs solubles

Les marqueurs solubles présentent des faux positifs en rapport avec la présence de globules rouges. La spécificité est supérieure à 90 % en l'absence de globules rouges et chute à 50 % en leur présence (hématurie microscopique). En revanche, la sensibilité est supérieure à celle de la cytologie, notamment pour les bas grades (50 % versus 20 %). Ces tests ont également été développés sous la forme de tests « minute » encore appelés *point of care* par les Anglo-Saxons, qui permettent leur réalisation en consultation avec obtention d'un résultat immédiat. Toutefois, l'utilisation d'un test Elisa classique au laboratoire est généralement plus performante.

BTA stat, BTA TRAK. Le test BTA est proposé pour le diagnostic et le suivi des tumeurs de vessie en association avec les procédures habituellement utilisées. Il détecte le *human factor H-related protein*. Il est proposé sous forme d'un test Elisa classique (BTA TRAK) qui est le plus performant ou sous la forme d'un test « minute » (BTA stat) qui peut être réalisé en consultation avec obtention d'un résultat immédiat.

NMP22. NMP22 est l'acronyme de *nuclear matrix protein n° 22*. Il reflète l'activité mitotique. Ce test est proposé pour le dépistage, le diagnostic des tumeurs à haut risque et le suivi des TVNIM après traitement, en association avec les procédures habituellement utilisées. Il s'agit d'un test « minute » commercialisé sous le nom de NMP22 BladderCheck® dont les résultats sont disponibles en moins de 30 minutes.

Marqueurs tissulaires

Ces tests permettent de visualiser sur un frottis de cytologie urinaire des cellules cancéreuses à l'aide de marqueurs spécifiques. Ils sont également dépendants de l'expérience de l'opérateur réalisant le test et s'associent à la cytologie dont ils améliorent la performance, en particulier pour les tumeurs de bas grade. Ces techniques sont plus complexes à mettre en œuvre que les tests solubles.

ImmunoCyt™. Le test ImmunoCyt™ est proposé pour le suivi après traitement des TVNIM en association avec les procédures habituellement utilisées. Il utilise une technique d'immunohistochimie permettant de détecter une forme glycosylée de l'antigène carcinoembryonnaire, ainsi que certaines mucines oncospécifiques qui sont présentes sur les cellules cancéreuses et non sur l'urothélium normal. Ce test est commercialisé sous le nom ImmunoCyt™/uCyt™ et s'utilise sur les lames réalisées pour la cytologie urinaire. Il existe des faux positifs, en particulier en présence de globules rouges ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate.

Urovysion™. Le test Urovysion™ est proposé pour le diagnostic et le suivi des tumeurs de la vessie en association avec les procédures habituellement utilisées. Il utilise une technique d'hybridation in situ (FISH) avec des sondes fluorescentes spécifiques des centromères des chromosomes 3, 7 et 17, ainsi que de la région 9p21. Il permet de détecter une perte ou un gain de matériel chromosomique, qui sont fréquents dans l'évolution des tumeurs de vessie.

Résection transurétrale de vessie

Technique classique en lumière blanche

Une fois le diagnostic suspecté lors de la cystoscopie ou de l'imagerie, le diagnostic est réalisé sur la base d'une analyse anatomopathologique des lésions. Ce diagnostic repose ainsi sur la réalisation d'une résection transurétrale de vessie (RTUV). Ce geste endoscopique est réalisé avec une lumière classique dite lumière

blanche et représente le premier temps du traitement. Il est réalisé sous anesthésie générale ou locorégionale, sous antibioprophylaxie après vérification de la stérilité des urines, et vise à réséquer l'ensemble des lésions identifiées. La profondeur de cette résection doit atteindre le muscle vésical et doit comporter une marge péritumorale de sécurité en zone d'aspect sain au moins équivalente à la largeur de l'anse de résection (environ 1 cm). L'ensemble des copeaux réséqués doit être adressé et analysé en anatomopathologie.

Les tumeurs de moins de 1 cm sont idéalement réséquées en monobloc emportant en profondeur la paroi vésicale sous-jacente jusqu'au détrusor. Les tumeurs volumineuses sont réséquées en deux temps. Les parties superficielles et profondes sont adressées dans des pots séparés pour l'analyse afin de faciliter l'identification de l'envahissement éventuel du stroma et du détrusor. L'opérateur doit veiller à réaliser une hémostase aussi parfaite que possible afin de maintenir une vision optimale tout au long de la procédure.

Le compte rendu opératoire précise le nombre, la taille et la localisation des tumeurs, et est complété d'un schéma détaillé. Le caractère complet ou non de la résection doit être précisé, ainsi que la présence de zones érythémateuses pouvant faire suspecter un Cis. Le caractère sessile ou pédiculé des tumeurs est précisé, ainsi que leur aspect papillaire ou solide.

Les tumeurs intradiverticulaires, du dôme, ou celles en regard des nerfs obturateurs ou des orifices urétéraux, représentent des cas plus difficiles et nécessitent des techniques particulières abordées dans un chapitre spécifique de l'EMC [8].

Indication des biopsies complémentaires

Il n'y a pas d'indication à réaliser des biopsies systématiques en zone saine, la probabilité de retrouver du Cis étant très faible (< 2 %). En cas de cytologie positive sans lésion visualisée lors de la cystoscopie initiale, la technique de référence est l'utilisation de la lumière fluorescente afin de réaliser des biopsies ciblées sur des zones qui pourraient alors apparaître suspectes. La fluorescence améliore de façon considérable la détection des tumeurs de vessie non vues en cystoscopie standard. Elle est particulièrement performante pour la visualisation du Cis et des petites tumeurs papillaires. À défaut, on réalise des biopsies randomisées en lumière blanche sur l'ensemble des faces de la vessie et sur l'urètre prostatique.

Ces prélèvements biopsiques sont de préférence réalisés à la pince « froide ». On préfère cette technique à la résection du fait de leur caractère superficiel et de l'absence d'artefact de coagulation gênant leur interprétation anatomopathologique. Lorsque ces lésions sont diagnostiquées comme étant du Cis, le traitement fait appel aux instillations endovésicales de BCG, et non à la résection qui serait morbide et généralement insuffisante.

Techniques d'amélioration de la cystoscopie

La fréquence élevée des récidives dans les mois qui suivent une résection conventionnelle en lumière blanche montre les limites de cette technique. Afin de les pallier, trois stratégies ont été développées pour diminuer ce risque de récidive : les instillations endovésicales postopératoires précoces, la rerésection systématique 4 à 6 semaines après la résection initiale et les technique d'imagerie augmentée lors de la première rerésection. Ces dernières font appel à diverses techniques permettant de mieux visualiser les tumeurs vésicales et plus particulièrement le Cis qui peut être invisible à l'œil nu, ou d'analyser in situ la structure histologique des tissus vésicaux afin de déterminer leur nature cancéreuse, et parfois leurs stade et grade.

Photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique, aussi appelée cystoscopie de fluorescence ou « lumière bleue », fait appel à l'utilisation de fluorochromes dont l'absorption varie selon le métabolisme des cellules urothéliales. Les deux photosensibilisants utilisés sont l'acide 5-aminolevulinique et surtout son ester, l'hexminolévulinate. Ce dernier est le seul disponible en France, commercialisé sous le nom Hexvix®, et présente l'avantage d'une meilleure biodisponibilité avec l'émission d'une fluorescence plus marquée. L'Hexvix® est instillé dans la vessie au moins une heure avant l'examen et reste efficace environ deux heures. L'examen nécessite une source de lumière dont l'émission est comprise entre 375 et 440 nm, ainsi qu'un câble optique et une optique spécifique permettant alternativement un examen en lumière blanche classique ou en lumière bleue. Lorsque cette dernière est utilisée, l'urothélium normal apparaît en violet et les lésions suspectes en rose. La détection des tumeurs en est donc facilitée, en particulier en ce qui concerne le Cis, avec une sensibilité passant de 75 % en lumière blanche à 87 % en lumière fluorescente [9].

La meilleure détection des lésions se traduit par une diminution du risque de tumeur résiduelle de 64 % (soit un risque de tumeur résiduelle en lumière blanche 2,77 fois supérieur) [10]. Toutefois, cette diminution du risque ne se traduit pas par une diminution du risque de récidive aussi élevée que ne le laisserait supposer ces données. Une méta-analyse mettait en évidence une diminution du risque de récidive de 24 %, avec un taux de récidive à un an passant de 45 % en lumière blanche à 35 % en lumière fluorescente [11]. De plus, un essai prospectif randomisé multicentrique ne mettait pas en évidence de différence entre les groupes [12].

Indications de la fluorescence. La fluorescence vésicale est indiquée lorsqu'on suspecte un Cis et/ou une lésion à haut risque de progression. C'est le cas pour la cytologie de haut grade isolée avec ou sans lésion visible à la cystoscopie, et pour les antécédents de tumeur à haut risque T1G3 et/ou Cis.

Limites de la technique. On observe 10 à 40 % de faux positifs, en particulier en présence de lésions inflammatoires et sur les cicatrices de RTUV inférieures à six semaines. Le taux de faux positifs peut aller jusqu'à 60 % dans les trois mois suivant un traitement par bacille de Calmette et Guérin (BCG). La fluorescence est également plus marquée sur le col, le trigone et les diverticules (faisceaux tangentiels), ainsi que sur les urothéliums hyperplasiques. L'expérience permet de diminuer le taux de faux positifs.

« Narrow-band imaging »

La technique de *narrow-band imaging*, ou imagerie à bandes étroites, repose sur l'utilisation d'une bande de lumière étroite allant du bleu au vert (de 415 à 540 nm). La lumière verte est fortement absorbée par l'hémoglobine. La lumière bleue ayant une longueur d'onde plus courte ne pénètre pas aussi bien dans les tissus. Les vaisseaux sanguins sont ainsi plus foncés que les autres tissus, et apparaissent en un vert foncé qui contraste avec l'aspect plus clair et bleuté de la muqueuse. Les tumeurs de vessie étant davantage vascularisées, leur détection en est facilitée.

Le renforcement du contraste entre les éléments vascularisés et la muqueuse donne un aspect subjectif de vision 3D et rend possible une étude de la microarchitecture muqueuse (*pit-pattern*) avec visualisation de la microvascularisation. Une amélioration du taux de détection de 24 % a été rapportée avec l'utilisation de *narrow-band imaging* pour les tumeurs vésicales et de 28 % pour le Cis par rapport à la vision en lumière blanche. Une diminution de moitié de la masse tumorale résiduelle a également été rapportée, ainsi qu'une diminution du taux de récidive [13], mais ces résultats restent encore à confirmer [14].

Autres techniques en voie de développement

Spectroscopie Raman. Il s'agit d'une technique émergente au stade de prototype pour la réalisation de la cystoscopie. La spectroscopie Raman est basée sur le principe de diffusion des photons réfléchis après leur interaction avec l'urothélium. Il en résulte un léger décalage de leur longueur d'onde dépendant de la nature et de la composition moléculaire des tissus rencontrés. La lumière est émise dans un spectre proche des infrarouges (785–845 nm). L'analyse du spectre ainsi obtenu permet de différencier l'urothélium normal et l'urothélium inflammatoire, et de distinguer les tumeurs de haut et de bas grade sans avoir recours à un quelconque produit de contraste. Une sensibilité de 85 % et une spécificité de 79 % ont été rapportées pour la détection des tumeurs de vessie [15], et des résultats similaires pour la détection des tumeurs de vessie à partir de l'urine [16].

Tomographie par cohérence optique. La tomographie par cohérence optique est basée sur l'énergie réfléchie par les

tissus et s'apparente à l'échographie en mode B. La lumière émise est proche des infrarouges (890–1300 nm), permettant une visualisation des différentes couches de la vessie sur une profondeur de 2 mm. Elle ne permet pas de déterminer le grade des tumeurs et il existe de nombreux faux positifs. Une sensibilité de 84 à 100 % et une spécificité de 65 à 89 % ont été rapportées [17]. C'est également une technologie émergente qui n'est pas disponible en pratique clinique et nécessite davantage d'études.

Microscopie confocale. Cette technique fait appel à une sonde endoscopique compatible avec les cystoscopes couramment utilisés permettant d'obtenir une image microscopique de haute résolution de l'urothélium. Elle est disponible commercialement. La fluorescéine est utilisée comme agent de contraste, et peut être administrée dans la vessie ou par voie intraveineuse. Les images produites sont comparables à celles obtenues en microscopie conventionnelle et l'acquisition est dynamique (12 images par seconde). Cette technique permet de distinguer le grade des tumeurs ainsi que leur degré de vascularisation. La technique demande un apprentissage et son intérêt en pratique clinique n'est pas encore défini [18].

Autofluorescence ultraviolette. Cette technique est basée sur l'analyse de la fluorescence ultraviolette émise lorsque les tissus sont excités par un laser. C'est une technique encore très peu étudiée, qui permettrait de différencier les tissus cancéreux des tissus sains [19].

Rerésection

L'efficacité de la RTUV est très variable et les récidives précoces sont nombreuses. La résection initiale des TVNIM s'avère souvent incomplète, avec des taux de tumeur résiduelle allant de 33 à 55 % [20]. De plus, il existe un risque de sous-stadification significatif de 4 à 25 %, qui peut aller jusqu'à 45 % en l'absence de détrusor [21]. Cette rerésection a un rôle thérapeutique, avec une diminution du risque de récidive de l'ordre de 30 % et du risque de progression de 15 % [22]. Les chimiothérapies endovésicales ou l'immunothérapie par BCG sont inefficaces en cas de tumeur résiduelle visible et ne peuvent remplacer la rerésection.

Le choix et l'efficacité du traitement étant basés sur une stadification correcte de la tumeur et une résection complète, une seconde résection est donc recommandée dans un délai de 2 à 6 semaines en cas de tumeur de stade T1, celles de grade élevé, ainsi que pour les tumeurs volumineuses et/ou multifocales où le risque de résection incomplète est important, ou encore lorsque le muscle n'est pas identifié lors de l'analyse anatomopathologique. La rerésection doit également être envisagée pour les TVIM lorsqu'un traitement conservateur de la vessie est envisagé, en particulier en cas de radiothérapie dont l'efficacité est liée au volume de tumeur résiduel [6, 7].

> *“ Point fort*
>
> **Indications de réalisation d'une rerésection vésicale pour les TVNIM**
> • Résection incomplète.
> • Résection probablement incomplète (tumeurs volumineuses et multiples).
> • Absence de muscle visible à l'analyse anatomopathologique (sauf Cis isolé et pTa de bas grade lorsque le chorion est vu).
> • Toutes les tumeurs T1.
> • Toutes les tumeurs de haut grade sauf le Cis isolé.
>
> **Indications de réalisation d'une rerésection vésicale pour les TVIM**
> • Lorsqu'un traitement conservateur est envisagé.

Imagerie du cancer de la vessie

Les techniques d'imagerie traditionnelles que sont la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la scintigraphie ou la tomographie par émission de positons (TEP-scan) sont principalement utilisées pour le bilan d'extension des TVIM. L'échographie permet parfois de diagnostiquer une tumeur de vessie mais n'a pas de place bien définie dans la prise en charge des tumeurs de vessie car elle est moins performante que la cystoscopie et ne permet pas d'évaluer l'infiltration du muscle. Ces examens sont abordés en détail dans un chapitre de l'EMC dédié [23].



Échographie

L'échographie par voie sus-pubienne peut être utile car en cas de lésion tumorale évidente la cystoscopie n'est plus indispensable. Elle a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde de plus de 5 mm. Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, l'échographie est réalisée par voie endorectale. Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée.

Tomodensitométrie

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas généralement utile mais il est souvent réalisé dans le cadre du bilan d'hématurie afin de ne pas méconnaître une tumeur rénale ou une tumeur urothéliale du haut appareil urinaire. Dans les TVNIM, l'urotomodensitométrie est principalement utilisée dans le cadre du suivi à la recherche d'une lésion du haut appareil urinaire dont la fréquence est augmentée chez les patients ayant eu une tumeur de vessie. Cet examen est réalisé tous les deux ans au cours du suivi pour les tumeurs à haut risque, ainsi que pour les tumeurs multifocales dont le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure est augmenté.

En cas de TVIM, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne constitue la référence pour le bilan d'extension. Elle doit être réalisée idéalement sans, puis avec, injection de produit de contraste iodé. Cet examen a pour but :

- d'évaluer le retentissement sur le haut appareil urinaire et de rechercher une éventuelle lésion associée du haut appareil. Un temps excrétoire tardif est donc recommandé ;
- d'apprécier l'envahissement des organes de voisinage et l'infiltration de la graisse périvésicale, avec un risque de surestimation de l'extension après RTUV du fait de remaniements inflammatoires de la graisse périvésicale. La TDM ne détecte qu'un envahissement massif de la prostate ou des vésicules séminales ;
- de rechercher des adénopathies locorégionales qui sont considérées comme suspectes lorsque leur plus petit diamètre est supérieur à 8 mm au niveau des vaisseaux iliaques externes et de 10 mm au niveau des vaisseaux iliaques primitifs. La valeur prédictive positive est de l'ordre de 65 %, mais la sensibilité de l'examen reste faible ;
- d'éliminer des métastases à distance, en particulier pulmonaires qui sont les plus fréquentes.

La TDM cérébrale à la recherche de localisations secondaires n'est indiquée qu'en cas de manifestations cliniques neurologiques.

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport à la TDM pour l'évaluation ganglionnaire ou métastatique, mais a une performance diagnostique équivalente. Elle n'est donc pas réalisée en pratique courante. En revanche, elle peut être utile pour les tumeurs volumineuses avec suspicion d'envahissement des organes de voisinage, de la paroi pelvienne ou du pubis à la TDM. Dans ces cas, elle permet un diagnostic plus précis et plus fiable. Elle permet également d'apprécier de façon plus précise les rapports de la tumeur avec le muscle vésical.

Scintigraphie osseuse

Elle n'est indiquée qu'en cas de point d'appel clinique car l'incidence des métastases osseuses au diagnostic est faible. Les foyers suspectés sont contrôlés par radiologie conventionnelle ou au mieux par TDM ou un TEP-scan. Une ponction-biopsie, guidée sous TDM, est à envisager en dernier recours si le doute persiste.

Tomographie par émission de positons

Il n'existe actuellement pas de données suffisantes permettant de recommander la TEP-scan dans le bilan des tumeurs urothéliales. Elle pourrait être utile en cas de doute diagnostique sur une adénopathie au diagnostic ou lors du suivi après traitement, en particulier en cas de suspicion de récidive locorégionale.

Anatomopathologie

Le diagnostic et la stadification des tumeurs de vessie nécessitent un examen de la totalité des copeaux de résection. L'examen doit préciser le stade selon la classification TNM, le grade selon les deux classifications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 1973 et de 2004, la présence d'envahissement lymphovasculaire, l'aspect de l'urothélium péritumoral, la présence de Cis et la présence de détrusor.

Pour les stades T1, la profondeur d'invasion a un impact pronostique et doit être rapportée lorsque c'est possible en distinguant les T1b où la muscularis mucosae est atteinte. Sur les copeaux de résection, il n'est pas possible de déterminer le stade d'une tumeur au-delà de T2, des îlots graisseux pouvant être présents au sein du détrusor, et la distinction entre T2a et T2b n'est possible que sur les pièces de cystectomie. Dans la classification OMS 2004, les bas grades incluent les G1 et certains G2 de la classification OMS 1973, les hauts grades incluent les G3 et certains G2.

Le compte rendu doit également préciser le type de tumeur. Dans plus de 90 % des cas il s'agit d'un carcinome urothélial. On trouve ensuite les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes dans moins de 5 % des cas. Certaines formes de carcinomes urothéliaux sont mixtes et ont des inflexions épidermoïdes ou adénocarcinomateuses qui doivent être précisées. De même, il existe d'autres variants rares qui doivent être rapportés car ils influent de façon péjorative sur le pronostic et modifient la prise en charge de ces tumeurs. Il s'agit des formes micropapillaires, en « nids », sarcomatoïdes et plasmocytoïdes.



Point important

Classification TNM 2010

- T Tumeur primitive.

Le suffixe « m » doit être ajouté à la catégorie T appropriée pour indiquer l'existence des tumeurs multiples. Le suffixe « is » peut être ajouté à toute catégorie T pour indiquer l'existence de carcinome in situ associé.
  - Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
  - T0 : pas de signe de tumeur primitive.
  - Ta : carcinome de type papillaire non infiltrant.
  - Tis : carcinome in situ : tumeur plane.
  - T1 : tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial.
  - T2 : tumeur envahissant la musculeuse.
  - pT2a : tumeur envahissant la musculeuse superficielle (moitié interne).
  - pT2b : tumeur envahissant la musculeuse profonde (moitié externe).
  - T3 : tumeur envahissant le tissu périvésical.
  - pT3a : atteinte microscopique.
  - pT3b : atteinte macroscopique (masse extravésicale).
  - T4 : tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale.
  - T4a : prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus.
  - T4b : paroi pelvienne ou paroi abdominale.
- N Ganglions lymphatiques régionaux.
  - Nx : renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
  - N0 : pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
  - N1 : atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré).
  - N2 : atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré).
  - N3 : atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s).
- Métastases à distance.
  - M0 : absence de métastase à distance.
  - M1 : métastase(s) à distance.

■ Principes du traitement

Généralités

La première étape du traitement est la résection endoscopique des tumeurs qui doit être aussi complète que possible, éventuellement associée à une seconde résection. On réalise également pour les TVIM un bilan radiologique d'extension comprenant une TDM thoraco-abdomino-pelvienne. On distingue alors globalement trois situations cliniques pour lesquelles la prise en charge thérapeutique diffère de façon importante : les TVNIM qui ne sont quasiment jamais métastatiques, les TVIM non métastatiques et les TVIM métastatiques.

Les TVNIM, outre la résection complète des tumeurs, font appel dans la plupart des cas à un traitement préventif à l'aide d'instillations endovésicales d'agents cytotoxique ou à la BCG-thérapie intravésicale. Le choix du traitement est basé sur l'évaluation du risque de récidive et de progression vers une TVIM des tumeurs.

Les TVIM non métastatiques sont principalement traitées par ablation chirurgicale de la vessie associée à un curage étendu et à une chimiothérapie néoadjuvante. Il existe de nombreuses alternatives moins invasives permettant une conservation de la vessie, mais leur efficacité est généralement moindre.

Pour les formes métastatiques, le traitement de référence est la chimiothérapie à base de cisplatine. Dans les rares cas de réponse complète, en particulier pour les formes ganglionnaires pelviennes isolées, un traitement local complémentaire peut être envisagé.

Il existe de nombreuses alternatives à ces stratégies qui prennent en compte l'âge, les comorbidités, le statu gériatrique, l'état général et les choix du patient. Le projet thérapeutique doit faire l'objet d'une discussion au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

TVNIM

Les TVNIM comprennent les tumeurs de stade pTis, pTa et pT1 après l'étape de résection endoscopique. Leur prise en charge thérapeutique et les modalités de surveillance dépendent ensuite de l'évaluation du risque de récidive et de progression. La récidive est définie par la réapparition d'une tumeur de stade similaire ou inférieur au stade initial. La progression est définie soit comme la réapparition d'une tumeur de stade ou de grade plus élevé que la tumeur initiale, soit comme l'évolution vers une TVIM. Sur le plan clinique, seules les tumeurs progressant vers une forme infiltrant

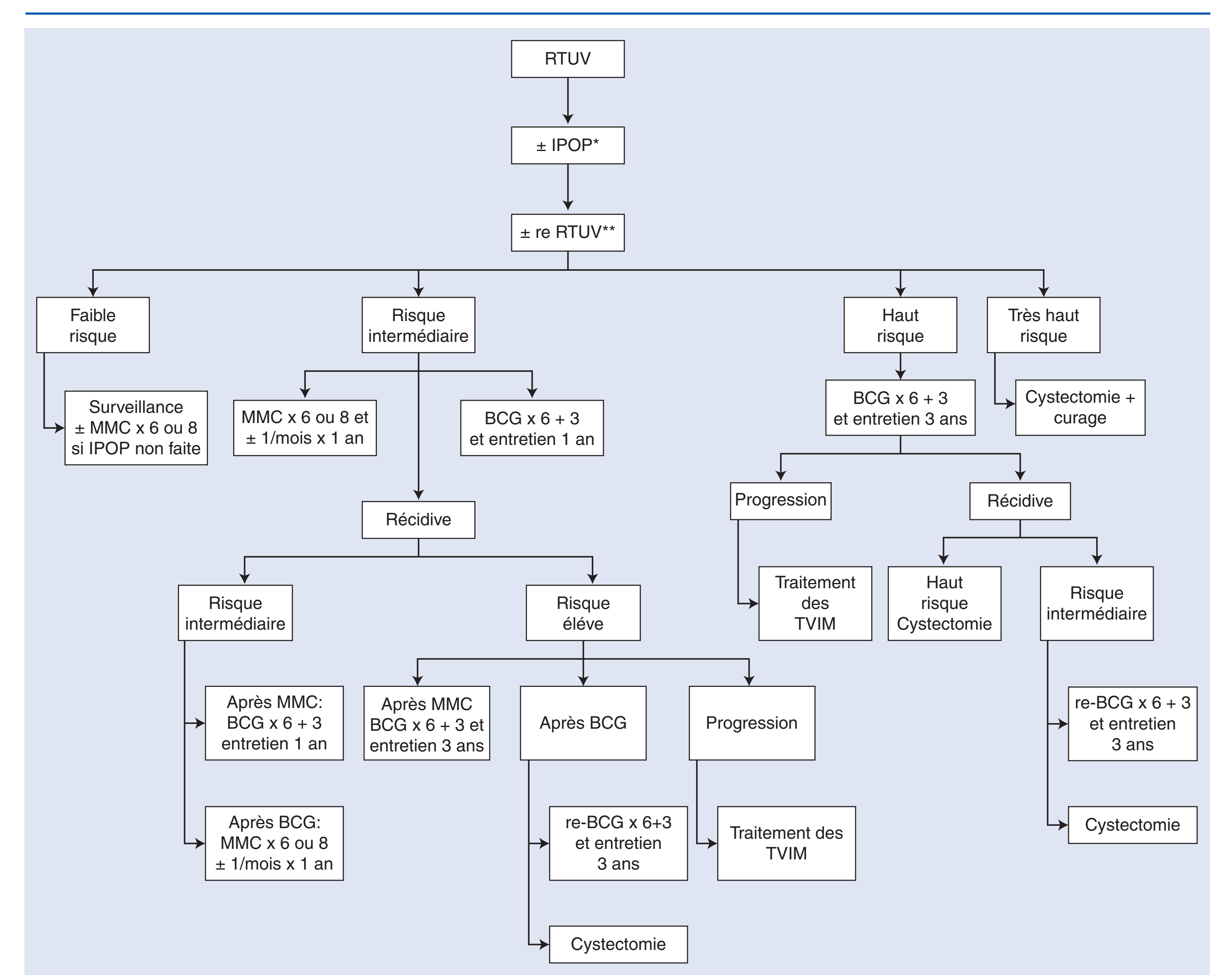


Figure 5. Arbre décisionnel. Prise en charge des tumeurs sans infiltration du muscle vésical (TVNIM) (astérisque : résection peu étendue, aspect papillaire, pas de perforation ; double astérisque : T1, G3, muscle non vu, résection incomplète ou probablement incomplète). RTUV : résection transurétrale de la vessie ; IPOP : instillation postopératoire précoce ; MMC : mitomycine C ; TVIM : tumeurs avec infiltration du muscle vésical ; BCG : bacille de Calmette et Guérin.

le muscle vésical (pT2) ont un impact significatif sur la prise en charge et le pronostic de la maladie. C'est cette définition qui est retenue en pratique.

Les grandes lignes de la prise en charge sont résumées sur la Figure 5.

Moyens thérapeutiques

Rerésection transurétrale de la vessie et rerésection

La RTUV et la rerésection ont un rôle diagnostique de stadification et un rôle thérapeutique permettant de retirer l'ensemble des TVNIM. Elle est abordée dans le chapitre Diagnostic (cf. supra), et est indiquée pour les tumeurs à haut risque et certaines tumeurs de risque intermédiaire.

Instillations endovésicales

Les instillations endovésicales consistent à introduire dans la vessie un produit cytotoxique de façon itérative. Ces instillations doivent être envisagées comme un traitement préventif des récidives. Leur effet cytotoxique est insuffisant pour envisager le traitement de lésions macroscopiquement visibles. Ces instillations sont proposées pour les tumeurs à risque intermédiaire ou élevé après l'ablation de toutes les lésions tumorales présentes dans la vessie. De nombreuses molécules ont montré leur efficacité. Les deux principalement utilisées en France sont la mitomycine C (Amétycine®) et le BCG.

Instillations postopératoires précoces de mitomycine C. L'instillation postopératoire immédiate d'une dose unique de mitomycine C est réalisée dans les suites immédiates de la RTUV initiale, de préférence dans les six heures suivant la résection endoscopique de tumeur de vessie (RETV) ou au plus tard dans les 24 heures. La dose est de 40 mg dilués dans 40 ml. Elles ne peuvent être réalisées que si l'hémostase est parfaitement contrôlée, et s'il n'y a pas eu de perforation vésicale ou de résection étendue durant la RETV. L'extravasation de mitomycine C, en particulier en cas de brèche péritonéale, est extrêmement morbide.

Ces instillations ont un effet cytotoxique sur les cellules tumorales qui sont retrouvées en suspension lors de la résection et qui se déposent secondairement sur d'autres sites vésicaux. Elles permettent de diminuer le risque de récidive tumorale de près de 40 %. Leur intérêt a été démontré pour les tumeurs de faible risque et de risque intermédiaire. Leur intérêt pour les tumeurs de haut risque reste controversé [7].

Instillations itératives de mitomycine C. Les instillations itératives de mitomycine C permettent d'éradiquer les foyers microscopiques résiduels et de réduire les taux de récidives de

30 %. Elles sont principalement utilisées pour les tumeurs de stade intermédiaire. Elles ne réduisent pas le risque de progression. L'efficacité des instillations semble pouvoir être améliorée en utilisant des méthodes chauffantes d'instillation ou en faisant appel à des techniques de pénétration par électromotricité. Ces techniques commercialement disponibles sont encore en cours d'évaluation.

Ces instillations endovésicales sont débutées 2 à 6 semaines après la RTUV sous la forme d'une instillation hebdomadaire pendant huit semaines, à la dose de 40 mg/40 ml. Elles peuvent être suivies d'instillations mensuelles pour un total maximal d'un an.

Afin d'optimiser l'efficacité, la diurèse doit être réduite huit heures avant l'instillation par arrêt des apports liquidiens et une alcalinisation des urines réalisée afin d'obtenir un pH supérieur à 6. À la suite des instillations, les urines doivent être neutralisées par l'ajout de 200 ml d'eau de Javel pour chaque miction survenant dans les six heures et il faut éviter tout contact des urines avec la peau. Les effets indésirables principaux sont les effets locaux à type de cystites et les allergies cutanées. Des cas de cystites rétractiles définitives et invalidantes ont été rapportés [7].

Instillations itératives de BCG. Les instillations endovésicales itératives de BCG sont réalisées à l'aide d'une souche de *Mycobacterium bovis* atténuée, similaire à celle utilisée pour le vaccin antituberculeux. Le BCG stimule la réponse immunitaire par la libération de cytokines pro-inflammatoires, et par l'activation de cellules dendritiques et de lymphocytes T *natural killers* qui vont entraîner une destruction directe des cellules tumorales. Le Cis est particulièrement sensible à ce traitement.

Ces instillations endovésicales sont débutées 2 à 6 semaines après la RTUV, sous la forme d'une instillation hebdomadaire pendant six semaines. Elles doivent être suivies de trois instillations hebdomadaires aux troisième, sixième et 12e mois postopératoires pour les tumeurs à risque intermédiaire, puis tous les six mois pendant un total de trois ans pour les formes à haut risque. Il est impératif que le BCG ne passe pas dans le sang car il entraîne alors, même à faible dose, une infection généralisée qui peut être gravissime. Les instillations doivent donc être proscrites en cas d'hématurie ou de sondage traumatique, et tant que la cicatrisation de la RTUV n'est pas acquise (2 à 6 semaines).

Différentes souches de BCG ont été utilisées, dont l'efficacité peut différer d'une souche à l'autre. Les plus utilisées sont la souche Connaught (ImmuCyst®) en France et la souche Tice (OncoTice®) aux États-Unis. Les effets indésirables principaux sont les effets locaux à type de cystite et les syndromes grippaux qui durent généralement moins de 48 heures. Toutefois, des formes plus sévères et prolongées sont fréquentes, et responsables d'un nombre considérable d'arrêts de traitement lorsque la gestion de ces effets secondaires n'est pas optimisée.

Les instillations de BCG avec entretien diminuent le risque de récidive et de progression de 35 % pour les tumeurs à haut risque. L'entretien d'au moins un an est essentiel pour sa bonne efficacité. En l'absence de ce dernier, l'efficacité du BCG est inférieure à celle de la chimiothérapie endovésicale de 30 % [7].

Évaluation du risque de récidive et de progression, et stratégie thérapeutique

L'évaluation du risque de récidive et de progression est possible au cas par cas à l'aide de calculateurs prenant en compte les facteurs de risque les plus significatifs [7]. Les facteurs le plus fréquemment associés à la progression sont des facteurs anatomopathologiques, avec par ordre d'importance décroissant la présence de Cis, le grade 3 (OMS 1973) ou le haut grade (OMS 2004), et le stade pT1. Les facteurs cliniques ont moins d'impact sur le risque de progression, mais influent davantage sur le risque de récidive. Ce sont par ordre décroissant d'importance la présence de plusieurs tumeurs vésicales et plus particulièrement quand huit tumeurs ou plus sont retrouvées, le caractère multirécidivant de la tumeur et plus particulièrement celles ayant récidivé plus d'une fois par an, et enfin les tumeurs de plus de 3 cm.

Tableau 1.
Prise en charge des tumeurs sans infiltration du muscle vésical (TVNIM) [7].

Risque de progression	Critères clinicopathologiques	Traitement
Bas risque	Ta, G1 (bas grade), unique, primaire, < 3 cm, sans Cis	IPOP
Risque intermédiaire	Le reste	± Re-RTUV IPOP + instillations
Haut risque	T1 ou G3 (haut grade) ou Cis Ou Ta, multiple, > 3 cm, récidivante	Re-RTUV BCG 3 ans
Très haut risque	T1, G3 avec Cis T1, G3, L+ T1, G3, multiple ou > 3 cm Formes de mauvais pronostic	Cystectomie

IPOP : instillation postopératoire précoce de mitomycine C ; Re-RTUV : rerésection transurétrale de la vessie.

En pratique, les tables de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* basées sur les résultats de sept études randomisées ayant inclus plus de 2500 patients sont validées [24]. Toutefois, elles ne prennent pas en compte l'identification des formes de mauvais pronostic et les évolutions dans la prise en charge des patients au cours des dernières années. On leur préfère actuellement les tables simplifiées des recommandations de l'Association européenne d'urologie (Tableau 1) [7].


Point important

Formes de mauvais pronostic
- Tumeurs épidermoïdes ou adénocarcinomateuses.
- Tumeurs micropapillaires, microkystiques, en nids.
- Tumeurs plasmocytoïdes, sarcomatoïdes, rhabdoïdes, lymphoépithéliomatoïdes.
- Tumeurs neuroendocrines (tumeur à petites cellules, carcinoïdes).
- Tumeurs à cellules claires.
- Tumeurs indifférenciées.

Principes du traitement selon le risque

TVNIM à faible risque

Ces tumeurs ont un risque de progression très faible et un risque de récidive faible. À la suite de la RTUV, une instillation postopératoire immédiate de mitomycine C est suffisante. Une surveillance est alors réalisée par cystoscopie aux troisième et 12e mois, puis une fois par an pendant cinq ans si le tabagisme a été sevré, sinon à vie [7].

TVNIM de risque intermédiaire

Le risque de récidive est élevé, mais le risque de progression est faible. Des instillations endovésicales sont recommandées après la résection initiale éventuellement suivie d'une rerésection. Elles peuvent faire appel à la chimiothérapie intravésicale (principalement par mitomycine C en France) ou à une BCG-thérapie. Les instillations de mitomycine C sont réalisées à raison d'une instillation hebdomadaire pendant huit semaines. La poursuite des instillations de façon mensuelle pendant un an diminue le risque de récidive. Les instillations de BCG sont réalisées à raison d'une instillation hebdomadaire pendant six semaines, puis d'une série de trois instillations hebdomadaires au troisième, sixième et 12e mois postopératoires.

Ces deux traitements ont une efficacité considérée comme équivalente pour les tumeurs à risque intermédiaire afin de réduire le risque de récidive. La mitomycine C étant mieux tolérée, celle-ci est souvent utilisée en première intention et la BCG-thérapie en cas d'échec. La diminution du risque de récidive est de l'ordre de 30 %.

Une surveillance est alors réalisée par cystoscopie et cytologie urinaire aux troisième, sixième et 12e mois, puis une fois par an pendant dix ans si le tabagisme a été sevré, sinon à vie. Une surveillance de l'appareil urinaire par TDM au temps tardif est préconisée tous les deux ans, ainsi qu'en cas de cytologie urinaire positive ou de symptômes évocateurs d'une atteinte du haut appareil [7].

TVNIM à haut risque

Ce groupe est caractérisé par un risque significatif de progression. Le pronostic est alors particulièrement péjoratif, avec près de 60 % de décès spécifiques à cinq ans. Le traitement est donc plus agressif et comporte une rerésection systématique, puis des instillations endovésicales de BCG, seul traitement ayant fait la preuve d'une réduction du risque de récidive et de progression de l'ordre de 30 %. Les instillations de BCG sont réalisées à raison d'une instillation hebdomadaire pendant six semaines, puis d'une série de trois instillations hebdomadaires aux troisième, sixième et 12e mois postopératoires, puis tous les six mois pendant trois ans.

En cas d'échec du traitement, 10 à 20 % des patients ont un envahissement des ganglions pelviens et la cystectomie avec curage ganglionnaire est recommandée. Si le traitement par cystectomie n'est pas possible, une nouvelle série d'instillations sous le même format peut être proposée après résection complète des tumeurs vésicales, sous réserve de l'absence de TVIM. En cas de Cis isolé persistant, une réponse complète est observée dans plus de la moitié des cas. Dans les autres cas, le taux de réponse en cas d'échec de BCG est de 35 %, et le pronostic des non-répondeurs particulièrement défavorable [7].

Une surveillance est réalisée par cystoscopie et cytologie urinaire tous les trois mois pendant deux ans, puis biannuelle pendant trois ans, puis annuelle à vie. Une surveillance de l'appareil urinaire par TDM au temps tardif est préconisée tous les deux ans, ainsi qu'en cas de cytologie urinaire positive ou de symptômes évocateurs d'une atteinte du haut appareil [7].

TVNIM à très haut risque

Les tumeurs à très haut risque ont un taux de progression particulièrement élevé et présentent un envahissement ganglionnaire dans 10 à 20 % des cas. Une cystectomie avec curage ganglionnaire est donc recommandée [7].

TVIM non métastatiques

Principes généraux

Les TVIM non métastatiques sont définies sur la base de l'analyse de la résection de la tumeur qui montre un envahissement du détrusor, et sur l'absence de métastases ganglionnaires ou viscérales, sur la tomographie thoraco-abdomino-pelvienne ou sur l'IRM. Dans 20 à 30 % des cas, il existe des métastases ganglionnaires non visibles en imagerie. Les moyens thérapeutiques disponibles sont la chirurgie d'exérèse large, la chimiothérapie à base de cisplatine et la radiothérapie [6, 7].

La chimiothérapie à base de cisplatine a un effet cytoréducteur, avec un taux de réponse de l'ordre de 65 %. L'efficacité de la chimiothérapie est inversement proportionnelle à la taille des lésions. Elle ne permet généralement pas de rémission prolongée utilisée seule, en particulier lorsque des métastases sont visibles. La radiothérapie permet une réduction du volume des tumeurs, mais elle est peu adaptée à la vessie du fait des difficultés de réalisation d'un ciblage précis et de la mauvaise tolérance vésicale sur le plan symptomatique.

Le traitement de référence repose ainsi sur la cystectomie totale avec curage ganglionnaire associé à la chimiothérapie néoadjuvante visant principalement à traiter les éventuelles lésions métastatiques non visibles en imagerie.

D'autres alternatives existent, dont l'avantage principal est la conservation de la vessie. Elles sont d'efficacité inférieure, hormis dans certains cas pour lesquels la radiochimiothérapie a une efficacité oncologique similaire à celle de la cystectomie. Ces alternatives sont également envisagées lorsque la cystectomie n'est pas réalisable.

Les grandes lignes de la prise en charge sont résumées sur la Figure 6.

Traitement chirurgical

Cystectomie totale

Elle est le traitement de référence des TVIM non métastatiques, mais également le traitement le plus morbide. Elle consiste en l'ablation de la vessie, de la prostate et des vésicules séminales chez l'homme, et de l'utérus et des annexes chez la femme, réalisant ainsi une pelvectomie antérieure. Une conservation des bandelettes neurovasculaires peut être réalisée chez l'homme afin de limiter le risque de dysfonction érectile. Une conservation de l'utérus et des annexes peut être proposée pour les femmes en âge de procréer en l'absence d'envahissement trigonal. En cas d'envahissement de l'urètre prostatique ou du col vésical chez la femme, une urétrectomie totale est recommandée. Un examen extemporané est réalisé sur l'urètre si une entérocystoplastie est envisagée, ainsi que sur les uretères avant leur réimplantation.

La cystectomie peut être réalisée par voie ouverte sus-pubienne, ou par voie cœlioscopique classique ou robot-assistée. Les voies cœlioscopiques n'apportent pas de bénéfice en termes de morbidité périopératoire ou de survie, y compris lorsque la dérivation urinaire est réalisée par voie endocorporelle. Elles augmentent le temps opératoire et le coût de l'intervention, en particulier pour la chirurgie robot-assistée. Ces techniques restent plus complexes et en cours d'évaluation.

La cystectomie doit être réalisée dans les quatre mois qui suivent une chimiothérapie néoadjuvante ou dans les trois mois qui suivent le diagnostic lorsqu'une chimiothérapie néoadjuvante n'est pas réalisée.

La morbidité induite par l'intervention est importante. Les complications tous stades confondus sont de l'ordre de 60 % et le taux de mortalité de 3 %. Ces complications sont le plus souvent liées à l'état général antérieur du patient, à ses comorbidités, ou à des complications digestives ou urinaires liées au mode de dérivation. Une diminution des complications et de la mortalité, ainsi que l'accessibilité aux techniques de reconstruction vésicale, sont observées dans les centres ayant un fort volume opératoire et pour les opérateurs ayant une plus grande expérience. Au Royaume-Uni, une étude a montré que les centres et les chirurgiens réalisant respectivement plus de 15 et huit cystectomies par an avaient des taux de mortalité réduits d'un tiers par rapport aux centres et chirurgiens en réalisant moins [25]. La méthode de réhabilitation précoce, consistant en l'optimisation du traitement antalgique et antiémétique, et en une réalimentation progressive plus précoce, permet également une récupération plus rapide après l'intervention.

Les taux de survie approximatifs sans récidive à cinq ans sont rapportés dans le Tableau 2.

Curage ganglionnaire

L'intérêt du curage ganglionnaire pelvien est reconnu et sa réalisation est recommandée [6, 7]. Elle permet d'améliorer le contrôle locorégional du cancer et permet une meilleure stadification de la maladie. Elle améliore également le pronostic, en particulier lorsqu'un curage étendu est réalisé [26].

L'étendue des aires ganglionnaires (Fig. 7) que doit comprendre le curage a fait l'objet de nombreuses controverses. Initialement, le curage standard comprenait seulement la région ilio-obturatrice. Aujourd'hui on le dénomme curage simple ou limité. Il est démontré qu'un curage plus étendu, comprenant également la région iliaque interne, la région iliaque externe et la partie distale de la région iliaque primitive (en dessous du croisement avec l'uretère) apporte un bénéfice en termes de survie spécifique [26]. Ce curage initialement considéré comme étendu représente aujourd'hui le curage standard et permet de contrôler 88 % des adénopathies initialement envahies en cas d'envahissement ganglionnaire. La

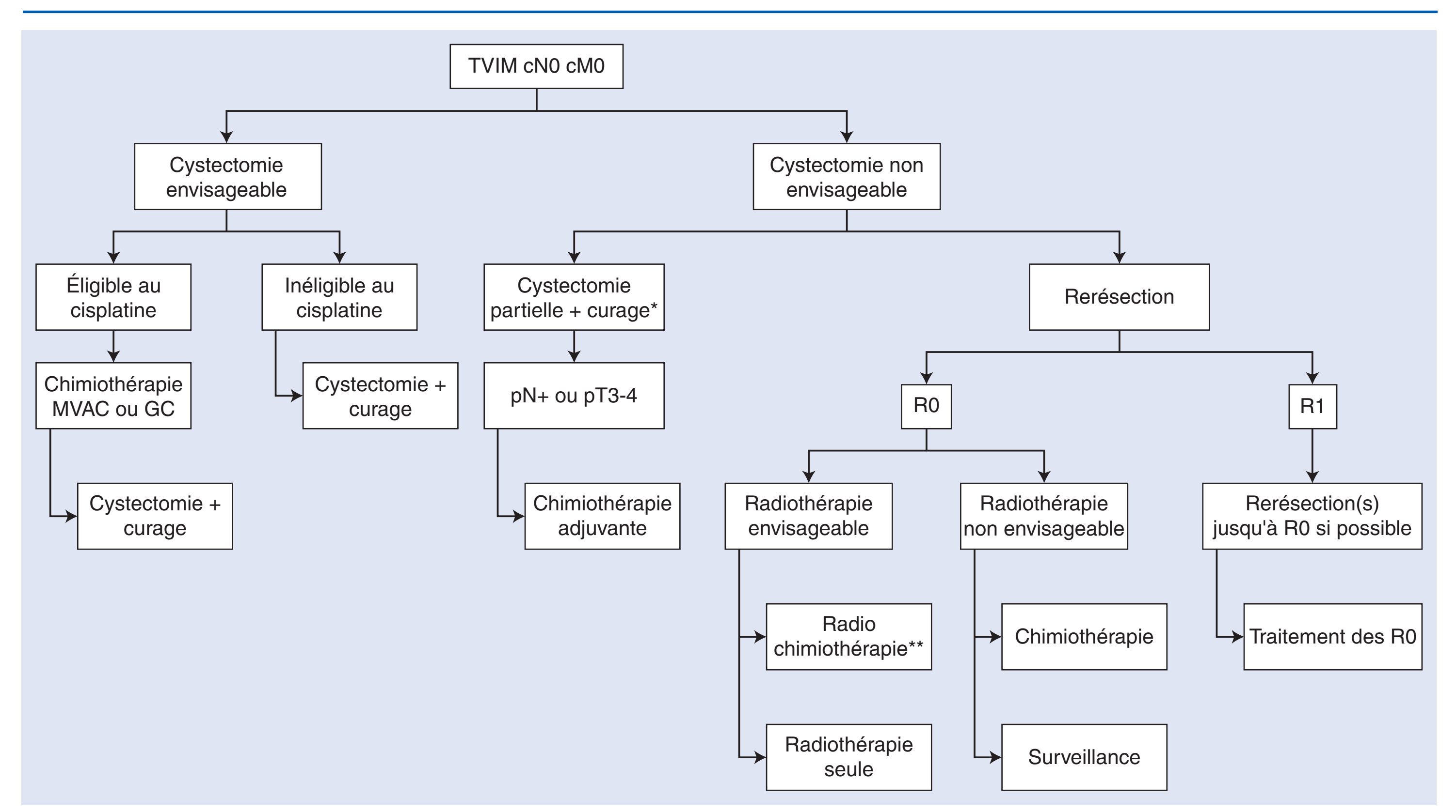


Figure 6. Arbre décisionnel. Prise en charge des tumeurs avec infiltration du muscle vésical (TVIM) cN0 cM0 (astérisque : si lésion unifocale et primitive, portion mobile de vessie, à plus de 2 cm du col et du trigone, ≤ pT3a, pas de Cis, taille < 4 cm ; double astérisque : si taille < 3 cm, < cT2, pas de Cis). MVAC : méthotrexate, vinblastine, adriamycine (doxorubicine) et cisplatine ; GC : gemcitabine, cisplatine.

Tableau 2.
Taux de rémission à cinq ans après cystectomie selon le stade tumoral.

Cystectomie de novo	T1	> 90 %
	T2-T3a	60 %
	T3b	35 %
	T4a	20 %
	N+	30 %
Cystectomie de rattrapage après radiothérapie	T0	70 %
	T1	50 %
	T2-T3a	25 %
	N+	30 %

réalisation d'un curage des aires ganglionnaires au-dessus de cette zone (aire iliaque primitive proximale et région péri-cavo-aortique située sous l'artère mésentérique inférieure) est plus morbide. Elle n'est effectuée qu'en cas d'adénopathie suspecte en imagerie ou au palper peropératoire [27]. La réalisation d'un curage ganglionnaire standard n'augmente pas significativement la morbidité périopératoire, mais allonge l'intervention d'une heure.

Le nombre d'adénopathies retrouvées lors de l'examen anatomopathologique est une estimation de l'étendue du curage et représente un facteur pronostique important. Toutefois, ce nombre est sujet à de grandes variations d'un individu à l'autre, ou selon la technique d'analyse utilisée. Un curage simple comprend généralement moins de dix ganglions et un curage étendu plus de 20. Par rapport à un curage simple, le curage standard augmente le taux de survie à cinq ans [27] de 15 % pour les pT2, le double pour les pT3 et le quintuple pour les pN+. Lorsque plus de 20 % des ganglions sont envahis, la survie à cinq ans est inférieure à 10 % [27].

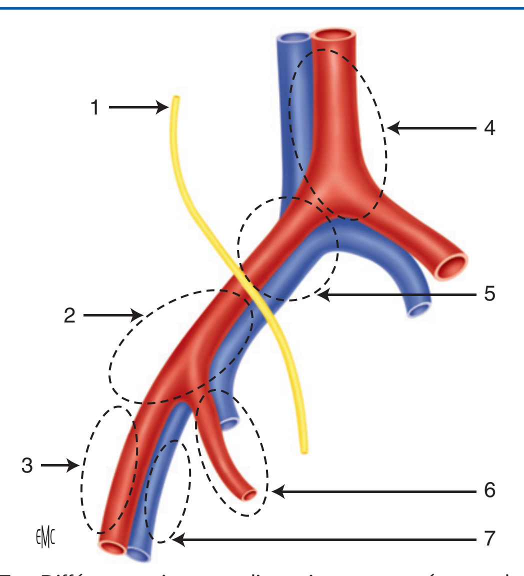


Figure 7. Différentes aires ganglionnaires concernées par le curage. Le curage recommandé correspond aux aires ilio-obturatrices, iliaques externe, interne et primitives distales toutes situées en dessous de l'uretère (1). 2. Région iliaque primitive distale (7 %) ; 3. région iliaque externe (30 %) ; 4. région aortique (8 %) ; 5. région iliaque primitive proximale (4 %) ; 6. région iliaque interne (26 %) ; 7. région ilio-obturatrice (25 %).

Dérivation urinaire

Une fois la vessie retirée, les urines doivent être dérivées vers la peau. Les techniques de dérivation sont multiples. Les plus utilisées sont les urétérostomies transiléales et l'entérocystoplastie orthotopique qui permet au patient de continuer à uriner par les voies naturelles. Il existe d'autres modes de dérivation plus rarement utilisés que sont l'urétérostomie cutanée directe, l'urétérostomie colique directe et les urétérostomies cutanées continentes.

Le choix de la technique prend en compte l'envahissement éventuel de l'urètre, les fonctions cognitives et motrices du patient, sa fonction rénale, les antécédents de maladie inflammatoire du tube digestif ou de radiothérapie pelvienne. Le plus

souvent, la dérivation cutanée transiléale et l'entérocystoplastie sont possibles, et le choix du patient intervient alors de façon prépondérante.

Urétérostomie cutanée transiléale. L'urétérostomie cutanée transiléale de Bricker consiste en l'abouchement des deux uretères à la partie proximale d'une anse digestive d'une vingtaine de centimètres préalablement prélevée en respectant son méso vasculaire. La partie distale de l'anse est alors abouchée à la peau où elle forme une stomie urinaire. Elle permet de n'avoir qu'une seule poche qui draine l'urine des deux uretères. Cette technique est très utilisée en raison de sa fiabilité et de la facilité d'appareillage pour le patient. Elle est la technique de choix en cas d'insuffisance rénale.

Entérocystoplastie orthotopique. Une cinquantaine de centimètres d'iléon est utilisée pour la réalisation d'un réservoir qui est placé dans le pelvis, à la place de la vessie après son ablation. Les uretères sont abouchés dans l'entérocystoplastie, elle-même abouchée à l'urètre. Le remplacement de la vessie permet au patient de reprendre une fonction proche de la normale, puisque les urines sont toujours éliminées par les voies naturelles. Si cette technique est habituellement possible chez l'homme, elle est plus délicate à réaliser chez la femme en raison de la faible longueur de l'urètre. Les patients récupèrent le plus souvent une continence normale diurne en quelques semaines. La nuit, deux ou trois levers nocturnes sont souvent nécessaires et l'incontinence touche 50 % des patients. Dans ces cas, l'utilisation d'un étui pénien la nuit constitue la solution la plus utilisée.

Plusieurs techniques de confection sont possibles, les plus courantes étant la technique de Stüder, la plastie en Z et la plastie en W qui donnent des résultats considérés similaires. Ces techniques sont plus lourdes à réaliser que l'urétérostomie transiléale, mais elles demeurent toutefois possibles dans la plupart des cas, y compris chez les personnes âgées au sein d'équipes expérimentées.

Urétérostomie cutanée directe. C'est l'abouchement direct des uretères à la peau. Le patient a alors deux poches (une de chaque côté) au niveau des flancs. Ce mode de dérivation est à éviter car les orifices urétéraux doivent être cathétérisés par une sonde qui doit être changée toutes les 4 à 6 semaines. La qualité de vie est donc médiocre, mais c'est parfois la seule solution envisageable, en particulier lorsque la réalisation d'une urétérostomie cutanée transiléale est impossible ou que l'état du patient ne le permet pas. Cela permet d'éviter le temps digestif et rend les suites de l'intervention plus simples.

Urétérostomies cutanées continentes. Elles ne sont quasiment plus utilisées, étant considérées comme des solutions inférieures à l'entérocystoplastie orthotopique et de complexité supérieure. De très nombreuses techniques ont été décrites, mais la plupart ont disparu du fait des nombreuses complications associées. Les plus utilisées étaient la poche de Koch et d'Indiana. Elles consistent en la confection d'un réservoir utilisant l'iléon et/ou le côlon qui est abouché à la peau par l'intermédiaire d'un conduit, le plus souvent l'appendice, rendu continent par le biais d'un montage antireflux. Les patients doivent utiliser une sonde pour vidanger leur vessie plusieurs fois par jour.

Urétérostomies coliques directes. Cette technique consiste à l'abouchement des urines dans le côlon sigmoïde après que celui-ci ait été modelé de façon à en augmenter la capacité. Cette technique nécessite un sphincter anal solide permettant la continence aux liquides. C'est une intervention moins lourde qui reste encore utilisée dans les pays du tiers monde où l'accès aux poches de stomie est limité. Elle doit toutefois être évitée, car elle est associée à un risque accru à long terme de pyélonéphrite et de carcinomes digestifs secondaires à l'irritation chronique de la muqueuse digestive par les urines.

Chimiothérapie périopératoire

La survie à cinq ans après cystectomie étant de 50 % tous stades confondus, l'association à une chimiothérapie périopératoire s'est rapidement développée. Les avantages théoriques de cette chimiothérapie sont une efficacité plus importante à un stade micrométastatique et une amélioration du pronostic. La chimiothérapie a longtemps été proposée de façon adjuvante aux patients présentant un cancer localement avancé (N+ et/ou pT3/4). Toutefois, devant les difficultés plus importantes pour les patients d'avoir une chimiothérapie après qu'avant la chirurgie, et la possibilité d'obtenir un effet direct sur la tumeur en place, l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante s'est développée et progressivement imposée. Cette approche est aujourd'hui celle qui est recommandée (niveau de preuve 1A), ce d'autant plus qu'elle n'induit pas de surrisque de complication lors de la cystectomie. Toutefois, le sujet reste controversé, et certaines équipes restent encore réfractaires à cette approche privilégiant un geste chirurgical rapide et une chimiothérapie sur la base de l'analyse anatomopathologique.

Protocoles de chimiothérapie

De nombreux essais ont été menés, évaluant de nombreuses molécules. La chimiothérapie de référence est le protocole méthotrexate, vinblastine, adriamycine (doxorubicine) et cisplatine (MVAC). Il peut être réalisé de différentes façons. En France, l'utilisation de référence est l'administration d'au moins trois cures étalées sur 28 jours chacune ou sur 14 jours pour le MVAC intensifié (HD-MVAC). Ce dernier apporte l'avantage de délivrer le double de la dose en deux fois moins de temps et d'un meilleur taux de réponse avec une tolérance similaire ou meilleure au MVAC sous réserve de l'utilisation de *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* pour pallier les neutropénies. Le délai avant cystectomie est ainsi réduit.

Une alternative possible est le protocole gemcitabine, cisplatine (GC) avec des cures étalées sur 28 jours. Ce protocole a l'avantage d'une meilleure tolérance que le MVAC, mais ayant été moins étudié il n'est pas le protocole de référence.

D'autres protocoles ont été étudiés et ont montré un intérêt mais moins prononcé que le MVAC ou le GC. Il s'agit du protocole cisplatine, méthotrexate et vinblastine (CMV) utilisé en cas de contre-indication cardiaque à l'adriamycine et du protocole cyclophosphamide, doxorubicine et cisplatine (CISCA).

Le principe général est l'utilisation d'une association à base de cisplatine. Lorsque ce dernier ne peut pas être utilisé (du fait de la fonction rénale, de l'âge ou de l'état général), l'utilisation d'une chimiothérapie périopératoire n'apporte pas de bénéfice.

Chimiothérapie néoadjuvante

Son intérêt est souligné par trois méta-analyses allant dans le même sens. Pour celle de 2005, basée sur six essais randomisés incluant environ 500 patients, le risque de décès était réduit de 25 % [28]. Le gain absolu en survie globale à cinq ans est de 5 %, quel que soit le stade, y compris pour les tumeurs pT2 où la survie passe en moyenne de 55 à 60 %. Dans l'essai du SWOG 8710 évaluant l'intérêt du MVAC en association à la cystectomie, la survie médiane passait de 46 à 77 mois (soit un gain de 31 mois) et le risque de récidive locale était diminué de 50 %, passant de 30 à 15 % avec la chimiothérapie néoadjuvante en plus de la cystectomie [29]. Cet essai a également mis en évidence un bénéfice plus marqué pour les patients ayant une infiltration lymphovasculaire, et surtout pour les carcinomes mixtes avec différentiation épidermoïde ou adénocarcinomateuse. Le bénéfice en survie globale passe alors de 5 à 20 %, permettant au final d'obtenir des taux de survie 10 % plus élevés que les formes urothéliales pures alors que leur pronostic sans chimiothérapie est plus mauvais.

Un des problèmes avec la chimiothérapie néoadjuvante est la possibilité de retard au traitement chirurgical pour les patients non répondeurs. La réponse au traitement peut être évaluée par cystoscopie ou imagerie. Cette dernière n'a qu'une précision de 70 %. De même, alors qu'on observe une réponse totale radiologique ou cystoscopique dans 60 % des cas, la moitié (30 %) va avoir une persistance du cancer sur la pièce de cystectomie. Une stratégie consistant à réaliser une chimiothérapie puis à ne faire la cystectomie qu'en cas de tumeur résiduelle n'est donc pas envisageable en l'absence de méthode de diagnostic plus précise ou de marqueurs moléculaires performants de réponse à la chimiothérapie [30].

Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante, c'est-à-dire réalisée après la cystectomie, a une efficacité similaire à celle de la chimiothérapie néoadjuvante [31] dans un essai de 2015. Elle permet une prise en charge rapide pour les non-répondeurs à la chimiothérapie. Cette

approche permet également de réduire le surtraitement lié à la chimiothérapie néoadjuvante en sélectionnant les patients ayant des formes plus avancées. Toutefois, la chimiothérapie néoadjuvante étant efficace à tous les stades, l'intérêt d'une sélection des patients n'est pas démontré. De plus, 40 % des patients qui auraient pu avoir une chimiothérapie néoadjuvante ne sont plus éligibles après la cystectomie, et un tiers des patients qui ont une chimiothérapie adjuvante reçoivent le traitement plus de trois mois après la chirurgie, ce qui est suboptimal. Pour toutes ces raisons, et la plus grande solidité des études réalisées pour la chimiothérapie néoadjuvante, l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante est le traitement de référence en pratique clinique [2, 20].

Radiothérapie périopératoire

Il existe de nombreuses études ayant évalué l'intérêt de la radiothérapie néoadjuvante alors qu'il en existe très peu en adjuvant. Elle n'est dans l'ensemble pas recommandée devant l'absence d'impact significatif sur la survie, mais peut trouver sa place pour certaines formes très avancées et non opérables.

Radiothérapie pelvienne néoadjuvante

Sur la base d'études rétrospectives, la radiothérapie néoadjuvante permet une réduction du stade des tumeurs sur les pièces de cystectomie et un meilleur contrôle local. À 50 Gy, 75 % des cT3 sont pT2 après radiothérapie, contre 30 % sans. Le taux de marges positives pour les tumeurs pT3b passe de 30 à 10 % avec la radiothérapie, et il existe également un gain en survie potentielle qui passe de 40 à 50 % [32]. Globalement, une réduction du stade est observée pour 40 à 65 % des patients, avec une diminution du risque de récidive locale de 10 à 40 %.

Cinq essais randomisés ont été réalisés et repris dans une méta-analyse montrant une augmentation non significative de la survie à cinq ans de 29 %. Cette augmentation était principalement le résultat d'une seule étude dans laquelle l'impact sur la survie n'était démontré qu'en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante ou pour les tumeurs localement avancées (pT3) [33]. La réalisation d'une radiothérapie néoadjuvante, contrairement à la chimiothérapie, augmente la morbidité périopératoire de la cystectomie.

Elle pourrait ainsi être proposée dans les cas où l'envahissement local semble trop important pour permettre une exérèse chirurgicale complète et lorsque la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas envisageable.

Radiothérapie pelvienne adjuvante

La radiothérapie adjuvante apporte en théorie l'avantage de pouvoir sélectionner les cas pour lesquels elle serait utile, une fois le stade définitif connu. Elle est toutefois limitée par la présence d'intestin et d'une éventuelle entérocystoplastie dans le pelvis. Des taux d'occlusion induits par la radiothérapie jusqu'à près de 40 % ont été décrits, avec un taux de mortalité alors de 10 %. La radiothérapie adjuvante du pelvis à la dose de 50 Gy améliore la survie sans récidive et le contrôle local des adénocarcinomes T3/4 N0 ou des carcinomes épidermoïdes [34, 35]. Toutefois, son intérêt n'a pas été démontré pour les carcinomes urothéliaux pour lesquels elle n'est pas recommandée, même si l'impact sur le contrôle local et la morbidité mériterait une réévaluation à l'aire de la radiothérapie conformationnelle.

Alternatives avec préservation vésicale

Si la cystectomie n'est pas réalisable ou refusée par le patient, il existe des alternatives dont la plus efficace est l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie.

Résection transurétrale

La résection sans chimiothérapie ou radiothérapie associée est généralement insuffisante et n'est pas recommandée. Si c'est toutefois la seule option envisageable, il existe un intérêt à proposer une résection complémentaire profonde visant à éradiquer la tumeur par voie endoscopique. S'il n'existe plus de tumeur sur la rerésection (pT0), il est probable que l'envahissement musculaire soit limité et l'on peut espérer une rémission prolongée avec un taux de survie spécifique de 80 % à cinq ans et une préservation possible de la vessie dans 75 % des cas à cinq ans. Le risque de récidive et de progression est de 30 %, avec une survie spécifique qui s'effondre alors à 33 % [36]. Dans cette approche, une rerésection systématique est réalisée au troisième et au sixième mois.

Cystectomie partielle

La cystectomie partielle est une alternative peu morbide à la cystectomie totale permettant de préserver la vessie. Elle n'est envisageable qu'en cas de lésions unifocales et primitives, situées sur une portion mobile de la vessie, localisées à plus de 2 cm du col et du trigone, de stade pT3a au maximum (pas d'envahissement extravésical visible sur l'imagerie), sans Cis et pour des tumeurs de moins de 4 cm [6, 7]. Cette technique est également envisageable pour les tumeurs intradiverticulaires et pour les tumeurs de l'ouraque pour lesquelles elle est souvent possible. Elle pose toutefois des problèmes de repérage de la tumeur en cas de chimiothérapie néoadjuvante lorsque la régression est complète. Bien que l'option soit séduisante, elle fait courir un risque d'essaimage sur la paroi abdominale antérieure. Elle est réalisée idéalement par voie rétropéritonéale avec protection du champ opératoire et pour les tumeurs de l'ouraque on associe une ablation totale de celui-ci ainsi que de l'ombilic.

Pour mémoire, l'association de la cystectomie partielle à une curiethérapie par fils d'iridium placés sur la tranche de section n'a pas d'intérêt et n'est plus recommandée.

Chimiothérapie seule

La chimiothérapie seule permet une bonne réponse initiale, de l'ordre de 65 %, mais les résultats ne sont pas durables et environ la moitié de ces patients ont des cellules cancéreuses résiduelles lorsque la cystectomie est réalisée. Les taux de réponse complète caractérisée par un stade pT0 sur la pièce opératoire sont de 12 à 50 % après MVAC et de 12 à 22 % après GC sur des essais randomisés. Des taux inférieurs sont observés sur des études rétrospectives, possiblement liés à des modifications de protocole, de dose ou dans le délai entre la chimiothérapie et la cystectomie.

La réalisation d'une chimiothérapie est préférable à la résection seule, mais là encore il faut chercher par des résections itératives et profondes à éradiquer le maximum de tumeur avant la chimiothérapie. Une surveillance rapprochée par endoscopie, biopsies et imagerie doit être réalisée. Des cas de survie prolongée avec préservation de la vessie ont été rapportés. Cette approche n'est toutefois pas recommandée en pratique courante et il est préférable d'y associer une radiothérapie si la cystectomie n'est pas envisageable.

Radiothérapie externe seule

Son utilisation est variable d'un pays à l'autre. Elle est peu utilisée en France et aux États-Unis, alors qu'au Royaume-Uni près de 60 % des patients ont une radiothérapie éventuellement associée à une chimiothérapie. La cystectomie est alors envisagée en cas d'échec. Son efficacité est globalement inférieure à celle de la chirurgie seule ou associée à la chimiothérapie. Seule la radiochimiothérapie pour des cas sélectionnés donne des résultats comparables à ceux de la chirurgie.

Elle est réalisée en prenant une marge de 1,5 à 2 cm. La dose délivrée est généralement de 60 à 66 Gy avec 1,8 à 2 Gy par fraction. Elle entraîne un taux de complications de l'ordre de 70 %, mais seulement 5 % de complications digestives persistantes. Une résection préalable aussi complète que possible avant le traitement est fortement recommandée et améliore l'efficacité de la radiothérapie. Une radiothérapie seule d'une dizaine de grays peut aussi être proposée à visée hémostatique de façon palliative.

Une méta-analyse ancienne comparait la cystectomie radicale avec radiothérapie néoadjuvante à la radiothérapie associée à une cystectomie de rattrapage en cas d'échec. La survie globale à cinq ans passait de 20 à 36 % dans le groupe ayant eu cystectomie avec radiothérapie néoadjuvante [37]. Les taux de survie à cinq ans approximatifs issus de plusieurs études sont rapportés dans le Tableau 3. Ces résultats ne sont pas directement comparables à ceux du Tableau 2 où les stades pris en compte sont ceux de la pièce de cystectomie et du curage contrairement au stade clinique qui est utilisé ici.

La radiothérapie est peu efficace pour traiter le Cis, les tumeurs volumineuses et localement avancées, en particulier lorsqu'il existe un envahissement des uretères, ainsi que pour les formes

Tableau 3.
Taux de survie à cinq ans selon le stade tumoral après radiothérapie seule

cT1	70 %
cT2	40 %
cT3a	35 %
cT3b/4a	10–20 %
cN+	7 %

urothéliales mixtes à différentiation épidermoïde ou adénocarcinomateuse. Dans ces cas, elle est déconseillée.

La radiothérapie seule est la meilleure option si la cystectomie et la chimiothérapie ne sont pas envisageables. Il faut lui préférer la radiothérapie associée à une chimiothérapie si la cystectomie seule n'est pas envisageable.

Radiothérapie associée à une chimiothérapie

La radiothérapie associée à une chimiothérapie, aussi appelée traitement combiné ou multimodal, a pour objectif de préserver la vessie sans réduire les chances de guérison, augmentant ainsi la qualité de vie. C'est le traitement de préservation vésicale le plus efficace. Elle doit là encore être associée à une rerésection complémentaire large et profonde aussi complète que possible.

On distingue deux populations éligibles au traitement : les patients pour lesquels la cystectomie reste une option, et ceux pour lesquels elle n'est pas envisageable. Dans le premier groupe, des critères stricts de sélection doivent être utilisés afin d'obtenir des résultats similaires à ceux que l'on peut espérer avec une cystectomie. Ce sont globalement les mêmes que pour la cystectomie partielle sans restriction de distance avec les méats et les uretères. On limite la taille des tumeurs à 3 cm, cT2, sans Cis ou envahissement urétéral, et avec si possible un stade pT0 à la rerésection. Lorsque la cystectomie n'est pas possible, ces critères ne s'appliquent pas et ce traitement constitue alors la meilleure option possible.

Le traitement consiste en l'administration de 64 à 66 Gy en 32 ou 33 fractions, ou de 50 Gy en 20 fractions, le plus souvent limités à la vessie. La chimiothérapie est utilisée de façon concomitante à visée cytolytique et radiosensibilisante. Le cisplatine seul ou l'association mitomycine C et 5-fluorouracil sont les plus utilisés, mais d'autres protocoles utilisant le nicotinamide et le carbogène ont été décrits. Une surveillance radiologique et cystoscopique stricte doit alors être mise en place.

À cinq ans, les taux de survie globale et spécifiques sont respectivement d'environ 55 % et 70 %. Le taux de récidives locales est proche de 50 %, mais seulement un tiers de ces récidives envahissent le détrusor. Les complications sévères sont globalement similaires, avec ce traitement multimodal, à celles de la cystectomie. À long terme, ce sont 20 % des patients qui devront tout de même avoir une cystectomie, soit pour des raisons fonctionnelles, soit pour récidive ou échec du traitement [38]. Il n'existe pas d'étude comparative randomisée avec la cystectomie mais une petite étude d'appariement montrait que le taux de survie spécifique à cinq ans était meilleur pour les patients ayant eu une cystectomie.

La radiothérapie associée à une chimiothérapie est envisageable en lieu et place de la cystectomie pour des patients biens informés, compliants, ayant de petites tumeurs, ou pour des patients chez qui la cystectomie présente un risque important ou n'est pas possible [7, 38].

TVIM métastatiques

Les TVIM représentent 10 à 15 % des tumeurs de vessie au diagnostic, et environ la moitié des patients ayant eu une cystectomie vont récidiver. Le traitement de référence est la chimiothérapie. En l'absence de traitement, la survie médiane est de 3 à 6 mois. La réponse à la chimiothérapie est très variable et dépend des substances utilisables, de la réponse à ces substances, de l'état général, du volume métastatique et plus particulièrement de la présence de métastases viscérales. Les grandes lignes de la prise en charge sont résumées sur la Figure 8.

Traitement de première ligne

Patients éligibles au cisplatine

Le paramètre le plus important est la possibilité pour les patients de recevoir du cisplatine et en particulier le protocole MVAC ou le protocole GC qui sont les traitements de référence [39]. C'est envisageable lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min et que le stade OMS est inférieur à deux. Cela représente moins de 50 % des patients.

Les deux protocoles permettent des taux de réponse de 50 % et la survie médiane est de 15 mois pour le protocole MVAC et de 14 mois pour le protocole CG. Le MVAC intensifié (HD-MVAC) permet de meilleurs taux de réponse que le MVAC. Il est moins toxique, mais n'apporte pas de bénéfice en survie par rapport au MVAC. Le taux de réponse sur les adénopathies rétropéritonéales est de 66 % pour le MVAC et de 77 % pour le HD-MVAC. Pour les autres sites, le taux de réponse est de l'ordre de 30 %.

Le protocole PCG, qui associe du paclitaxel au protocole GC, améliore le taux de réponse par rapport au GC ainsi que la survie, qui passe de 13 à 16 mois, mais la différence n'est pas significative.

Avec ces protocoles, des réponses prolongées peuvent être obtenues chez 15 % des patients lorsque l'envahissement est limité aux adénopathies.

Patients inéligibles au cisplatine

Pour les patients inéligibles au cisplatine, l'efficacité des traitements est modeste. Le carboplatine n'a pas l'efficacité du cisplatine. La gemcitabine est la molécule à privilégier. Seule, elle reste peu efficace et n'apporte qu'un taux de réponse de 25 % et une survie médiane de 6 à 9 mois. En revanche, en association avec le paclitaxel (protocole PG), des taux de réponse de 40 à 60 % ont été rapportés sans qu'une comparaison avec le cisplatine ait été faite. De même, l'association avec le carboplatine et le méthotrexate (M-CAVI), ou au carboplatine seul (GemCarbo), permet des taux de réponse de 30 % et 40 % respectivement, mais qui diminuent en cas d'OMS élevé ou d'altération de la fonction rénale.

D'une façon générale, en cas d'altération de l'état général, les soins de support restent habituellement la seule option possible ou raisonnable.

Traitement de seconde ligne

L'effet des traitements est limité, avec des taux de réponse de 5 à 20 %, une survie sans progression de 2 à 4 mois et une survie globale de 6 à 12 mois.

En cas de bonne réponse initiale et une récidive qui intervient plus de 6 mois après la fin du traitement de première ligne, une nouvelle cure de chimiothérapie identique à la première ligne utilisée peut être envisagée, idéalement à base de cisplatine ou de gemcitabine.

La vinflunine est toutefois le seul traitement qui a montré son efficacité en deuxième ligne avec une amélioration de la survie médiane qui passe de 4 à 7 mois. C'est la molécule de référence en seconde ligne.

Autres traitements

Immunothérapie

Très récemment, les anticorps anti PD-1 (pembrolizumab) ou anti PD-L1 (MPDL3280A), qui permettent une réactivation de l'activité antitumorale des lymphocytes T, ont montré dans un essai de phase I des taux de réponses de plus de 50 % en deuxième ligne pour les patients ayant une tumeur PD-1/PD-L1 positive. Il s'agit d'une avancée potentiellement majeure dans le cancer de la vessie, mais davantage d'études sont attendues pour confirmer leur intérêt à différents stades de la maladie.

Prise en charge des patients ayant une réponse complète à la chimiothérapie

En cas d'envahissement ganglionnaire pelvien isolé et modéré, et d'une réponse complète à la première ligne de chimiothérapie, un traitement radical local peut contribuer à l'obtention d'une rémission à long terme et d'une bonne qualité de vie pour des

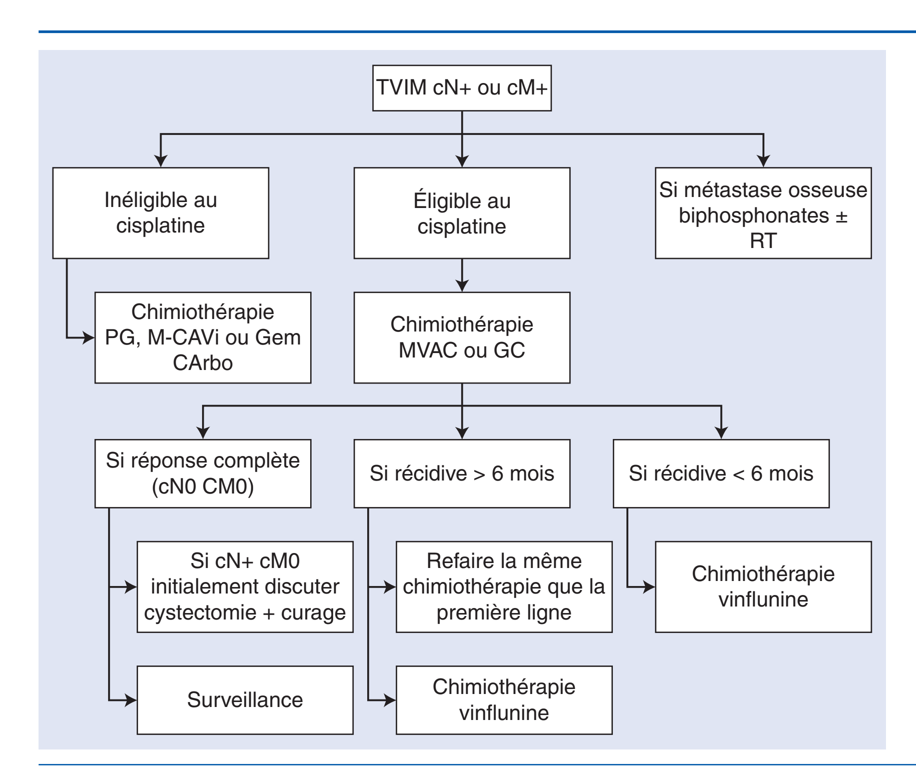


Figure 8. Arbre décisionnel. Prise en charge des tumeurs avec infiltration du muscle vésical (TVIM) métastatiques. RT : radiothérapie ; PG : paclitaxel gemcitabine ; M-CAVI : gemcitabine, carboplatine, méthotrexate ; Gem : gemcitabine ; CArbo : carboplatine.

patients sélectionnés. La place de la chirurgie ou de la radiothérapie dans ces cas reste à préciser et doit être abordée avec prudence devant l'absence d'étude prospective ou de larges cohortes.

Traitement des métastases osseuses

Elles surviennent dans un tiers des cas environ, et sont responsables de douleurs et de complications squelettiques. Lorsqu'elles sont limitées, une irradiation locale peut être envisagée. Dans les formes plus générales, l'acide zolédronique ou le dénosumab peuvent être utilisés pour retarder l'apparition des complications osseuses. Une supplémentation calcique et en vitamine D est nécessaire, ainsi que le traitement de tous les foyers dentaires avant le début du traitement afin de réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

■ Cancers non urothéliaux [40, 41]

C'est un ensemble de tumeurs hétérogènes, affectant moins de 5 % des tumeurs de vessie. Ils sont généralement de mauvais pronostic et le diagnostic est souvent plus tardif, ces tumeurs entraînant rarement une hématurie. Ces tumeurs répondent le plus souvent, quel que soit leur stade, à une cystectomie avec curage associé à une chimiothérapie dont les protocoles varient d'une tumeur à l'autre.

Carcinomes épidermoïdes

Diagnostic

Diagnostic des formes associées au parasite *Schistosoma haematobium*

C'est la forme de tumeur de vessie la plus fréquente dans les zones endémiques à la bilharziose et plus particulièrement dans le delta du Nil, mais également en Afrique subsaharienne, en Afrique du Sud et dans la péninsule arabique. Elle est liée à l'inflammation et à l'infection chroniques de la vessie par le parasite *S. haematobium*, et à la production par le parasite de nitrosamines urinaires cancérigènes. Ce parasite est retrouvé dans l'eau, il traverse alors l'épiderme puis termine son cycle dans la paroi vésicale où il pond ses œufs dans les urines qui contaminent les cours d'eau.

Une période de latence de 30 ans survient entre l'infection par le parasite et le cancer vésical. L'infection en zone endémique étant précoce, l'âge de découverte se fait en moyenne vers 45 ans. Le ratio homme/femme est de cinq pour un, les hommes étant par leur mode de vie plus au contact du parasite dans des eaux infestées.

Le diagnostic est tardif, les symptômes étant souvent négligés initialement, avec 25 % des patients diagnostiqués d'emblée avec une tumeur évoluée non opérable.

Diagnostic des formes non associées au parasite *Schistosoma haematobium*

Ils représentent 2 à 5 % des cancers non urothéliaux. Il faut les distinguer des carcinomes urothéliaux avec différenciation épidermoïde qui sont abordés dans le chapitre des carcinomes urothéliaux.

L'incidence est de 1,2 pour 100 000 chez les Africains et Américains, et de 0,6 pour 100 000 chez les Caucasiens. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans et le sex-ratio homme/femme de 1,4. Chez les femmes, le diagnostic est fait plus tardivement, avec 14 % des tumeurs chez la femme diagnostiquées au stade pT4 contre 8 % chez les hommes. Elles surviennent plus fréquemment en cas d'inflammation chronique de la vessie, secondaire à des cystites chroniques, un cathétérisme prolongé ou à la présence de calculs de la vessie. Les patients les plus touchés sont ceux ayant une vessie neurologique, plus particulièrement les blessés médullaires.

D'autres facteurs de risques ont été évoqués comme le tabac, la métaplasie squameuse, le traitement par cyclophosphamide, la BCG-thérapie et les infections à *Papillomavirus*.

Les symptômes au diagnostic sont similaires à ceux des carcinomes urothéliaux, mais l'hématurie serait moins fréquente. Le diagnostic est ainsi plus tardif, avec au diagnostic plus de 70 % des tumeurs qui infiltrent le muscle vésical et sont souvent palpables au toucher rectal, associées à une dilatation du haut appareil urinaire, à des signes d'hyperactivité vésicale, à des douleurs pelviennes ou à des signes obstructifs du bas appareil urinaire. L'atteinte métastatique est en revanche moins prononcée et plus tardive que l'envahissement locorégional.

Traitement

Comme pour toutes les tumeurs rares, la stratégie thérapeutique est basée sur des avis d'expert et une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement s'apparente dans le principe à la prise en charge des carcinomes épidermoïdes du poumon dont la nature histologique est proche.

Dans les formes non métastatiques, la cystoprostatectomie chez l'homme ou la pelvectomie antérieure chez la femme associée au curage ganglionnaire est le traitement de référence, quel que

soit le stade de la maladie. Pour les formes associées à la bilharziose, lorsqu'elles sont limitées et localisées à la partie mobile de la vessie, une cystectomie partielle peut être envisagée.

Ces tumeurs ayant fréquemment un envahissement locorégional important, une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée. La chimiothérapie néoadjuvante apporte l'avantage de pouvoir être réalisable plus souvent que la chimiothérapie adjuvante. Elles répondent moins bien aux protocoles utilisés pour les carcinomes urothéliaux et on propose des protocoles à base de cisplatine, épirubicine, gemcitabine, paclitaxel et docetaxel.

Dans les formes pour lesquelles l'exérèse semble difficile ou répondant mal à la chimiothérapie, une radiothérapie néoadjuvante peut également être proposée afin de diminuer le volume tumoral et de rendre éventuellement la chirurgie possible.

Prévention

En cas de bilharziose, le traitement fait appel à la prise unique de 40 mg/kg de praziquantel. Traitée de façon précoce, elle n'expose pas à un surrisque de cancer. En cas d'infection chronique, il n'y a pas de donnée ayant évalué l'intérêt d'un dépistage par cytologie ou cystoscopie régulière.

Pour les formes non associées à la bilharziose, le pronostic est sombre, avec une mortalité importante dans les trois ans suivant le diagnostic. Un dépistage est proposé par certains auteurs dans les populations à risque, plus particulièrement les blessés médullaires. Il était proposé sous la forme d'une cystoscopie et d'une cytologie urinaire annuelle, éventuellement associées à des biopsies systématiques tous les deux ans.

Adénocarcinomes

Diagnostic

C'est le troisième type histologique le plus fréquent de carcinome de vessie (0,5 à 2 %). Le sex-ratio est de 2,7 hommes pour une femme. Les facteurs de risques sont l'infection chronique à *S. haematobium*, l'endométriose, les agrandissements vésicaux et l'exstrophie vésicale.

Ce sont des tumeurs glandulaires ayant un aspect proche de celui des adénocarcinomes digestifs. Elles peuvent produire de la mucine, soit en intracellulaire dans les formes en bagues à chaton, soit en extracellulaire dans les formes mucineuses.

On distingue trois formes d'adénocarcinomes : les adénocarcinomes primitifs, les adénocarcinomes de l'ouraque, et les adénocarcinomes secondaires liés à une métastase ou un envahissement direct d'une tumeur colique, prostatique ou des ovaires.

Adénocarcinomes primitifs

Ils se développent à partir d'une métaplasie glandulaire. Les signes cliniques les plus fréquents sont l'hématurie, les symptômes irritatifs et occasionnellement le passage de mucus dans les urines. La tumeur peut être sessile ou papillaire. Des tumeurs multiples sont présentes dans 50 % des cas. La survie à cinq ans est de 11 à 57 %. Les facteurs de risque sont les infections chroniques et les irritations chroniques de la vessie.

Les patients ayant une exstrophie vésicale sont plus particulièrement touchés et le risque de développer cette tumeur au cours de leur vie est de 4 %. L'âge moyen au diagnostic est de 44 ans et deux tiers sont des hommes.

Adénocarcinomes de l'ouraque

C'est une tumeur extrêmement rare, représentant moins de 1 % des tumeurs de vessie. L'âge médian de découverte est de 47 à 56 ans, et le sex-ratio est de 1,3 hommes pour une femme.

En plus des symptômes cliniques associés aux adénocarcinomes, on peut retrouver une masse ou des douleurs abdominales liées à l'envahissement local de la tumeur ou à la présence d'une carcinose péritonéale qui est fréquente. Les facteurs de risque ne sont pas connus.

On suspecte une tumeur de l'ouraque lorsque la tumeur est située au dôme vésical, qu'il existe une délimitation claire avec l'urothélium et que les patients sont jeunes.

Adénocarcinomes secondaires

Ils sont liés soit à une extension d'une tumeur primitive issue du côlon, de la prostate, du col ou des ovaires, soit à une métastase de ces tumeurs ou d'autres organes (sein, estomac, thyroïde).

Traitement

La cystectomie radicale est généralement le traitement de référence quel que soit le stade. Les adénocarcinomes de l'ouraque nécessitent également une excision complète de l'ouraque et de l'ombilic, mais la cystectomie partielle est généralement possible.

Ces tumeurs ne sont pas sensibles à la radiothérapie. La chimiothérapie reprend les principes de celle utilisée pour le cancer du côlon qui fait appel au 5-fluorouracile (5-FU), et à l'oxaliplatine ou au cisplatine. Elle reste toutefois peu efficace, et est proposée en adjuvant lorsqu'il existe un envahissement ganglionnaire ou en cas de carcinose péritonéale.

Le principe du traitement des adénocarcinomes secondaires est celui de la tumeur primitive et l'exérèse vésicale est à discuter au cas par cas.

Le pronostic des formes primitives et secondaires est mauvais, avec une survie spécifique à cinq ans inférieure à 30 %. Le pronostic est meilleur pour les tumeurs de l'ouraque dont la survie spécifique à cinq ans est de 70 %.

Carcinome à petites cellules

Diagnostic

C'est une tumeur épithéliale neuroendocrine agressive peu différenciée, extrêmement rare. Elle touche essentiellement les hommes entre 60 et 70 ans, et semble toucher surtout la population caucasienne.

En plus de la symptomatologie habituelle des tumeurs de vessie, on peut retrouver dans de rares cas un syndrome paranéoplasique avec sécrétion ectopique d'ACTH ou une hypercalcémie.

L'aspect histologique est le même que pour les tumeurs pulmonaires, et l'immunohistochimie peut aider au diagnostic en identifiant la chromogranine A et la synaptophysine.

Le bilan d'extension comprend de façon systématique une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, une scintigraphie osseuse et une IRM cérébrale. Dans 95 % des cas, la tumeur envahit le muscle vésical.

Traitement

Le traitement s'inspire de celui du cancer du poumon à petites cellules dont il partage aussi le mauvais pronostic. La tumeur est extrêmement radio- et chimiosensible, mais après une bonne réponse initiale les rechutes sont fréquentes. Le schéma le plus efficace associe une chimiothérapie néoadjuvante reposant sur quatre cycles de chimiothérapie, suivie d'une cystectomie radicale avec curage ganglionnaire.

Les protocoles de chimiothérapie sont nombreux et associent généralement un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) et l'étoposide par voie parentérale. L'irradiation crânienne prophylactique est à envisager s'il existe un envahissement ganglionnaire ou d'autres métastases devant le risque élevé de développement de métastases cérébrales.

Sarcome

C'est une tumeur rare mais la plus fréquente des tumeurs non épithéliales. Les formes les plus fréquentes sont le léiomyosarcome qui est retrouvé dans 50 % des cas et le rhabdomyosarcome dans 20 %. Le traitement est basé sur une exérèse chirurgicale qui doit être faite très au large de la tumeur avec curage étendu minutieux. On y associe fréquemment un traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou les deux, en néoadjuvant et/ou en adjuvant. L'exérèse doit impérativement être réalisée en marge saine. En cas de marge positive, seule une nouvelle chirurgie peut permettre d'espérer une guérison.

La chimiothérapie est généralement à base de doxorubicine et ifosfamide, mais une recherche active est menée sur les sarcomes, faisant évoluer les protocoles de référence régulièrement. Il est

impératif que ces cas soient discutés avec des centres experts afin d'optimiser le traitement et qu'ils puissent éventuellement être inclus dans des essais.

Autres tumeurs

Tumeurs carcinomatoïdes et carcinosarcomatoïdes

Ce sont des tumeurs très agressives. Le traitement de la maladie localisée est une cystectomie. La maladie métastatique est traitée par une chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine.

Paragangliome et phéochromocytome

Ils représentent 0,05 % des tumeurs de vessie. Le traitement est une cystectomie partielle avec curage pelvien. Les mêmes précautions doivent être prises que lors de l'exérèse des phéochromocytomes surrénaliens afin de contrôler au mieux le risque d'hypertension artérielle majeure liée à la décharge peropératoire de catécholamines.

Mélanome

De rares cas de mélanome de la vessie ont été décrits. Ils touchent en revanche plus souvent l'urètre. Le traitement consiste en l'exérèse totale avec marge de sécurité et suit les mêmes principes que le traitement des mélanomes en général.

Lymphome

Il est plus fréquent chez la femme. Il est souvent localisé et de bas grade. L'irradiation locale est le traitement recommandé avec une bonne survie sans récidive.

■ Conclusion

Les tumeurs de la vessie sont de diagnostic facile pour peu que l'on ne néglige jamais une hématurie. La résection est la pierre angulaire du diagnostic et du début du traitement. La reré-section joue un rôle capital et ne doit jamais être négligée. Les TVNIM sont traitées par instillations endovésicales dont la plus efficace est le BCG, en particulier pour les tumeurs les plus agressives. Les TVNIM à très haut risque doivent être traitées comme les TVIM. Ces dernières sont idéalement traitées par cystectomie radicale précédée d'une chimiothérapie à base de cisplatine qui avec la gemcitabine est la molécule la plus efficace. La survie spécifique à cinq ans est alors de 50 %, tous stades confondus. Les tumeurs métastatiques ne sont pas curables et la survie est de l'ordre de 1 an. Les tumeurs non urothéliales sont globalement traitées sur le même principe que les TVIM quel que soit leur stade initial et répondent souvent à d'autres chimiothérapies.

“ Points essentiels

- Le diagnostic est basé sur la cystoscopie et la RTUV réalisée en un ou deux temps.
- Un traitement conservateur est réalisé pour les TVNIM associé à des instillations d'agents cytotoxiques ou de BCG dans les formes à risque de récidive ou de progression.
- Le traitement des TVIM non métastatiques est basé sur la chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine associé à une cystectomie élargie avec curage ganglionnaire remontant jusqu'aux axes iliaques.
- Les traitement des TVIM métastatiques est basé sur la chimiothérapie à base de cisplatine en première ligne, puis à la vinflunine en deuxième ligne.

Déclaration d'intérêts : S. Larré est consultant expert pour Sanofi Pasteur.



■ Références

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;**61**:69–90.
[2] Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;**63**:234–41.
[3] Larre S, Catto JW, Cookson MS, Messing EM, Shariat SF, Soloway MS, et al. Screening for bladder cancer: rationale, limitations, whom to target, and perspectives. *Eur Urol* 2013;**63**:1049–58.
[4] Tetu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009;**22**(Suppl. 2):S53–9.
[5] Vrooman OP, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008;**53**:909–16.
[6] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. CCAFU recommendations 2013: bladder carcinoma. *Prog Urol* 2013;**23**(Suppl. 2):S105–25.
[7] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;**64**:639–53.
[8] Bordier B, Malavaud B. Résection endoscopique des tumeurs vésicales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales – Urologie, 41-163, 2013 : 8p.
[9] Lerner SP, Liu H, Wu MF, Thomas YK, Witjes JA. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol Oncol* 2012;**30**:285–9.
[10] Shen P, Yang J, Wei W, Li Y, Li D, Zeng H, et al. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012;**110**:E209–15.
[11] Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;**64**:846–54.
[12] Schumacher MC, Holmang S, Davidsson T, Friedrich B, Pedersen J, Wiklund NP. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol* 2010;**57**:293–9.
[13] Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012;**110**:E680–7.
[14] Herr HW. Narrow-band imaging evaluation of bladder tumors. *Curr Urol Rep* 2014;**15**:395.
[15] Draga RO, Grimbergen MC, Vijverberg PL, van Swol CF, Jonges TG, Kummer JA, et al. In vivo bladder cancer diagnosis by high-volume Raman spectroscopy. *Anal Chem* 2010;**82**:5993–9.
[16] Shapiro A, Gofrit ON, Pizov G, Cohen JK, Maier J. Raman molecular imaging: a novel spectroscopic technique for diagnosis of bladder cancer in urine specimens. *Eur Urol* 2011;**59**:106–12.
[17] Karl A, Stepp H, Willmann E, Buchner A, Hocaoglu Y, Stief C, et al. Optical coherence tomography for bladder cancer – ready as a surrogate for optical biopsy? Results of a prospective mono-centre study. *Eur J Med Res* 2010;**15**:131–4.
[18] Chang TC, Liu JJ, Hsiao ST, Pan Y, Mach KE, Leppert JT, et al. Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for bladder cancer. *J Endourol* 2013;**27**:598–603.
[19] Schafauer C, Ettori D, Roupret M, Phe V, Tualle JM, Tinet E, et al. Detection of bladder urothelial carcinoma using in vivo noncontact, ultraviolet excited autofluorescence measurements converted into simple color coded images: a feasibility study. *J Urol* 2013;**190**:271–7.
[20] Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006;**175**:1641–4.
[21] Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int* 2008;**102**:1242–6.
[22] Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2010;**58**:185–90.
[23] Roy C, Matau A. Pathologie tumorale de la vessie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale : Génito-urinaire - Gynéco-obstétricale – Mammaire, 34-403-A-10, 2010 : 20p.

[24] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;**49**:466–75 [discussion 475–7].
[25] Mayer EK, Bottle A, Darzi AW, Athanasiou T, Vale JA. The volume-mortality relation for radical cystectomy in England: retrospective analysis of hospital episode statistics. *Br Med J* 2010;**340**:c1128.
[26] Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;**22**:2781–9.
[27] Larre S, Quintens H, Houede N, Comperat E, Roy C, Pignot G, et al. Benefit of bladder and upper urinary tract urothelial tumors lymph node dissection: review from the Bladder Cancer Committee of the French National Association of Urology ("CC-AFU Vessie"). *Prog Urol* 2012;**22**:380–7.
[28] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;**48**:189–99 [discussion 199–201].
[29] Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**:859–66.
[30] Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Bosl G, Morse MJ, et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 1988;**139**: 470–4.
[31] Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;**16**:76–86.
[32] Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von Eschenbach AC. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**32**:331–40.
[33] Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998;**18**:1931–4.
[34] Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, Soliman O, El Attar I. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**23**:511–7.
[35] Zaghloul MS, Nouh A, Nazmy M, Ramzy S, Zaghloul AS, Sedira MA, et al. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urol Oncol* 2006;**24**:13–20.
[36] Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;**184**:475–80.
[37] Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002079.
[38] Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;**32**:3801–9.
[39] Bellmunt J, Petrylak DP. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 2012;**39**:598–607.
[40] Soloway M, Khoury S. Bladder cancer. 2nd International Consultation on Bladder Cancer, Vienna, 2012. 432p.
[41] Lerner S, Schoenberg M, Sternberg C. *Textbook of bladder cancer*. London: Taylor and Francis; 2006, 840p.

S. Larré (slarre@chu-reims.fr).
P. Leon.
A. El Bakri.
Service d'urologie du CHU de Reims, Hôpital Robert-Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Larré S, Leon P, El Bakri A. Cancer de la vessie : diagnostic et principes de traitement. EMC - Urologie 2016;9(3):1-17 [Article 18-243-A-10].



Tumeurs non épithéliales de la vessie

D. Klifa, J. Verine, O. Mathieu, É. Tariel, P. Mongiat-Artus

Les tumeurs non épithéliales de la vessie ne représentent que 2 à 5 % des tumeurs de la vessie. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs, dont la symptomatologie clinique est variable et non spécifique, pouvant associer signes d'irritation vésicale, infections urinaires à répétition et hématurie. Leur prise en charge thérapeutique et leur pronostic diffèrent selon l'extension tumorale et le type histologique. Les tumeurs non épithéliales bénignes de la vessie regroupent les tumeurs conjonctives bénignes (essentiellement les léiomyomes, les hémangiomes et les neurofibromes), les lésions myofibroblastiques et les phéochromocytomes. Leur traitement repose sur la chirurgie conservatrice (endoscopie voire cystectomie partielle) et leur pronostic est favorable. Les tumeurs non épithéliales malignes de la vessie sont essentiellement représentées par les sarcomes qui, en dehors du rhabdomyosarcome de l'enfant, ont un mauvais pronostic. Leur prise en charge fait appel à une chirurgie radicale associée à des traitements adjuvants. Les lymphomes sont de bon pronostic et sont traités essentiellement par des thérapies combinées. Les mélanomes vésicaux sont très rares et de mauvais pronostic. En conclusion, les tumeurs non épithéliales de la vessie rassemblent des tumeurs bénignes et malignes relativement rares dans cette localisation, qui se distinguent du carcinome urothélial principalement par leur évolution et leur pronostic.

Mots clés : Tumeurs non épithéliales ; Vessie ; Tumeurs conjonctives ; Sarcome ; Phéochromocytome ; Lymphome ; Mélanome

Plan

Introduction

La majorité des tumeurs de la vessie les plus fréquentes sont les carcinomes, principalement urothéliaux, les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes primitifs et les carcinomes neuroendocrines étant beaucoup plus rarement observés. Les tumeurs non épithéliales de la vessie ne représentent que 2 à 5 % des tumeurs vésicales [1] et n'ont été décrites que dans de petites séries ou sous la forme de cas isolés. Une revue de la littérature a permis de décrire, pour chacune d'entre elles, leurs principales caractéristiques cliniques et histologiques, leurs modalités thérapeutiques et leur pronostic.

Tumeurs du tissu conjonctif

Une grande variété de tumeurs conjonctives bénignes et malignes a été rapportée au niveau de la vessie. Ces tumeurs représentent jusqu'à 1 % des tumeurs vésicales et sont développées aux dépens des différents constituants du tissu conjonctif commun (fibroblastes, myofibroblastes et histiocytes) ou différencié (vaisseaux sanguin et lymphatique, tissu adipeux, muscles lisse et strié, cartilage et os). Elles peuvent poser des difficultés diagnostiques en raison essentiellement de leur rareté dans cette localisation. C'est pourquoi il convient toujours de s'assurer de leur caractère réellement primitif et d'éliminer également un éventuel carcinome sarcomatoïde, principal diagnostic différentiel.

Tumeurs bénignes du tissu conjonctif

Léiomyome

Le léiomyome vésical représente 0,5 % des tumeurs vésicales mais correspond à la plus fréquente des tumeurs conjonctives bénignes (35 %). Il est plus fréquent chez la femme (75 % des cas) et peut s'observer à tous les âges de la vie, avec un pic de fréquence entre 40 et 70 ans. Sa symptomatologie clinique est variable en fonction de son siège anatomique. Dans la majorité des cas [2], la tumeur naît de la musculaire muqueuse et présente un développement endovésical. Le tableau clinique est alors dominé par les signes d'obstruction et d'irritation vésicales.

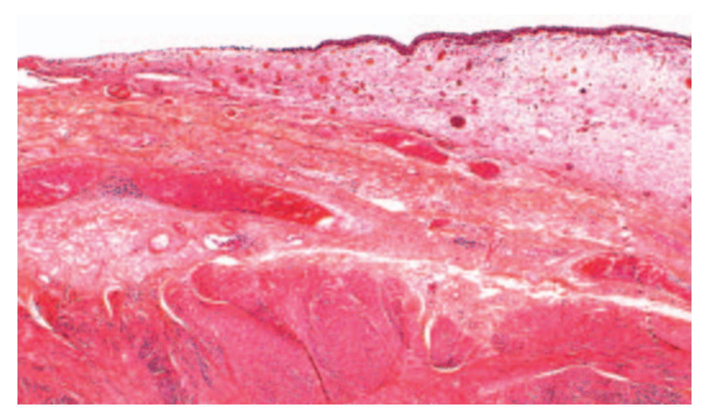


Figure 1. Léiomyome vésical. Tumeur constituée de cellules musculaires lisses régulières, organisées en faisceaux enchevêtrés (hématoxyline-éosine-safran x 20).

Lorsque la tumeur est intramurale (3 %) ou à développement extravésical (11 %), les signes cliniques sont pauvres et plus tardifs [3].

L'échographie met en évidence une masse tissulaire homogène. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), plus informative que le scanner, montre un signal intermédiaire en T1, un hyposignal en T2 et un rehaussement modéré après injection de gadolinium. La cystoscopie retrouve le plus souvent une masse pédiculée à développement endovésical, respectant la muqueuse. Plus rarement, la muqueuse est ulcérée [4]. La majorité des léiomyomes sont de petite taille, avec une taille moyenne variant de 1,6 à 5,8 cm selon les études [2, 5]. Néanmoins, des tumeurs de grande taille, jusqu'à 25 cm, ont été rapportées [2]. L'analyse macroscopique révèle une tumeur relativement homogène, ferme, fasciculée et bien délimitée, de couleur blanc nacré. Il n'est pas noté de remaniements nécrotiques. L'étude histologique montre une prolifération de cellules musculaires lisses bien différenciées, organisées en faisceaux plus ou moins entrecroisés (Fig. 1). La cellularité est faible. Il n'y a pas d'atypie cytonucléaire et d'activité mitotique. Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales expriment fortement les marqueurs musculaires représentés par l'α-actine musculaire lisse, l'HHF35 et la desmine [5].

Le traitement dépend du siège et de la taille de la tumeur. Pour les tumeurs de petite taille à développement endovésical (cas le plus fréquent), la résection endoscopique de la lésion semble être le traitement de choix [6]. Il convient toutefois d'assurer une exérèse complète de la tumeur. Dans les autres cas, le traitement consiste en une énucléation chirurgicale de la lésion, qui présente souvent un plan de dissection accessible [7].

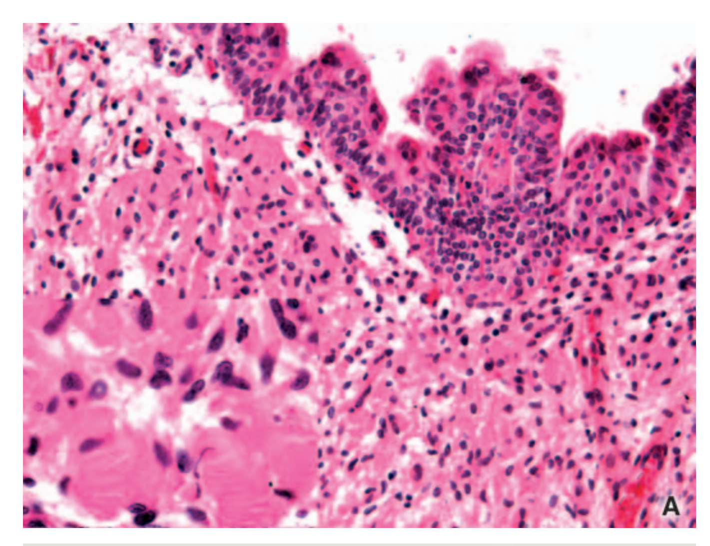
Lorsque l'exérèse est complète, le pronostic est excellent, sans récidive décrite [6, 7].

Hémangiome

Un peu plus de 100 cas d'hémangiome vésical ont été rapportés dans la littérature [8]. Cette tumeur peut survenir à n'importe quel âge de la vie mais prédomine chez le sujet jeune âgé de moins de 30 ans. Il existe une légère prédominance masculine. Cette tumeur peut s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de Klippel-Trenaunay-Weber (3 à 6 % des cas) ou de Sturge-Weber [9].

L'hémangiome se révèle habituellement par une hématurie macroscopique. À l'examen endoscopique, il s'agit le plus souvent d'une petite tumeur, mesurant de 0,3 à 2 cm, unique, d'aspect aspécifique, située avec prédilection au niveau des faces postérieure et latérales [10]. Quelquefois, cette tumeur a un aspect plus évocateur sous la forme d'une lésion sessile, violacée et hypervascularisée [8].

Trois types d'hémangiome sont décrits : caverneux, capillaire et artérioveineux. L'hémangiome caverneux est la forme la plus fréquemment observée dans la vessie. Son aspect morphologique est identique à celui noté dans les autres localisations viscérales. Il se différencie de l'angiosarcome et du sarcome de Kaposi par l'absence d'atypie cytonucléaire et le caractère bien limité de la lésion.



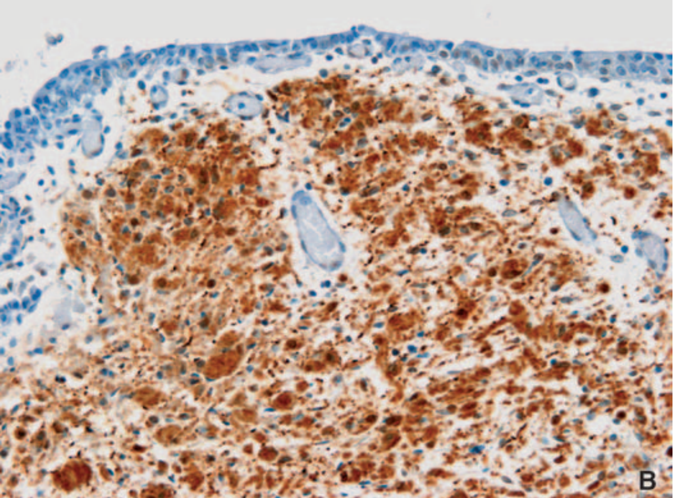


Figure 2. Neurofibrome vésical.
A. Prolifération de cellules fusiformes disposées au sein du chorion vésical. Les cellules tumorales comportent un cytoplasme éosinophile et ondulé, et un noyau ovoïde ou allongé, sans activité mitotique décelable (hématoxyline-éosine-safran [HES] x 200) ; cartouche : corpuscules de Wagner-Meissner (HES x 400).
B. Marquage intense des cellules tumorales avec l'anticorps antiprotéine S-100 (immunoperoxydase x 200).

Le traitement repose sur la résection endoscopique, voire la fulguration si la lésion est petite. Dans de rares cas d'hémangiome volumineux, une cystectomie partielle a été réalisée [11].

Le pronostic est excellent, sans récidive décrite [8].

Neurofibrome

Il existe environ 60 cas décrits de neurofibrome vésical. Cette tumeur survient principalement chez l'enfant et l'adulte jeune atteints de neurofibromatose de type I (maladie de von Recklinghausen). Dans certains cas, il existe une atteinte concomitante d'autres organes de la sphère génito-urinaire incluant l'uretère, le cordon spermatique, le pénis et le scrotum. La présentation clinique est variable et peut notamment mimer les symptômes d'une valve de l'urètre postérieur chez le jeune garçon.

Macroscopiquement, le neurofibrome peut être unique ou multiple, réalisant un ou plusieurs petits nodules disposés dans la paroi vésicale ou dans la sous-muqueuse, pouvant alors prendre un aspect pédiculé. Le neurofibrome peut également apparaître sous la forme d'un épaississement diffus de la paroi vésicale, aspect caractéristique du neurofibrome plexiforme associé à la maladie de von Recklinghausen. L'examen histologique montre une prolifération de cellules fusiformes disposées au sein d'un stroma myxoïde (bleu alcian positif), plus ou moins collagénisé. Les cellules tumorales contiennent un noyau ovoïde ou allongé, sans activité mitotique décelable. Des corpuscules de Wagner-Meissner peuvent être observés (Fig. 2A).

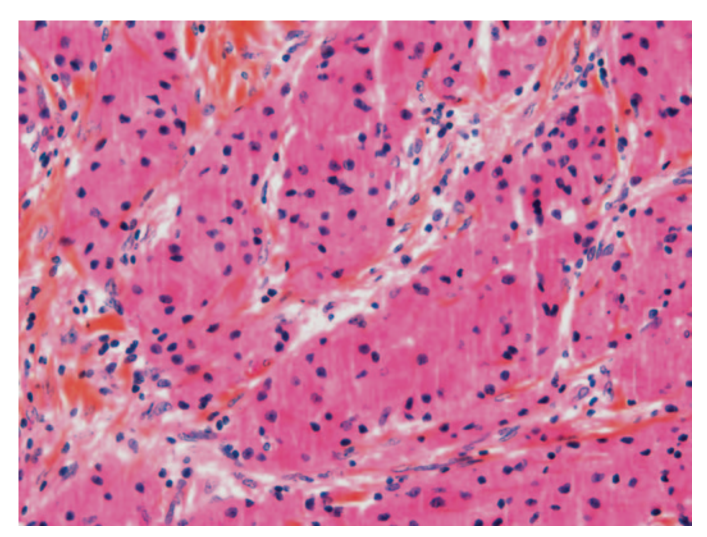


Figure 3. Tumeur à cellules granuleuses de la vessie. Tumeur composée de nids de larges cellules renfermant un petit noyau central et un cytoplasme abondant, éosinophile et granuleux (hématoxyline-éosine-safran x 200).

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales expriment fortement la protéine S-100 (Fig. 2B).

Le traitement des neurofibromes vésicaux reste controversé. Les patients symptomatiques requièrent un traitement chirurgical, parfois radical en cas d'atteinte vésicale étendue. L'exérèse complète des lésions est souvent difficile, voire impossible, et les récidives fréquentes. Une surveillance au long cours est nécessaire en raison d'exceptionnels cas décrits de transformation maligne, représentant 6 % des cas revus par Cheng et al. [12] sous la forme d'une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (*malignant peripheral nerve sheath tumors* : MPNST). Des séquelles à long terme peuvent également apparaître, représentées principalement par une atonie vésicale, une vessie neurologique ou des infections urinaires à répétition.

Tumeur à cellules granuleuses

La tumeur à cellules granuleuses est une tumeur extrêmement rare ; seulement 11 cas sont rapportés dans la littérature [13] dont un est associé à une maladie de von Recklinghausen. Elle est le plus souvent bénigne mais deux cas de tumeur maligne ont été décrits. On considère actuellement qu'il s'agit d'une tumeur d'origine nerveuse, possiblement développée aux dépens des cellules de Schwann. Elle se révèle le plus souvent par une hématurie macroscopique, parfois accompagnée d'une masse palpable.

Cette tumeur est généralement unique, bien circonscrite, de taille variable, pouvant atteindre 12 cm de grand axe. L'étude histologique montre une tumeur constituée de nids de cellules polygonales ou plus fusiformes ayant un petit noyau central et un cytoplasme abondant, granuleux et éosinophile, lié à la présence de nombreux lysosomes (Fig. 3). Les cellules tumorales expriment fortement la protéine S-100 et le CD68.

Le traitement est généralement chirurgical et conservateur. En dehors des deux observations de forme maligne, le pronostic est excellent [14] avec un faible risque de récidive locale.

Lipome

Bien que du tissu adipeux puisse être noté dans toutes les couches de la paroi vésicale, le lipome de la vessie est une tumeur extrêmement rare ; moins de dix cas rapportés dans la littérature [15-17]. Les signes cliniques sont peu spécifiques associant une hématurie microscopique, voire macroscopique, à des signes d'irritation vésicale. La cystoscopie révèle généralement une masse ronde, jaune, bien limitée. L'étude histologique montre un aspect caractéristique de lipome.

Le lipome vésical doit être différencié de la lipomatose pelvienne qui s'accompagne d'une augmentation de la graisse périvésicale entraînant une compression de la vessie et des autres organes pelviens.

Tumeur fibreuse solitaire

De rares cas de tumeur fibreuse solitaire ont été décrits durant ces dernières années au niveau du pelvis, incluant la vessie et la prostate [18, 19]. On rapproche actuellement la tumeur fibreuse solitaire de l'hémangiopéricytome, qui a également été décrit dans cette localisation [20], considérant que ces deux tumeurs sont en fait deux aspects morphologiques d'une même tumeur qu'il convient aujourd'hui d'appeler tumeur fibreuse solitaire.

Cette tumeur survient préférentiellement chez l'homme entre 50 et 70 ans. Elle peut être asymptomatique ou se révéler par une hématurie, des signes d'obstruction ou une douleur pelvienne. Elle se présente typiquement comme une masse polypoïde développée aux dépens de la sous-muqueuse. Macroscopiquement, elle est bien limitée, de couleur blanc jaunâtre, et peut mesurer de 4 à 20 cm de grand axe. Sur le plan histologique, elle est comparable aux tumeurs fibreuses solitaires décrites dans d'autres localisations, constituée de cellules fusiformes disposées au hasard au sein d'un stroma collagène d'abondance variable. Les cellules tumorales expriment de manière diffuse le CD34 et de façon plus inconstante le CD99 et bcl-2 alors que les marqueurs épithéliaux et musculaires lisses sont négatifs [19, 20].

À ce jour, les quelques cas décrits de tumeur fibreuse solitaire ont évolué favorablement après une résection complète, sans récidive rapportée.

Autres tumeurs conjonctives bénignes

D'autres tumeurs bénignes d'origine mésenchymateuse ont été décrites de façon exceptionnelle au niveau de la vessie. Il s'agit en particulier de fibromes [21], de lymphangiomes [22], d'histiocytomes fibreux bénins [23, 24], de PEComes (tumeur périvasculaire à cellules épithélioïdes) [25, 26], de ganglioneuromes [27] et de rhabdomyomes [23]. Quelques cas de schwannome primitif de la vessie ont également été rapportés [28, 29], en dehors parfois de tout contexte de neurofibromatose.

Sarcomes

Les sarcomes (tumeurs conjonctives malignes) représentent 1 % des tumeurs vésicales malignes. Les plus fréquents sont le léiomyosarcome et le rhabdomyosarcome. Ces tumeurs touchent préférentiellement les patients entre 60 et 70 ans, à l'exception des rhabdomyosarcomes de l'enfant. Leur histoire naturelle n'est pas connue avec précision en raison de leur rareté.

Le principal diagnostic différentiel est le carcinome sarcomatoïde qui doit être systématiquement éliminé par un échantillonnage suffisant de la tumeur et par une étude immunohistochimique attentive à la recherche d'une expression, même très focale, de marqueurs épithéliaux.

Rhabdomyosarcome

Rhabdomyosarcome de l'enfant

Le rhabdomyosarcome est le plus fréquent des sarcomes de l'enfant (60 à 70 %). Il représente 4 à 8 % des tumeurs malignes de l'enfant et plus de 75 % des sarcomes vésicaux [30]. Il survient plus souvent chez le garçon âgé en moyenne de 4 ans [30].

Le rhabdomyosarcome se développe aux dépens de la sous-muqueuse vésicale et siège préférentiellement au niveau du trigone et du col vésical. La forme polypoïde (rhabdomyosarcome botryoïde) se révèle habituellement par des signes en rapport avec une obstruction du col vésical : dysurie, incontinence, voire rétention aiguë d'urines avec hydronéphrose secondaire. L'hématurie macroscopique, fréquemment notée, est le reflet d'une ulcération ou d'une nécrose de la tumeur. Le rhabdomyosarcome peut également infiltrer en profondeur l'ensemble de la paroi vésicale, s'étendre dans la graisse périvésicale, avec un refoulement, voire un envahissement du rectum et du côlon sigmoïde. L'examen endoscopique retrouve généralement une masse polypoïde unique ou multiple, comblant la lumière vésicale. Un aspect en grappe de raisins est caractéristique du rhabdomyosarcome botryoïde.

La classification anatomopathologique internationale des rhabdomyosarcomes [31] est présentée dans le Tableau 1. Le rhabdomyosarcome embryonnaire de forme classique est le plus

Tableau 1.
Classification internationale des rhabdomyosarcomes.

Rhabdomyosarcome de bon pronostic
-Rhabdomyosarcome botryoïde
-Rhabdomyosarcome à cellules fusiformes
Rhabdomyosarcome de pronostic intermédiaire
-Rhabdomyosarcome embryonnaire de forme classique
Rhabdomyosarcome de mauvais pronostic
-Rhabdomyosarcome alvéolaire
-Sarcome indifférencié
Sous-types dont le pronostic n'est pas encore évalué
-Rhabdomyosarcome avec des aspects rhabdoïdes

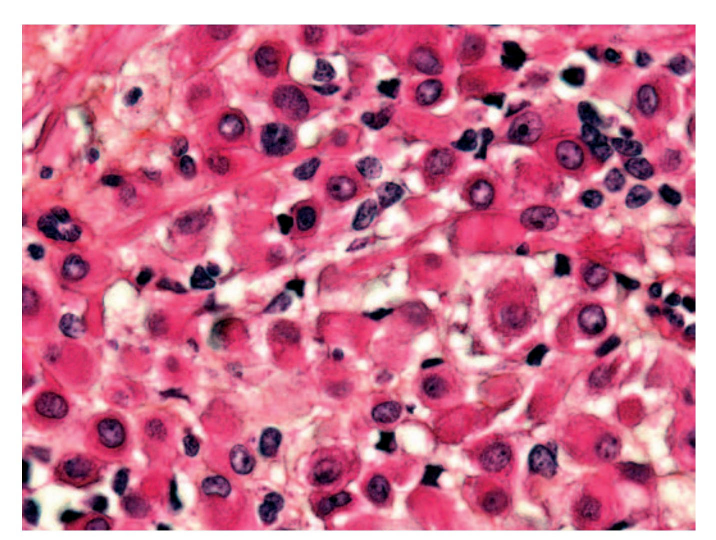


Figure 4. Rhabdomyosarcome embryonnaire de la vessie. Prolifération tumorale faite de nombreux rhabdomyoblastes : cellules globuleuses au cytoplasme éosinophile contenant des éléments intracytoplasmiques rubanés et croisés réalisant des doubles striations (hématoxyline-éosine-safran x 400).

fréquent des rhabdomyosarcomes de l'enfant, et représente 73 % des rhabdomyosarcomes de la vessie et de la prostate [32]. Il se caractérise par un mélange de cellules indifférenciées fusiformes ou rondes de petite taille, et de cellules plus différenciées, appelées rhabdomyoblastes (Fig. 4).

Deux formes particulières de rhabdomyosarcome embryonnaire restent individualisées car de meilleur pronostic. La première est le rhabdomyosarcome embryonnaire de type botryoïde qui représente environ 20 % des rhabdomyosarcomes de la vessie et de la prostate [32]. Il se caractérise histologiquement par l'existence d'une « couche cambiale » d'épaisseur variable, correspondant à une densification en bande des cellules tumorales sous l'urothélium de surface. Plus en profondeur, la tumeur apparaît hypocellulaire. La seconde forme est le rhabdomyosarcome embryonnaire à cellules fusiformes que l'on trouve de façon prépondérante dans les rhabdomyosarcomes paratesticulaires. Elle est constituée presque exclusivement de cellules fusiformes au cytoplasme éosinophile et fibrillaire, et au noyau arrondi contenant un nucléole proéminent. Des striations croisées intracytoplasmiques peuvent être notées. Le rhabdomyosarcome alvéolaire, de moins bon pronostic, représente moins de 10 % des rhabdomyosarcomes vésicaux [33]. Il est constitué de cellules peu différenciées, monomorphes, sans striations croisées, disposées en plages mal définies séparées par de larges bandes fibreuses.

Les cellules tumorales expriment typiquement les marqueurs musculaires dont l'α-actine musculaire lisse, l'HHF35 et la desmine. Des marqueurs plus récents mettent en évidence des facteurs de transcription qui régulent la myogenèse. Il s'agit du Myo-D1 (Myf-3) et de la myogénine (Myf-4) qui représentent actuellement les marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques dans le diagnostic immunohistochimique et dans la classification des rhabdomyosarcomes. De plus, le rhabdomyosarcome alvéolaire est associé à une signature moléculaire spécifique. Il s'agit de deux translocations réciproques t(2;13), la plus fréquente, et t(1;13), qui entraînent l'apparition d'un transcrit de fusion, respectivement PAX3/FKHR et PAX7/FKHR, permettant de redresser ou d'affiner le diagnostic et d'établir des éléments pronostiques.

Les localisations vésicale et prostatique s'accompagnent d'un pronostic moins favorable que les autres rhabdomyosarcomes de la sphère génito-urinaire, et nécessitent une prise en charge plus agressive. Vingt à 40 % des enfants présentent en effet un envahissement ganglionnaire lors de la prise en charge initiale [30, 34, 35]. Il existe plusieurs schémas thérapeutiques. Certains protocoles proposent une chimiothérapie néoadjuvante, accompagnée d'une radiothérapie et d'une chirurgie si la lésion est extirpable. Le type histologique, le mode de croissance tumorale (développement endovésical ou forme diffuse) et le siège sont les facteurs pronostiques les plus importants. Les enfants atteints de rhabdomyosarcome botryoïde ont une survie à 10 ans de 91 %, contre 73 % pour ceux ayant un rhabdomyosarcome embryonnaire de forme classique [34].

Rhabdomyosarcome de l'adulte

Il n'existe que peu de cas décrits de rhabdomyosarcome chez l'adulte. Le sex-ratio est équilibré et l'âge de survenue est variable. Le siège tumoral est également variable. Le signe de révélation le plus fréquent est l'hématurie. Il existe plusieurs cas rapportés de rhabdomyosarcomes radio-induits après traitement d'une autre néoplasie. Le type histologique embryonnaire est le plus fréquent chez l'adulte. Le plus souvent, la tumeur est de découverte tardive et s'accompagne d'un pronostic sombre [34, 35].

> « *Points forts*
>
> Le rhabdomyosarcome est une tumeur fréquente chez l'enfant. Elle est métastatique d'emblée dans 20 à 40 % des cas. Le traitement doit être agressif, associant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie.

Léiomyosarcome

Le léiomyosarcome est la plus fréquente des tumeurs conjonctives malignes de l'adulte. Il est développé aux dépens de la musculeuse vésicale et touche préférentiellement l'homme, avec un maximum de fréquence entre 60 et 80 ans. Il peut survenir après chimiothérapie (cyclophosphamide) ou radiothérapie du petit bassin. Il se manifeste cliniquement par une hématurie macroscopique dans plus de 80 % des cas, et dans les cas de tumeur volumineuse, par une masse sus-pubienne, des douleurs abdominales ou une uropathie obstructive. La cystoscopie montre généralement une tumeur de taille variable (habituellement supérieure à 5 cm), à développement polypoïde endoluminal, recouverte d'une muqueuse ulcérée, expliquant la fréquence de l'hématurie [5, 36, 37] (Fig. 5).

Le léiomyosarcome peut se développer dans n'importe quelle partie de la paroi vésicale. À la coupe, il s'agit d'une tumeur molle et charnue, mal limitée en périphérie. Des foyers de remaniements hémorragiques et nécrotiques ou de dégénérescence myxoïde sont fréquemment notés. L'étude histologique révèle une prolifération tumorale infiltrante, de densité variable, faite de cellules fusiformes organisées en faisceaux entrecroisés [36]. Les atypies cytonucléaires et les figures de mitose sont variables en fonction du grade histologique (Fig. 6). Sur le plan immunohistochimique, le léiomyosarcome exprime fortement les marqueurs musculaires représentés par l'α-actine musculaire lisse et l'HHF35 ; la desmine étant moins fréquemment positive.

Le traitement consiste en une chirurgie d'exérèse élargie lorsque la tumeur n'est pas d'emblée métastatique. Une chimiothérapie adjuvante peut y être associée. Certains auteurs ont réalisé une chimiothérapie néoadjuvante, permettant dans 40 % des cas d'obtenir une réponse partielle ou complète, rendant alors possible un traitement chirurgical [36-38].

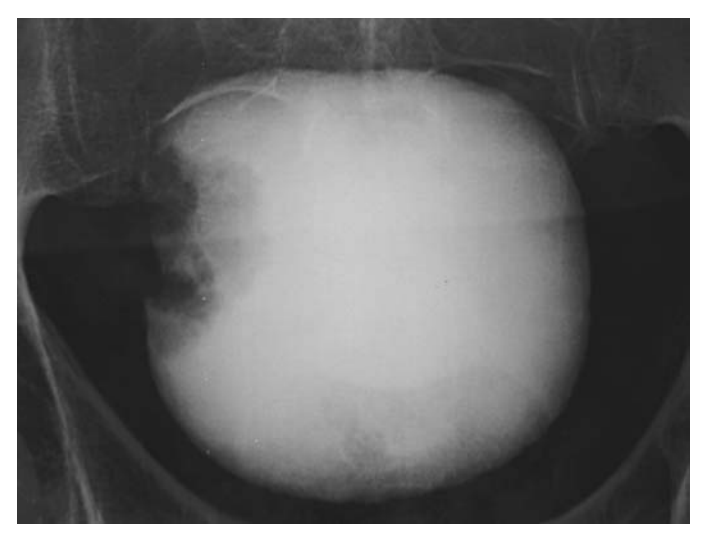


Figure 5. Urographie intraveineuse montrant une tumeur bourgeonnante endovésicale (léiomyosarcome).

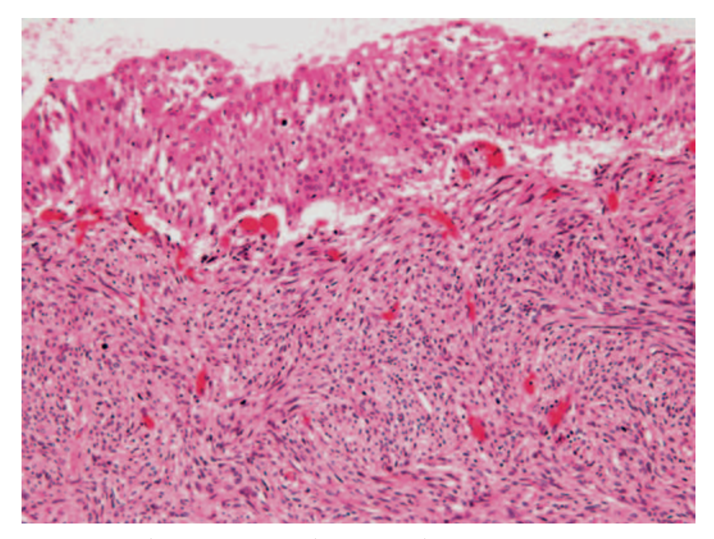


Figure 6. Léiomyosarcome vésical. Prolifération de cellules musculaires lisses organisées en faisceaux entrecroisés. Présence d'atypies cytonucléaires et de figures de mitose (hématoxyline-éosine-safran × 100).

Le taux de récidive est élevé (35 à 40 %), dépendant du grade de différenciation tumorale et de l'extension tumorale initiale [36]. Le plus souvent, ces récidives sont locales, imposant un geste chirurgical initial élargi [38].

Malgré le pronostic sombre des sarcomes, les patients atteints de léiomyosarcomes vésicaux présentent une survie spécifique à 5 ans de 62 %, tous stades et grades confondus. Les facteurs de mauvais pronostic sont les berges d'exérèse chirurgicales positives, la taille de la tumeur ≥ à 5 cm, le haut grade tumoral et le degré d'infiltration en profondeur [36-38].

Angiosarcome

L'angiosarcome primitif de la vessie est une tumeur exceptionnelle, avec neuf cas rapportés dans la littérature [39]. L'âge moyen de survenue est de 64,2 ans, avec une très nette prédominance masculine (8 hommes pour 1 femme). Près d'un quart des patients (22 %) présente un antécédent d'irradiation pelvienne. Sur le plan clinique, l'angiosarcome se révèle dans près de 90 % des cas par une hématurie macroscopique associée à une dysurie variable. La cystoscopie montre une tumeur saillante, érythémateuse ou hémorragique, dont la taille moyenne est de 6,7 cm, située au niveau du trigone (56 %), du dôme (33 %) et des méats urétéraux (33 %) [39]. L'étude histologique montre dans près de 80 % des cas un réseau vasculaire anastomotique bordé de cellules endothéliales très nettement atypiques. L'angiosarcome infiltre souvent très nettement la paroi vésicale, atteignant la graisse périvésicale dans deux tiers des cas. Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales expriment fortement les marqueurs endothéliaux incluant le CD34, le facteur VIII et le CD31.

Le traitement doit être rapide et agressif (cystectomie associée à une radiothérapie, voire pour certains une chimiothérapie) [40]. Le faible nombre de cas rapportés et le suivi souvent limité de ces patients ne permettent pas de déterminer le pronostic précis de cette tumeur [39].

Parmi les sarcomes vasculaires, il faut également citer le sarcome de kaposi qui peut toucher la vessie, en particulier chez les patients immunodéprimés.

Chondrosarcome

Il n'existe dans la littérature que peu de cas décrits de chondrosarcome de localisation vésicale. Les symptômes cliniques sont identiques à ceux observés au cours des carcinomes urothéliaux. Il s'agit de tumeurs de grande taille, correspondant histologiquement à des chondrosarcomes peu différenciés. Cependant, la distinction anatomopathologique peut être difficile avec un ostéosarcome ou un carcinome sarcomatoïde. Toutefois ce dernier présente un contingent épithélial infiltrant associé, d'abondance variable, et des lésions de carcinome in situ peuvent être notées sur la muqueuse vésicale. Malgré un traitement agressif, cette tumeur a un haut potentiel métastatique. Trois des quatre patients décrits dans littérature sont morts de leur tumeur [41].

Ostéosarcome

L'ostéosarcome primitif de la vessie est une tumeur rare (28 cas rapportés). Il existe une nette prédominance masculine et l'âge moyen de découverte est de 60-65 ans. Sur le plan clinique, cette tumeur se révèle généralement par une hématurie, une dysurie ou des infections urinaires récidivantes. Elle se localise préférentiellement au trigone vésical et apparaît sous la forme d'une tumeur unique, de grande taille, polypoïde et très infiltrante en profondeur.

L'examen histologique montre un sarcome de haut grade de malignité avec élaboration de tissu ostéoïde. Des foyers à différenciation chondrosarcomateuse et/ou à cellules fusiformes peuvent être notés. La présence de cellules très nettement atypiques bordant les travées osseuses permet d'exclure un carcinome urothélial à stroma osseux métaplasique. Mais le principal diagnostic différentiel est le carcinome sarcomatoïde qui doit être systématiquement éliminé.

Le pronostic de ces tumeurs reste très mauvais malgré un traitement agressif [42]. La majorité des patients se présente à un stade avancé (≥ pT2) et décède dans les 6 mois qui suivent le diagnostic, de complications liées à l'extension locale (obstruction et infections urinaires, insuffisance rénale, etc.).

Histiocytofibrome malin

L'histiocytofibrome malin est une tumeur conjonctive maligne composée de fibroblastes et de cellules pléomorphes décrivant principalement une architecture storiforme. Son incidence est difficile à apprécier car un certain nombre des cas rapportés dans la littérature correspond en fait à des carcinomes sarcomatoïdes. Par ailleurs, si cette entité persiste dans la dernière classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs de la vessie, son homologue des tissus mous a entièrement été démantelé, considérant que l'histiocytofibrome malin ne correspond plus à une entité tumorale distincte [43].

Parmi les cas rapportés dans la littérature, il existe une prédominance masculine (trois hommes pour une femme) et l'âge d'apparition se situe habituellement entre 50 et 80 ans. Un antécédent d'hémopathie maligne pourrait constituer un facteur de risque d'apparition de l'histiocytofibrome malin, et cela en dehors de toute chimiothérapie [44].

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont l'hématurie et les cystalgies. L'examen endoscopique montre une tumeur de grande taille, végétante et non frangée (Fig. 7), souvent hémorragique et nécrotique [45]. Les principaux diagnostics différentiels en sont le carcinome sarcomatoïde, le léiomyosarcome, une tumeur myofibroblastique inflammatoire ou un nodule postopératoire à cellules fusiformes.

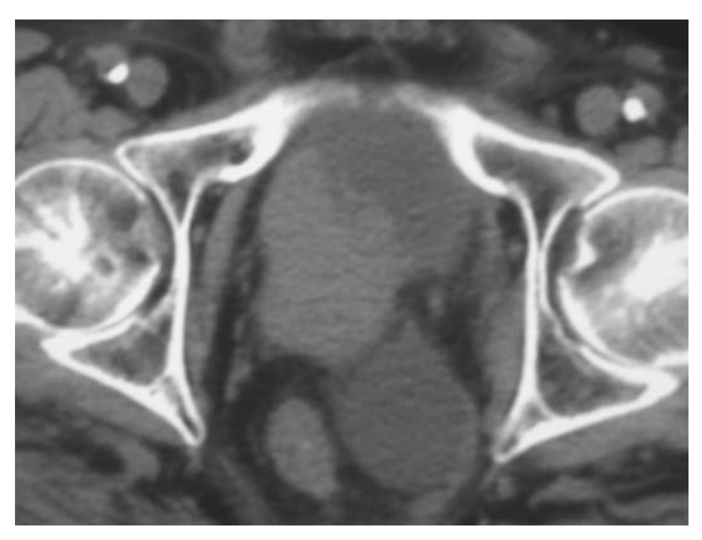


Figure 7. Histiocytofibrome malin.

Le traitement de première intention est chirurgical, extensif d'emblée compte tenu de l'agressivité locale de ces tumeurs (cystectomie ou cystoprostatectomie élargie avec curage lymphatique pelvien étendu). Malgré ce traitement, le taux de récidive locale est de 50 %, justifiant la radiothérapie complémentaire éventuellement associée à une chimiothérapie (doxorubicine) que préconisent certains auteurs [45, 46]. La survie à 4 ans est de 15 %.

Autres sarcomes

Les liposarcomes primitifs de la vessie sont des tumeurs exceptionnelles. Ils surviennent chez des patients âgés et sont très agressifs. Malgré un traitement précoce, ils sont de très mauvais pronostic [47]. Le fibrosarcome vésical est lui aussi extrêmement rare. Parmi les quelques cas rapportés dans la littérature, un seul semble effectivement correspondre à un authentique fibrosarcome. Trois cas de tumeur neuroectodermique primitive (PNET) de la vessie ont également été rapportés [48].

■ Phéochromocytome

Le phéochromocytome, également appelé paragangliome, est une tumeur développée à partir des cellules embryonnaires de la crête neurale. Il siège habituellement dans la médullosurrénale. Cependant, 10-15 % des phéochromocytomes sont extrasurrénaliens [49], parmi lesquels 12 % sont de localisation vésicale, ce qui représente 0,1 % des tumeurs de la vessie. On pense aujourd'hui que cette tumeur pourrait provenir de reliquats embryonnaires de cellules chromaffines situés dans le plexus sympathique du muscle détrusor.

Le phéochromocytome peut apparaître à tous les âges de la vie et une discrète prédominance féminine est notée. Si la majorité des phéochromocytomes est sporadique, quelques cas sont associés à une neurofibromatose de type 1 (maladie de von Recklinghausen) ou de type 2 (syndrome de von Hippel-Lindau), à un syndrome de Sturge-Weber, à une sclérose tubéreuse de Bourneville ou à une néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (syndrome de Sipple) ou 2B (syndrome de Gorlin) [49].

La symptomatologie clinique est dominée par les signes en rapport avec une libération accrue de catécholamines : céphalées, anxiété, palpitations, sueurs, troubles de la vision et éventuellement syncope. Ces signes peuvent être contemporains du remplissage de la vessie et des mictions. Dans 50 à 65 % des cas, on observe une hématurie macroscopique intermittente, en particulier lors des mictions. Enfin, une hypertension artérielle volontiers paroxystique est présente dans 75 % des cas.

Le phéochromocytome apparaît habituellement sous la forme d'un nodule sous-muqueux unique, bien circonscrit, mesurant moins de 4 cm de grand axe, siégeant préférentiellement au niveau du dôme (38 %) et du trigone (20 %). L'examen histologique montre typiquement une tumeur constituée de nids de cellules séparés par un fin réseau capillaire. Les cellules tumorales expriment fortement les marqueurs neuroendocrines (NSE, chromogranine A, synaptophysine, CD56, etc.). La protéine S-100 peut révéler la présence de cellules sustentaculaires à la périphérie des nids cellulaires.

Néanmoins, la confirmation diagnostique repose sur le dosage sanguin et surtout urinaire des catécholamines (adré naline et noradrénaline) et de leurs métabolites, cependant normaux dans 29 à 40 % des cas, et sur l'imagerie (tomodensitométrie [TDM], IRM et scintigraphie au méta-iodo-benzyl-guanidine [MIBG]) [49].

Le traitement est chirurgical (cystectomie partielle), avec préparation préopératoire, et monitorage per- et postopératoire [50].

Le phéochromocytome peut être malin dans environ 10 % des cas. Les seuls critères de malignité reconnus sont la constatation de métastases et la récidive après résection tumorale complète [49]. Il est important d'assurer une surveillance clinique, biologique et radiologique à long terme en raison du risque d'apparition de métastases, même tardives.

> *“ Points forts*
>
> Le phéochromocytome vésical peut s'accompagner de signes généraux d'hypersécrétion de catécholamines. Avant toute manipulation chirurgicale, une préparation anesthésique est nécessaire. Le phéochromocytome peut être malin dans 10 % des cas.

■ Tumeurs du tissu hématopoïétique

Lymphomes primitifs

Les localisations vésicales de lymphomes systémiques et des leucémies sont fréquentes, évaluées entre 12 et 20 % des cas [51, 52], et généralement asymptomatiques. Il s'agit le plus souvent de lymphomes B à grandes cellules. Les lymphomes primitifs de la vessie sont, en revanche, exceptionnels (0,2 % des lymphomes extraganglionnaires). L'analyse histologique rétrospective des 100 cas décrits dans la littérature a montré la prédominance de lymphomes B non hodgkiniens, principalement des lymphomes du *mucosa associated lymphoid tissue* (MALT) [53, 54]. Ils touchent plus fréquemment les femmes, avec un pic de fréquence d'apparition entre 55 et 60 ans [53].

Le développement du lymphome du MALT pourrait être induit par une stimulation immunitaire répétée. Trente pour cent des patients ayant développé un lymphome du MALT avaient en effet une histoire clinique de cystite chronique [52]. Il existe un cas décrit dans la littérature de rémission durable d'un lymphome du MALT vésical histologiquement prouvé, et traité par antibiothérapie seule.

L'hématurie macroscopique est le signe clinique le plus fréquemment observé (61 %). Un tiers des patients présente une dysurie associée. La cystoscopie montre une lésion intramurale unique (70 %), multiple (20 %), voire un épaississement diffus de la paroi vésicale [55]. L'urothélium est généralement respecté dans les formes primitives alors qu'il est souvent ulcéré dans les formes secondaires.

Le diagnostic de lymphome repose sur les biopsies vésicales. L'aspect histologique est comparable aux lymphomes des autres sites. Son origine primitive ne sera retenue qu'après exclusion formelle d'un lymphome généralisé.

Le traitement historique de ces tumeurs reposait sur la radiothérapie en raison de la radiosensibilité des lésions. Récemment, l'utilisation de chimiothérapies néoadjuvantes ou de thérapies combinées semble montrer de bons résultats sur la survie des patients. Ce type de traitement permet de surcroît de traiter d'éventuelles localisations micrométastatiques [54]. La chirurgie n'a, en revanche, qu'une place limitée dans le schéma thérapeutique, principalement réservée aux formes très évoluées et obstructives, dans un cadre palliatif.

Le taux de rémission complète après traitement combiné est de 93 % pour les lymphomes primitifs de bas grade et de 72 % pour les lymphomes de haut grade. Les taux de survie globale et spécifique à moyen et long terme sont difficiles à évaluer en raison de l'absence de séries historiques. Une surveillance attentive et prolongée est recommandée, utilisant examens d'imagerie et cystoscopie [52, 53, 55].

Le pronostic des lymphomes généralisés avec atteinte vésicale et des lymphomes secondaires est moins favorable [52].

" *Points forts*

Le lymphome vésical primitif est une tumeur rare qui peut survenir dans un contexte de cystites chroniques. Le lymphome du MALT est le plus fréquent. Le traitement repose sur la radiothérapie pelvienne qui peut être associée à une chimiothérapie.

Plasmocytome

Le plasmocytome vésical est extrêmement rare. Un certain nombre des cas décrits dans la littérature pourrait en fait correspondre à un lymphome du MALT avec un important degré de différenciation plasmocytaire. Les signes cliniques sont aspécifiques (hématurie et dysurie) et la cystoscopie montre habituellement une masse intraluminale respectant la muqueuse urothéliale. L'examen histologique met en évidence une tumeur constituée de plasmocytes de forme très variable, incluant des plasmocytes géants et multinucléés.

En dehors du lymphome du MALT, le plasmocytome doit être différencié principalement de la variante plasmocytoïde du carcinome urothélial qui exprime les marqueurs épithéliaux tandis que les chaînes légères sont négatives. Il convient évidemment d'éliminer une atteinte vésicale au cours d'un myélome multiple.

Le traitement du plasmocytome fait appel principalement à la radiothérapie. Son pronostic est généralement favorable. Dix à 20 % des plasmocytomes vésicaux évoluent vers un myélome multiple [56].

■ Mélanome

Le mélanome primitif de la vessie est une tumeur rare chez l'adulte (20 cas publiés) et exceptionnel chez l'enfant (un cas) [57]. Il survient préférentiellement chez la femme entre 60 et 80 ans. Certains auteurs suggèrent que l'origine du mélanome vésical proviendrait d'une migration aberrante de mélanocytes dans la paroi vésicale au cours du développement embryonnaire. D'autres évoquent un processus de métaplasie de cellules épithéliales ou neuroendocrines.

L'hématurie macroscopique est le signe de révélation le plus fréquent. L'examen endoscopique retrouve une tumeur unique, polypoïde et pigmentée, noirâtre, mesurant entre 1 et 8 cm. L'analyse histologique de cette tumeur est comparable aux mélanomes cutanés qui peuvent s'accompagner de métastases vésicales [58]. Le caractère primitif du mélanome peut être évoqué sur des arguments histologiques : infiltration pagétoïde de l'urothélium par la prolifération mélanocytaire et présence d'une activité jonctionnelle. Ce diagnostic doit être systématiquement étayé par l'absence de lésion cutanée associée à un bilan d'extension normal.

Le traitement des mélanomes de la vessie est comparable au traitement des carcinomes urothéliaux invasifs. La cystectomie totale associée à un curage ganglionnaire est en règle effectuée [58, 59]. Certains auteurs proposent une cystectomie partielle en cas de tumeur de moins de 4 cm, unique, avec des berges d'exérèse saines.

D'autre part, des agents cytostatiques et l'interféron peuvent être associés si les patients ont une atteinte métastatique ganglionnaire ou à distance.

Une revue de la littérature retrouve 20 % de patients métastatiques d'emblée et 40 % qui le deviennent lors du suivi [60]. Le pronostic est sombre avec une mortalité spécifique élevée (deux tiers des patients décèdent d'un mélanome métastatique dans les 3 ans qui suivent le diagnostic) et un risque de récidive important, même très tardif.

■ Lésions myofibroblastiques

Les lésions myofibroblastiques de la vessie sont actuellement divisées en deux principales entités, distinctes en fonction de la présence ou de l'absence d'un antécédent chirurgical. Il convient de noter que ces lésions sont impossibles à distinguer sur un point purement morphologique. Un aspect histologique comparable peut être observé à proximité ou étroitement intriqué à un carcinome urothélial. Cet aspect morphologique correspond à une réaction stromale pseudosarcomateuse qui ne sera pas détaillée dans ce chapitre.

Nodule postopératoire à cellules fusiformes

Par définition, cette lésion purement réactionnelle survient après un traumatisme, typiquement une résection endoscopique. L'intervalle entre le geste traumatique et l'apparition de la lésion est de quelques semaines à quelques mois. Cette lésion est généralement de petite taille, n'excédant que rarement 1 cm, et se situe au site du traumatisme. L'étude histologique montre une prolifération, parfois très cellulaire, de cellules fusiformes infiltrant la paroi vésicale et pouvant détruire de façon focale le muscle vésical. Ces cellules sont disposées au sein d'un stroma œdémateux ou myxoïde, richement vascularisé, contenant également de nombreuses cellules inflammatoires. Des figures de mitose peuvent être présentes, parfois même fréquentes, mais jamais atypiques. L'urothélium de surface est généralement ulcéré.

L'évolution de cette lésion est favorable. Aucune récidive n'est à ce jour décrite [61].

Tumeur myofibroblastique inflammatoire

La tumeur myofibroblastique inflammatoire, encore appelée pseudotumeur inflammatoire, est issue de la prolifération de cellules myofibroblastiques chez des patients n'ayant aucun antécédent de traumatisme local. Elle s'observe préférentiellement chez l'adulte jeune avec une discrète prédominance féminine. Le mode de découverte le plus fréquent est l'hématurie macroscopique [62, 63]. L'endoscopie vésicale retrouve typiquement une tumeur endovésicale bourgeonnante et polypoïde, mesurant entre 2 à 8 cm de grand axe. Cette tumeur peut parfois infiltrer profondément la musculeuse vésicale [64], voire même la dépasser. À la coupe, il s'agit d'une tumeur molle, parfois myxoïde. L'étude histologique montre classiquement une prolifération de cellules fusiformes disposées au hasard au sein d'un stroma myxoïde. Des secteurs plus cellulaires sont parfois notés sous la forme de faisceaux entrecroisés de cellules fusiformes. Les figures de mitose sont plus ou moins nombreuses selon les cas, mais jamais atypiques.

Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle sur la nature tumorale, inflammatoire ou réactionnelle de cette tumeur. Néanmoins, la découverte récente d'une expression cytoplasmique d'*anaplastic lymphoma kinase* (ALK-1) par immunohistochimie dans 8 à 89 % des cas selon les études [65, 66], confirmée par la mise en évidence d'un réarrangement du gène ALK par hybridation in situ fluorescente (FISH) ou par étude cytogénétique [65], tend à privilégier une origine tumorale pour au moins une partie de ces tumeurs (Fig. 8).

Le traitement doit être conservateur. L'évolution est favorable, sans récidive locale décrite à ce jour dans cette localisation [29, 61].

■ Tumeurs à cellules germinales

Si une trentaine de cas de choriocarcinome primitif de la vessie a été rapportée à ce jour dans la littérature [67], la majorité correspond en fait à un carcinome urothélial avec cellules syncytiotrophoblastiques [68]. Seuls quelques cas semblent effectivement correspondre à d'authentiques choriocarcinomes [68].

De très rares observations de tumeur vitelline [69], de tératome et de kyste dermoïde ont également été décrites au niveau de la vessie.

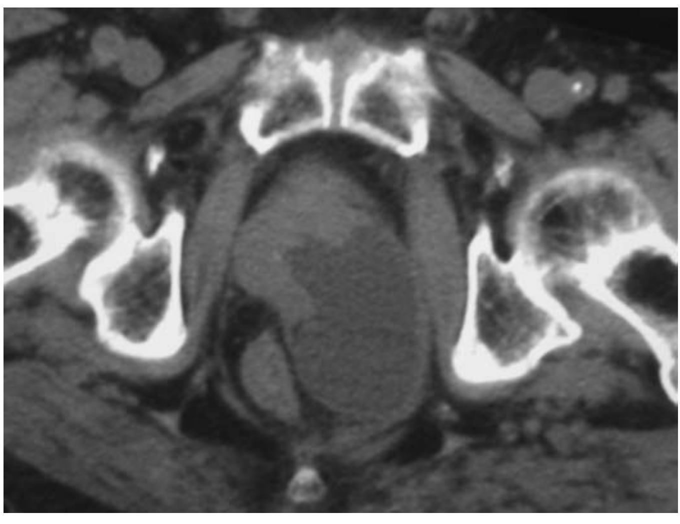


Figure 8. Tumeur myofibroblastique inflammatoire de la face antérieure de la vessie.

Pseudotumeurs

Certaines affections vésicales peuvent mimer cliniquement une tumeur vésicale. Parmi ces pseudotumeurs, certaines sont d'origine non épithéliale comme l'amylose, la malakoplakie et l'actinomycose.

Conclusion

Les tumeurs non épithéliales de la vessie regroupent un ensemble très hétérogène de tumeurs bénignes et malignes comprenant principalement des tumeurs du tissu conjonctif ou du tissu hématopoïétique, des mélanomes et des phéochromocytomes (ou paragangliomes). Si ces tumeurs ne représentent que 2 à 5 % de l'ensemble des tumeurs vésicales, il est important de savoir les reconnaître en raison de leurs implications thérapeutiques et pronostiques souvent très différentes de celles des carcinomes.



Références

[1] Cortesse A. Tumeur non épithéliales de vessie. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie-Néphrologie, 18-244-A-20, 1995.
[2] Goluboff ET, O'Toole K, Sawezuk IS. Leiomyoma of bladder: report of case and review of literature. *Urology* 1994;**43**:238-41.
[3] Knoll LD, Segura JW, Scheithauer BW. Leiomyoma of the bladder. *J Urol* 1986;**136**:906-8.
[4] Saidi R, Lefi M, Touffahi M, Farhane S, Saad H. Leiomyoma of the urinary bladder. *Prog Urol* 2002;**12**:493-6.
[5] Martin SA, Sears DL, Sebo TJ, Lohse CM, Cheville JC. Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic comparison of leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2002;**26**:292-300.
[6] Khallouk A, Wallerand H, Kleinclauss F, Debière F, Bittard H, Bernardini S. Bladder leiomyoma treated by transurethral endoscopic resection. *Prog Urol* 2005;**15**:1135-7.
[7] Ninan AC, St Luce S, Kimberl IJ, Petros JA, Issa MM. Endoscopic enucleation of leiomyoma of the bladder. *Urol Int* 2005;**75**:8-9.
[8] Cheng L, Nascimento AG, Neumann RM, Nehra A, Cheville JC, Ramnani DM, et al. Hemangioma of the urinary bladder. *Cancer* 1999;**86**:498-504.
[9] Melicow MM. Tumors of the bladder: a multifaceted problem. *J Urol* 1974;**112**:467-78.
[10] Foster ME, Rees RW. A case of vesical leiomyoma and acute urinary obstruction. *Postgrad Med J* 1983;**59**(692):392-3.
[11] Ikeda T, Shimamoto K, Tanji N, Ohoka H, Nishio S, Yokoyama M, et al. Cavernous hemangioma of the urinary bladder in a 8-year-old child. *Int J Urol* 2004;**11**:429-31.
[12] Cheng L, Scheithauer BW, Leibovich BC, Ramnani DM, Cheville JC, Bostwick DG. Neurofibroma of the urinary bladder. *Cancer* 1999;**86**:505-13.
[13] Abbas F, Memon A, Siddiqui T, Kayani N, Ahmad NA. Granular cell tumors of the urinary bladder. *World J Surg Oncol* 2007;**13**:33.
[14] Mouradian JA, Coleman JW, McGovern JH, Gray GF. Granular cell tumor (myoblastoma) of the bladder. *J Urol* 1974;**112**:343-5.
[15] Kunkle DA, Mydlo JH. Bladder wall lipoma in patient with irritative voiding symptoms. *Urology* 2005;**66**:653-4.
[16] Lang EK. Symptomatic bladder lipomas. *J Urol* 2005;**174**:313.
[17] Eggener SE, Hairston J, Rubenstein JN, Gonzalez CM. Bladder lipoma. *J Urol* 2001;**166**:1395.
[18] Westra WH, Grenko RT, Epstein J. Solitary fibrous tumor of the lower urogenital tract: a report of five cases involving the seminal vesicles, urinary bladder, and prostate. *Hum Pathol* 2000;**31**:63-8.
[19] Corti B, Carella R, Gabusi E, D'Errico A, Martorana G, Grigioni WF. Solitary fibrous tumour of the urinary bladder with expression of bcl-2, CD34, and insulin-like growth factor type II. *Eur Urol* 2001;**39**:484-8.
[20] Kibar Y, Uzar AI, Erdemir F, Ozcan A, Coban H, Seckin B. Hemangiopericytoma arising from the wall of the urinary bladder. *Int Urol Nephrol* 2006;**38**:243-5.
[21] Murao T, Kamoi M, Asano K. Fibroma of the urinary bladder: a light and ultrastructural study of a case with review of the literature in Japan. *Acta Med Okayama* 1979;**33**:113-20.
[22] Chandna S, Bhatnagar V, Mitra DK, Upadhyaya P. Hemangiolymphangioma of the urinary bladder in a child. *J Pediatr Surg* 1987;**22**:1051-2.
[23] Kunze E, Theuring F, Krüger G. Primary mesenchymal tumors of the urinary bladder. A histological and immunohistochemical study of 30 cases. *Pathol Res Pract* 1994;**190**:311-32.
[24] Karol JB, Eason AA, Tanagho EA. Fibrous histiocytoma of bladder. *Urology* 1977;**10**:593-5.
[25] Pan CC, Yu IT, Yang AH, Chiang H. Clear cell myomelanocytic tumor of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2003;**27**:689-92.
[26] Parfitt JR, Bella AJ, Wehrli BM, Izawa JI, Primary PE. Coma of the bladder treated with primary excision and adjuvant interferon-alpha immunotherapy: a case report. *BMC Urol* 2006;**22**:20.
[27] Graham RT, Herschorn S, Srigley J. Calcified ganglioneuroma of the bladder. *Urol Radiol* 1987;**9**:177-80.
[28] Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Havel G, Busch C. Benign epithelioid schwannoma. *Am J Surg Pathol* 1998;**22**:762-70.
[29] Lott S, Lopez-Beltran A, Maclennan GT, Montironi R, Cheng L. Soft tissue tumors of the urinary bladder. Part I: myofibroblastic proliferations, benign neoplasms, and tumors of uncertain malignant potential. *Hum Pathol* 2007;**38**:807-23.
[30] Kaplan WE, Firlit CF, Berger RM. Genitourinary rhabdomyosarcoma. *J Urol* 1983;**130**:116-9.
[31] Weiss SW, Goldblum JR. Rhabdomyosarcoma. In: *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. St Louis: CV Mosby; 2001. p. 785-835.
[32] Ferrer FA, Isakoff M, Koyle MA. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma: past, present and future. *J Urol* 2006;**176**:1283-91.
[33] Leuschner I, Newton WA, Schmidt D, Sachs N, Asmar L, Hamoudi A, et al. Spindle cell variants of embryonal rhabdomyosarcoma in the paratesticular region. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Am J Surg Pathol* 1993;**17**:221-30.
[34] Newton WA, Gehan EA, Webber BL. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas: pathologic aspects and proposal for a new classification. An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1995;**76**:1073-85.
[35] Moreau A, Renaudin K, Buzelin F. Anatomie pathologique des tumeurs non-épithéliales infiltrantes de vessie. *Prog Urol* 2002;**12**:805-17.
[36] Rosser CJ, Slaton JW, Izawa JI, Levy LB, Dinney CP. Clinical presentation and outcome of high-grade urinary bladder leiomyosarcoma in adults. *Urology* 2003;**61**:1151-5.
[37] Mills SE, Bova GS, Wick MR, Young RH. Leiomyosarcoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;**13**:480-9.
[38] Froehner M, Lossnitzer A, Manseck A. Favorable long-term outcome in adult genitourinary low grade sarcoma. *Urology* 2000;**56**:373-7.
[39] Seethala RR, Gomez JA, Vakar-Lopez F. Primary angiosarcoma of the bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2006;**130**:1543-7.
[40] Engel JD, Kuzel TM, Moceanu MC, Oefelein MG, Schaeffer AJ. Angiosarcoma of the bladder: a review. *Urology* 1998;**52**:778-84.
[41] Torenbeek R, Blomjous CE, Meijer CJ. Chondrosarcoma of the urinary bladder: report of a case with immunohistochemical and ultrastructural findings and review of the literature. *Eur Urol* 1993;**23**:502-5.
[42] Ghalayini IF, Bani-Hani IH, Almasri NM. Osteosarcoma of the urinary bladder occurring simultaneously with prostate and bowel carcinomas: report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001;**125**:793-5.
[43] Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006;**48**:3-12.
[44] Egawa S, Uchida T, Koshiba K, Yagata Y, Iwabuchi L. Malignant fibrous histiocytoma of the bladder with focal rhabdoid tumor differentiation. *J Urol* 1994;**151**:154-6.

[45] Barriol D, Lechevallier E, Ortega JC, Koutani A, Dussol B, Fromont M, et al. Malignant histiocytofibroma of the bladder. A case report. *Prog Urol* 1997;**7**:270-2.
[46] Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* 1978;**41**:2250-66.
[47] Veiga Gonzalez M, Fresno Forcelledo MF, Perez del Rio MJ, Madrigal Rosales B, Vara Gastrodeza A, Herrero Zapatero A. Primary round-cell liposarcoma of the bladder. *Arch Esp Urol* 1998;**51**:925-8.
[48] Ellinger J, Bastian PJ, Hauser S, Biermann K, Muller SC. Primitive neuroectodermal tumor: rare, highly aggressive differential diagnosis in urologic malignancies. *Urology* 2006;**68**:257-62.
[49] Miladi M, Hajri M, Bacha K, Salami S, Ben Hassine L, Ayed M. Extra-adrenal pheochromocytoma: four case report. *Ann Urol (Paris)* 2003;**37**:13-6.
[50] Roberts CP. Pheochromocytoma: recent progress in its management. *Br J Anaesth* 2000;**85**:44-57.
[51] Givler RL. Involvement of the bladder in leukemia and lymphoma. *J Urol* 1971;**105**:667-70.
[52] Kempton CL, Kurtin PJ, Inwards DJ, Wollan P, Bostwick DG. Malignant lymphoma of the bladder: evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the MALT-type is the most common primary bladder lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997;**21**:1324-33.
[53] Guthman DA, Malek RS, Chapman WR, Farrow GM. Primary malignant lymphoma of the bladder. *J Urol* 1990;**144**:1367-9.
[54] Hughes M, Morrison A, Jackson R. Primary bladder lymphoma: management and outcome of 12 patients with a review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2005;**46**:873-7.
[55] Downs TM, Kibel AS, De Wolf WC. Primary lymphoma of the bladder: a unique cystoscopic appearance. *Urology* 1997;**49**:276-8.
[56] López A, Méndez F, Puras-Báez A. Extramedullary plasmacytoma invading the bladder: case report and review of the literature. *Urol Oncol* 2003;**21**:419-23.
[57] Baudet C, Shell M, Bergeron C, Mollard P, Dijoud F, Bailly C, et al. Mélanome vésical chez la fillette de 7 ans. *Prog Urol* 2005;**15**:67-70.
[58] Lee CS, Komenaka IK, Hurst-Wicker KS, Deraffele G, Mitcham J, Kaufman HL. Management of metastatic malignant melanoma of the bladder. *Urology* 2003;**62**:351.
[59] Niederberger CS, Lome LG. Primary malignant melanoma of urinary bladder. *Urology* 1993;**41**:72-4.
[60] Tainio HM, Kylmälät M, Haapasalo HK. Primary malignant melanoma of the urinary bladder associated with widespread metastases. *Scand J Urol Nephrol* 1999;**33**:406-7.
[61] Spiess PE, Tuziak T, Tibbs RF, Bassett R, Tamboli P, Brown GA, et al. Pseudosarcomatous and sarcomatous proliferations of the bladder. *Hum Pathol* 2007;**38**:753-61.
[62] Jones EC, Clement PB, Young RH. Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. A clinico-pathological, imunohistochemical, ultrastructural, and flowcytometric study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;**17**:1193-4.
[63] De la Taille A, Thiounn N, Tissier F, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M. Fibromyxoid tumor of the bladder: report of 3 cases. *Prog Urol* 2002;**12**:321-4.
[64] Jones EC. Urinary bladder: mimics of neoplasia and new pathologic entities. *Urol Clin North Am* 1999;**26**:509-34.
[65] Harik LR, Merino C, Coindre JM, Amin MB, Pedeutour F, Weiss SW. Pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations of the bladder: a clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;**30**:787-94.
[66] Freeman A, Geddes N, Munson P, Joseph J, Ramani P, Sandison A, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK 1) staining and molecular analysis in inflammatory myofibroblastic tumours of the bladder: a preliminary clinico-pathological study of nine cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2004;**17**:765-71.
[67] Minamino K, Adachi Y, Okamura A, Kushida T, Sugi M, Watanabe M, et al. Autopsy case of primary choriocarcinoma of the urinary bladder. *Pathol Int* 2005;**55**:216-22.
[68] Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 2006;**37**:1371-88.
[69] Taylor G, Jordan M, Churchill B, Mancer K. Yolk sac tumor of the bladder. *J Urol* 1993;**129**:591-4.

Pour en savoir plus

Edle JN, Sauter G, Epstein JL, Sesterhenn IA, (Eds.) : : World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004

Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. St Louis: CV Mosby; 2001.

Moreau A, Renaudin K, Buzelin F. Anatomie pathologique des tumeurs non épithéliales infiltrantes de vessie. *Prog Urol* 2002;**12**:805-17.

Tumeurs malignes rares de la vessie. Rapport du Comité de cancérologie. *AFU* 2000;**10**:15-29.

Reisch N, Peczkowska M. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2006;**24**:2331-9.

Dotan ZA, Tal R. Adult genitourinary sarcoma: the 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol* 2006;**176**:2033-8.

D. Klifa (dklifa@hotmail.com).
Service d'urologie, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

J. Verine.
Service d'anatomie pathologique, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

O. Mathieu.
Service de radiologie, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

É. Tariel.
P. Mongiat-Artus.
Service d'urologie, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Klifa D., Verine J., Mathieu O., Tariel É., Mongiat-Artus P. Tumeurs non épithéliales de la vessie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-244-A-20, 2008.



18-244-A-21

Mode d'action et principes d'utilisation des instillations endovésicales

C. Pettenati, Y. Neuzillet

Après résection endoscopique complète, les risques évolutifs des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) sont la récidive et la progression vers un stade infiltrant le muscle vésical. Afin de limiter la survenue de ces risques, des traitements adjuvants intravésicaux ont été développés. La chimiothérapie intravésicale repose actuellement sur l'instillation d'agents intercalants qui provoquent un blocage de la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Leur effet requiert un pH intravésical supérieur à 6. Les instillations intravésicales d'agents intercalants réduisent le risque de récidive des TVNIM de risques faible et intermédiaire mais ne réduisent pas le risque de progression. L'immunothérapie repose sur l'instillation du bacille de Calmette-Guérin (BCG) qui active plusieurs voies de signalisation résultant en une importante réponse immunitaire locale. Les mécanismes d'induction d'une cytotoxicité antitumorale par le BCG ne sont pas complètement déterminés. En cas de TVNIM de risques intermédiaire et élevé, l'immunothérapie avec un traitement d'entretien permet une réduction significativement supérieure des risques de récidive et de progression comparativement au traitement par chimiothérapie intravésicale.

Mots-clés : Cancer ; Vessie ; Chimiothérapie ; Immunothérapie ; BCG

Plan

Introduction

Le cancer de vessie est le cinquième cancer en termes de fréquence aux États-Unis et en Europe, touchant à la fois les hommes et les femmes [1]. Au diagnostic, une tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM), dont le traitement consiste en une résection endoscopique, est retrouvée dans 80 % des cas [2]. Ces tumeurs présentent deux risques principaux : la récidive (60–70 %) et la progression vers la forme infiltrant le muscle (TVIM) (10–30 %) [3, 4]. Eu égard à ces risques de récidive et de progression (Tableau 1) qui peuvent être estimés au moyen de calculateurs, tel celui mis au point par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Tableau 2), un traitement adjuvant est recommandé en cas de TVNIM de risques évolutifs intermédiaire et élevé (Fig. 1) [4, 7]. La TVNIM étant considérée comme une maladie de l'urothélium de l'ensemble de la vessie, et la vessie présentant l'avantage d'être accessible à des traitements par voie urétrale, les traitements adjuvants consistent en des instillations endovésicales de chimiothérapie ou d'immunothérapie.

Historiquement, l'instillation intravésicale de cytotoxique a été la première thérapie développée. Dans les années 1950, les travaux de Maluf ont montré que l'asymétrie structurelle de l'urothélium vésical constitue une barrière limitant l'absorption des molécules instillées dans la vessie [8]. Le poids moléculaire, le caractère lipophile et l'ionisation des drogues instillées déterminent leur capacité de diffusion à travers l'urothélium [9]. La membrane plasmique, bicouche phospholipidique, est plus aisément traversée passivement par les molécules lipophiles et non ionisées. Le transport facilité des molécules à travers les canaux transmembranaires requiert que les molécules aient un faible poids moléculaire (< 200 Da) et ne soient pas ionisées. Ainsi, moins de 5 % de la dose des chimiothérapies de faible poids moléculaire instillée dans la vessie parvient à diffuser à travers la paroi vésicale et à atteindre la circulation systémique [10]. La possibilité d'administrer une chimiothérapie compartimentale au moyen d'instillation intravésicale, plutôt que par voie systémique, a incité l'expérimentation de multiples drogues cytotoxiques. Dès les années 1960, le N,N',N"-triéthylène-thiophosphoramide (thiotépa) a été étudié pour supprimer chimiquement des tumeurs vésicales de 1 à 2 cm de diamètre [11], puis pour prévenir la récidive des TVNIM après résection endoscopique [12]. La mitomycine C à partir de 1969 [13], le triéthylène glycol-diglycéridyl-éther (épodyl) à partir de 1973 [14], la doxorubicine à partir de 1977 [15], les sels de platine à partir de 1982 [16], l'épirubicine à partir de 1984 [17], la valrubicine à partir de 1997 [18], et la gemcitabine à partir de 2002 [19] ont été étudiés en tant que traitement adjuvant à la résection transurétrale des TVNIM. Les mécanismes d'action de ces cytotoxiques ne sont pas similaires, et il est justifié d'en connaître les subtilités pharmacodynamiques pour en optimiser l'usage.

Parallèlement, depuis sa première description en 1976 par Morales et al. [20], l'immunothérapie intravésicale par le bacille de Calmette-Guérin (BCG, la forme vivante atténuée de *Mycobacterium bovis* utilisée pour la vaccination contre la tuberculose)

Volume 9 > n°2 > avril 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)41154-4

Tableau 1.
Définition des groupes à risque évolutif de récidive et progression des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle.

Risque évolutif	Caractéristiques tumorales
Faible	Premier diagnostic et Ta et bas grade ou LMP (grade 1) et unique et diamètre < 3 cm
Intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (grade 1–2) multifocale et/ou récidivante, T1 bas grade (grade 1–2)
Élevé	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade) ou T1 récidivante ou carcinome in situ

LMP : *low malignancy potential*.

Tableau 2.
Table de calcul du score de risque de récidive et de progression selon l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (d'après [5]).

Critères	Récidive	Progression
Nombre de tumeurs		
– unique	0	0
– 2 à 7	3	3
– ≥ 8	6	3
Taille tumorale		
– < 3 cm	0	0
– ≥ 3 cm	3	3
Fréquence des récidives		
– tumeur initiale	0	0
– ≤ 1 récidive/an	2	2
– > 1 récidive/an	4	2
Stade T		
– Ta	0	0
– T1	1	4
Carcinome in situ		
– non	0	0
– oui	1	6
Grade		
– G1	0	0
– G2	1	0
– G3	2	5

est devenue le traitement adjuvant de référence des TVNIM à haut risque de progression (T1, carcinome de haut grade, carcinome in situ [CIS], tumeurs Ta multiples, récidivantes et de plus de 3 cm) [7]. Le traitement consiste en six instillations hebdomadaires administrées quatre à six semaines après la résection tumorale endoscopique. Le taux de réponse complète est de 55 à 65 % pour les tumeurs papillaires, et de 70 à 75 % pour les CIS, soulignant le fait que 30 à 45 % des patients ne répondent pas au traitement [21, 22]. De plus, l'immunothérapie par BCG peut occasionner plusieurs effets secondaires, qui, bien qu'essentiellement mineurs, peuvent imposer un arrêt prématuré du traitement pour intolérance (20 %) [23, 24]. En cas d'échec de la BCG thérapie, ou d'impossibilité de poursuivre le traitement, l'alternative recommandée par les instances européennes et françaises est la cystectomie radicale [4, 7]. Il est ainsi primordial de comprendre les mécanismes d'action de l'immunothérapie par BCG, d'abord pour en améliorer l'efficacité, mais aussi pour en réduire son taux d'intolérance et anticiper les cas d'échec.

■ Mécanismes d'action des traitements adjuvants intravésicaux

Chimiothérapie intravésicale

Les drogues de chimiothérapie affectent les mécanismes de synthèse, de réparation, ou le fonctionnement de l'acide désoxyribonucléique (ADN), ce qui aboutit à l'induction d'une mort cellulaire. Cinq catégories de mécanisme d'action peuvent être distinguées (Fig. 2) :

Agents alkylants

Les agents alkylants ajoutent un groupement alkyle (C_nH_{2n+1}) aux guanines de l'ADN, ce qui lie entre eux ces nucléotides, empêchant les deux brins d'ADN de se séparer et bloquant ainsi la réplication génétique. Les agents alkylants ont un effet sur les cellules, quelle que soit la phase du cycle cellulaire. Historiquement, il s'agit des premières drogues chimiothérapeutiques découvertes au décours de la Seconde Guerre mondiale suite à l'explosion accidentelle d'une cargaison de gaz moutarde [25]. Outre les moutardes azotées (méchloréthamine, chlorambucil, ifosfamide, cyclophosphamide, mephalan), les agents alkylants incluent les nitrosurées (carmustine, sterptozine), les sulfonates d'alkyle (busulfan), les triazines (dacarbazine, témozolomide), les éthylénimines (thiotépa, hexaméthylmélamine) et les sels de platine. Le thiotépa ($C_6H_{12}N_3PS$, poids moléculaire de 189 Da) et le cisplatine ($PtCl_2H_6N_2$, poids moléculaire de 300 Da) ont été évalués en clinique pour les instillations endovésicales [26]. Le faible poids moléculaire du thiotépa (< 200 Da) permet un passage transmembranaire, son accumulation intracellulaire par des protéines de transport [27] et une absorption systémique responsable d'effets toxiques hématologiques [28]. L'ionisation du thiotépa et du cisplatine n'est pas modifiée au pH physiologique des urines [9]. En revanche, la stabilité du thiotépa et du cisplatine dans les urines est affectée par la température et le pH. Ainsi, la préparation des drogues à température ambiante (22 °C) améliore leur stabilité comparativement à une température de 37 °C, et le pH acide accélère la dégradation de ces molécules [29]. Cependant, la stabilité du cisplatine est également affectée par la présence de bicarbonate de sodium. L'alcalinisation des urines par l'apport de bicarbonate est donc délétère sur l'effet anticancéreux du cisplatine [30]. En clinique, l'étude de phase III du Medical Research Council comparant la survie sans récidive de 417 patients répartis en trois bras (1 : instillation postopératoire immédiate de thiotépa ; 2 : instillation postopératoire immédiate de thiotépa, puis trois instillations mensuelles pendant un an ; 3 : absence d'instillation) n'a montré aucune différence liée au traitement [28]. Une étude prospective randomisée de l'EORTC a comparé la survie sans récidive de 356 patients traités par thiotépa, doxorubicine ou cisplatine (une instillation hebdomadaire le premier mois, puis une instillation mensuelle pendant 11 mois) [31]. L'étude n'a pas montré de différence d'efficacité liée au traitement. En revanche, la toxicité du cisplatine était contraignante, avec des réactions anaphylactiques plus fréquentes qu'avec les autres traitements. Au total, le rapport efficacité/toxicité du thiotépa et du cisplatine a été en défaveur de leur utilisation en pratique clinique.

Agents intercalants

Les agents intercalants s'incorporent dans l'ADN pour se loger dans l'espace compris entre deux paires de base, préférentiellement au niveau des bases guanine-cytosine. L'intercalation induit un changement de la structure locale du bras d'ADN, bloquant sa réplication. Cette liaison est réversible mais peut être stabilisée par une liaison secondaire entre la molécule intercalante et un sucre ou un groupement phosphate de l'ADN. Ainsi, les agents intercalants ont un effet sur les cellules quelle que soit la phase du cycle cellulaire à laquelle elles sont. Issue de bactéries du groupe des *Streptomyces*, la mitomycine C ($C_{15}H_{18}N_4O_5$, poids moléculaire de 329 Da), la doxorubicine, l'épirubicine (toutes deux de formule chimique $C_{27}H_{29}NO_{11}$, et d'un poids moléculaire de 580 Da) et la valrubicine ($C_{34}H_{36}F_3NO_{13}$, poids moléculaire de 670 Da) ont toutes ce même mécanisme d'action. Pour pouvoir s'intercaler dans l'ADN, ces molécules doivent avoir une structure tridimensionnelle plane. Or, ces molécules polycycliques aromatiques ne sont planes que lorsque le pH est compris entre 6 et 8 [32]. Le mécanisme d'action des agents intercalants requiert donc des conditions de pH strictes, raison pour laquelle les patients traités par instillations doivent augmenter leurs apports en bicarbonate de manière à alcaliniser leurs urines [33]. Du fait de leur origine commune, les structures moléculaires de ces drogues ont des

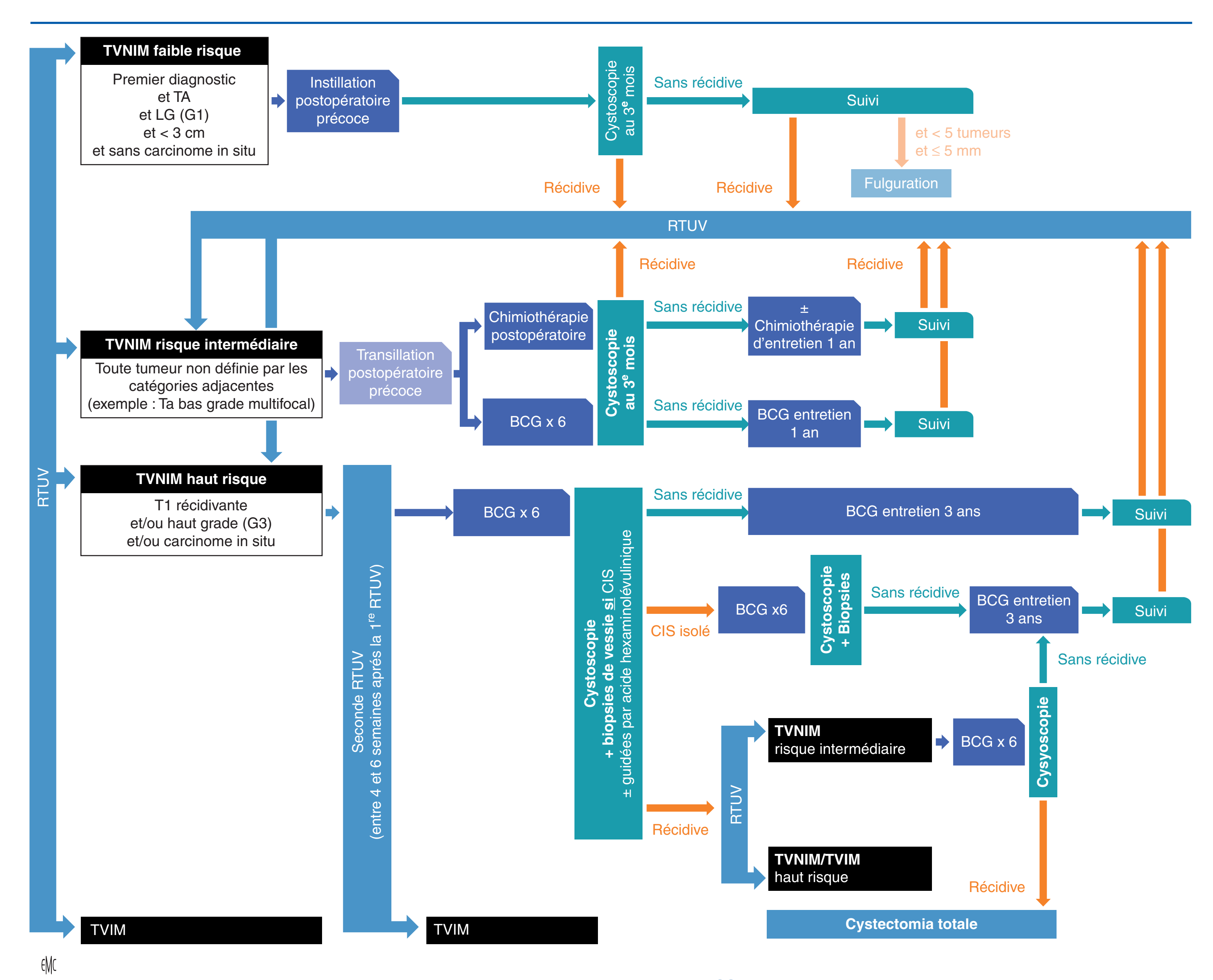


Figure 1. Prise en charge des tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) (d'après [6]) (reproduit avec l'aimable autorisation de Springer Science). RTUV : résection transurétrale de la vessie ; TVIM : tumeurs infiltrant le muscle vésical ; CIS : carcinome in situ ; BCG : bacille de Calmette-Guérin ; LG : *low grade*.

similitudes. Les différences de poids moléculaire n'ont pas été corrélées à une capacité de diffusion différente de ces drogues [9]. En revanche, la valrubicine possède un caractère lipophile spécifique, lié aux modifications apportées à la doxorubicine lors de sa synthèse pharmaceutique et augmentant son taux de passage intracellulaire [34]. La valrubicine a été évaluée dans un nombre limité d'études de phases II et III qui ont montré une bonne tolérance (aucune toxicité de grades III–IV) et une efficacité chez 90 patients ayant un carcinome in situ réfractaire au BCG (à 30 mois, 8 % de réponse complète, 16 % de récidive de stade Ta, 74 % de récidive de stade T1 et 2 % de récidive de stade T ≥ 2) [35–37]. Consécutivement, la valrubicine a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis pour le traitement du carcinome in situ réfractaire au BCG lorsque la cystectomie n'est pas envisageable en raison de sa morbidité [38].

Inhibiteurs de topoisomérases

Les inhibiteurs de topoisomérases bloquent ces enzymes qui maintiennent la topologie tridimensionnelle de l'ADN. Les topoisomérases permettent notamment d'ajouter et d'enlever des supertours dans les molécules d'ADN. Elles jouent ainsi un rôle essentiel lors de la réplication, de la transcription et de la séparation des chromosomes. Les inhibiteurs de topoisomérases (de type I ou II) ont un effet sur les cellules uniquement lors de la phase S du cycle cellulaire (phase de réplication de l'ADN). L'irinotécan et le topotécan inhibent la topoisomérase de type I. L'étoposide, le téniposide et la mitoxantrone inhibent la topoisomérase de type II. Seule la mitoxantrone a été évaluée par deux études de phase III pour les instillations endovésicales adjuvantes à la résection transurétrale de la tumeur de vessie (RTUV) [39, 40]. Ces études ont montré une efficacité et une tolérance comparables à celles de la doxorubicine et inférieures à celle de l'interféron alpha (IFN-α). Il est important de noter qu'outre leur propriété d'intercalation, la doxorubicine, l'épirubicine et la valrubicine inhibent la topoisomérase de type II. En revanche, cette propriété n'a pas été rapportée pour la mitomycine C [41].

Antimétabolites

Les antimétabolites prennent la place des purines ou des pyrimidines bloquant leur incorporation dans l'ADN lors de la phase S du cycle cellulaire, arrêtant ainsi le développement et la division cellulaire. Ils n'ont donc un effet sur les cellules que lors de la phase S du cycle (phase de réplication de l'ADN). Le 5-fluorouracile, la 6-mercaptopurine, la capécitabine, la floxuridine, la fludarabine, l'hydroxyurée, le méthotrexate, le pémétrexed et la gemcitabine sont des antimétabolites. La gemcitabine ($C_9H_{11}F_2N_3O_4$, poids moléculaire de 299 Da) est un analogue pyrimidique qui bloque la thymidylate synthase et donc l'incorporation de la thymine.

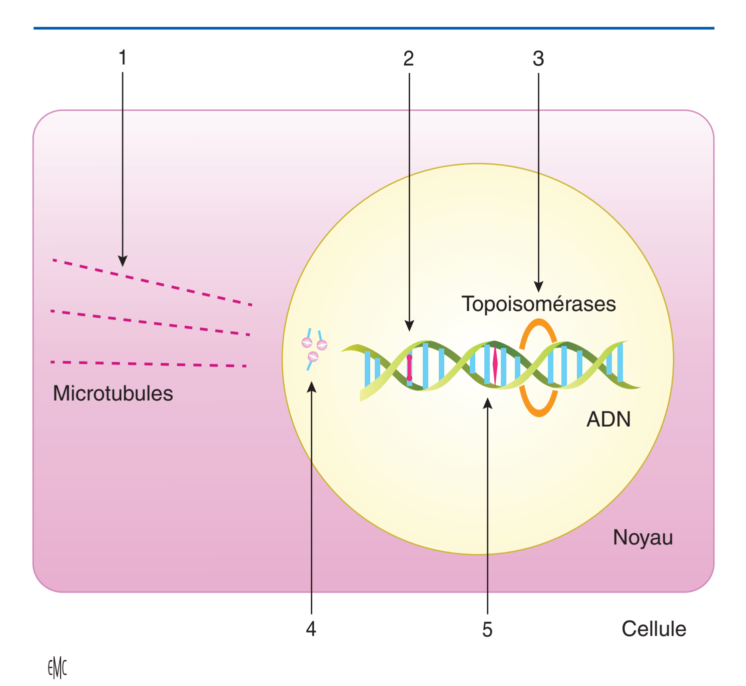


Figure 2. Représentation schématique des mécanismes d'actions moléculaires des drogues de chimiothérapies intravésicales. 1. Poisons du fuseau ; 2. agents alkylants ; 3. inhibiteurs de topoisomérases ; 4. antimétabolites ; 5. agents intercalants.

La gemcitabine a également une propriété de blocage irréversible de la ribonucléotide réductase, enzyme qui transforme les cytosines en leurs dérivés désoxydés, processus essentiel à la biosynthèse de l'ADN et à sa réparation [42]. Une étude prospective randomisée sur 80 patients a montré que la gemcitabine a une efficacité équivalente à l'immunothérapie par BCG dans les TVNIM de risque intermédiaire [43]. En revanche, chez 64 patients ayant une TVNIM de haut risque, son efficacité a été inférieure à celle du BCG [44]. Le 5-fluorouracile ($C_4H_3FN_2O_2$, poids moléculaire de 130 Da) est le seul autre antimétabolite à avoir été évalué individuellement pour le traitement intravésical des TVNIM mais uniquement dans le cadre d'études de phase I [45, 46]. Le méthotrexate, utilisé dans la polychimiothérapie intraveineuse MVAC, en association avec la vinblastine (inhibiteur du fuseau mitotique, cf. infra), la doxorubicine (agent intercalant) et le cisplatine (alkylant), pour le traitement des tumeurs de vessie infiltrant le muscle et métastatiques, n'a notablement pas été expérimenté en tant que traitement intravésical.

Poisons du fuseau

Les poisons du fuseau bloquent la division cellulaire en empêchant la synthèse des microtubules. Ils n'ont donc un effet sur les cellules que lors de la phase M du cycle cellulaire (phase de mitose). La vinblastine ($C_{46}H_{58}N_4O_9$, poids moléculaire de 814 Da), la vinorelbine ($C_{45}H_{54}N_4O_8$, poids moléculaire de 670 Da) et le paclitaxel ($C_{47}H_{51}NO_{14}$, poids moléculaire de 854 Da) appartiennent à ce groupe. Ils fixent la tubuline composant les microtubules et inhibent leur polymérisation et leur dépolymérisation. La vinblastine, utilisée dans la polychimiothérapie intraveineuse MVAC, n'a pas été expérimentée en tant que traitement intravésical. La vinorelbine n'a pas été évaluée au-delà de modèles précliniques [47]. Les excipients du paclitaxel, sous sa forme commerciale destinée au traitement intraveineux, posent un problème de toxicité lorsqu'il est utilisé pour des instillations endovésicales [48]. En modifiant la galénique, des études de phases I et II menées chez des patients ayant une TVNIM réfractaire au BCG ont montré des résultats encourageants avec une toxicité faible (aucune toxicité de grades II–IV et 44–56 % d'effets indésirables de grade I) et une réponse complète chez 37–56 % des patients [49–51].

L'association de plusieurs drogues a fait l'objet de peu d'études de phases I et II. Une étude prospective randomisée sur 25 patients a étudié l'intérêt de la cytarabine en association à la mitomycine C et a montré une survie sans récidive comparable dans les deux bras [52]. L'instillation séquentielle de mitomycine C, de doxorubicine et de cisplatine a été comparée à la doxorubicine instillée seule et à l'immunothérapie par BCG avec traitement d'entretien chez 290 patients [53]. Le taux de récidive à 36 mois était comparable chez les patients recevant l'association de chimiothérapie (36,2 %) et ceux recevant le traitement par BCG (33,9 %), et supérieur à celui des patients traités par la doxorubicine seule (55,4 %). La tolérance de l'association de chimiothérapie était meilleure que celle du BCG avec une interruption du traitement avant le 36e mois chez 16,8 % versus 22,5 % respectivement. Les auteurs ont évoqué l'hypothèse d'une réduction de l'induction de résistance à la chimiothérapie lors de l'usage séquentiel de plusieurs drogues. La démonstration de ces phénomènes de résistance ne repose que sur des données in vitro et n'est actuellement pas prise en compte dans la prise en charge clinique des TVNIM [54].

Immunothérapie par bacille de Calmette-Guérin

Malgré plus de 40 ans d'expérience et de nombreuses études, beaucoup d'interrogations subsistent quant aux mécanismes d'action de l'immunothérapie par BCG.

Il est admis que les instillations intravésicales répétées de BCG induisent une réaction inflammatoire locale. Cette réponse inflammatoire découlerait de l'ensemble des étapes suivantes (Fig. 3) :

Première étape : attachement du bacille de Calmette-Guérin à l'urothélium

Des études in vitro et in vivo sur animal suggèrent que le BCG se lie à l'urothélium grâce à l'interaction de molécules exprimées sur la paroi bactérienne avec la fibronectine retrouvée dans l'urothélium. Deux mécanismes ont été décrits par Bevers et al. [56] : 1) une interaction physicochimique en présence d'une lésion de la couche de glycosaminoglycanes de la barrière urothéliale, permettant au BCG un contact plus étroit avec la paroi vésicale ; 2) un attachement récepteur-ligand spécifique médié par la fibronectine. L'antigène 85 et la protéine FAP (*fibronectin attachment protein*) ont été décrits comme des molécules essentielles pour permettre au BCG de se fixer à l'urothélium [57–61]. La fibronectine étant retrouvée au niveau de la membrane basale et de la sous-muqueuse vésicale, il a été suggéré que la fixation du BCG médiée par la fibronectine prendrait principalement effet au niveau d'un urothélium lésé, par exemple sur des zones électrocoagulées [62, 63]. L'attachement du BCG à l'urothélium serait la première étape nécessaire à la réponse antitumorale BCG induite. En effet, bloquer l'adhésion du BCG dans des études expérimentales résulte en l'absence d'efficacité thérapeutique [60, 62, 64]. Cependant, l'ensemble de ces données découle d'études in vitro et in vivo sur modèle orthotopique murin de cancer de vessie, et les mécanismes d'adhésion du BCG restent encore incompris chez l'homme.

Deuxième étape : internalisation cellulaire du bacille de Calmette-Guérin

Dans les poumons, les premières cellules hôtes rencontrées par les mycobactéries sont les macrophages [65, 66]. Les mycobactéries sont ainsi internalisées et transportées dans les phagosomes [66]. Dans un premier temps, les phagosomes ne peuvent pas fusionner avec les lysosomes, permettant aux mycobactéries de persister dans un milieu non acidifié. Les composants mycobactériens sont ensuite exportés du phagosome immature vers le cytosol afin d'être présentés à la surface cellulaire [67]. La maturation du phagosome est enclenchée lorsque les macrophages sont activés et permet la réduction de la viabilité bactérienne. Dans la vessie, l'ensemble de ces étapes est moins clair. Les macrophages étant reclus dans la couche urothéliale intermédiaire, il est probable que le BCG rencontre en premier lieu les cellules urothéliales.

La fonction de phagocytose est largement décrite pour les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Il n'en est pas de même pour les cellules urothéliales qui sont des cellules épithéliales. L'internalisation du BCG par les cellules urothéliales est donc controversée, et la voie par laquelle le BCG pénètre dans les

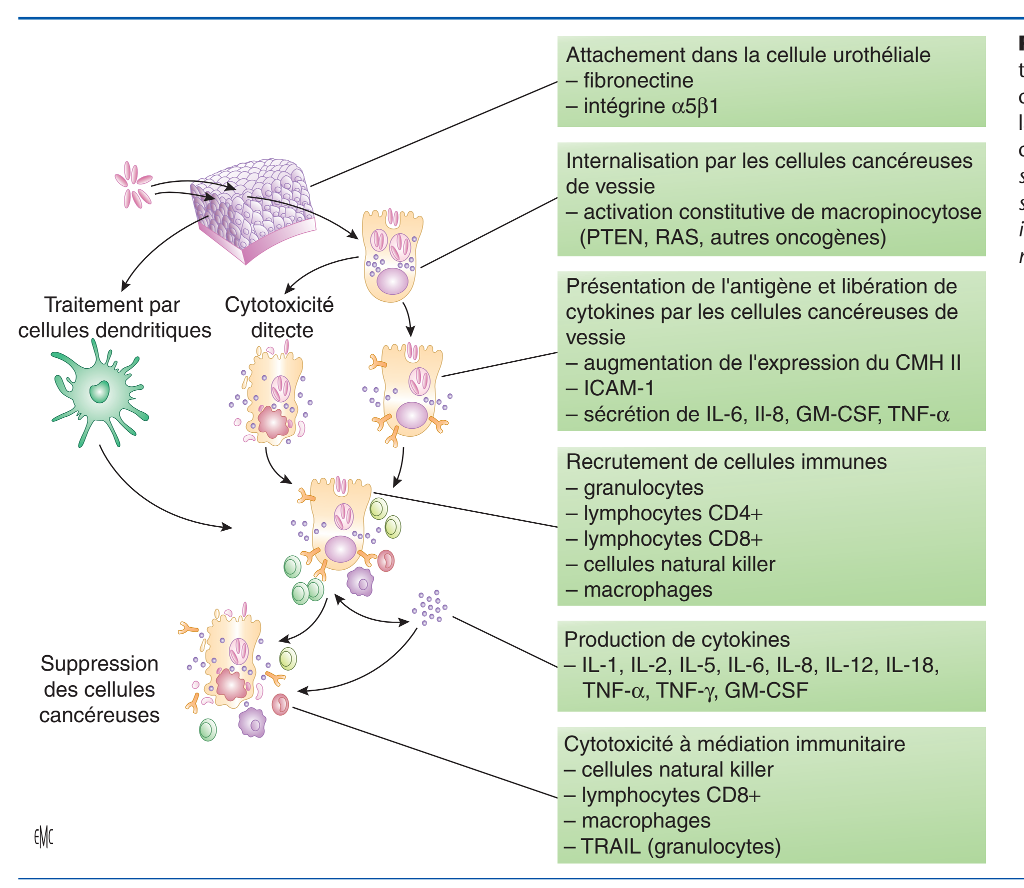


Figure 3. Étapes de la réponse inflammatoire induite par le BCG (d'après [55]) (reproduit avec l'aimable autorisation de Macmillan Publishers Ltd.). CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité de type II ; TNF : *tumor necrosis factor* ; GM-CSF : *granulocyte-monocyte colony stimulating factor* ; TRAIL : *TNF-related apoptosis-inducing ligand* ; ICAM-1 : *intercellular adhesion molecule-1*.

cellules tumorales reste imprécise. Des mécanismes ont été décrits, comme la macropinocytose [68] ou la fonction récepteur de l'intégrine α5β1 permettant l'attachement du BCG, puis son internalisation dans la cellule tumorale [69]. Dans une étude de Redelman-Sidi et al., plusieurs lignées cellulaires tumorales urothéliales différaient dans leur susceptibilité à l'infection au BCG par variation de l'activité de macropinocytose liée à des mutations des voies PTEN-PI3K, RAS, ou Cdc42-Rac1-Pak1 [68]. Certains auteurs ont également suggéré que les cellules urothéliales normales n'ont pas la capacité d'internaliser le BCG [63, 70], alors que les cellules tumorales [71, 72], en particulier de haut grade [71, 73], le peuvent. En accord avec cette hypothèse, des études ont décrit l'internalisation du BCG dans les cellules tumorales urothéliales par phagocytose, suivie de sa dégradation dans des phagolysosomes [63]. Cependant, principalement fondées sur des études in vitro et in vivo sur modèle animal, ces données doivent encore être explorées chez l'homme. En effet, l'immunothérapie par BCG est administrée après résection tumorale endoscopique. On considère donc que la résection a été complète avant traitement, ou que le patient présente un résiduel tumoral non significatif. Ainsi, supposer un rôle in vivo des cellules urothéliales tumorales humaines dans la réponse au BCG suggère la présence de cellules tumorales résiduelles lors des instillations.

Troisième étape : induction d'une réponse immune et d'une activité cytotoxique antitumorale

Une réponse immune à la fois locale et systémique est induite. Suite aux instillations intravésicales de BCG, les cellules urothéliales et les CPA sont activées et produisent des cytokines et chimiokines qui attirent les granulocytes et les cellules mononucléaires vers la paroi vésicale. Cette réaction est caractérisée par le typique granulome épithélioïde et gigantocellulaire que l'on retrouve à l'examen histologique, et qui inclus des macrophages, des cellules dendritiques, des lymphocytes, des neutrophiles et des fibroblastes [66, 74–76]. Ainsi, plusieurs cellules sont impliquées dans la réponse immune locale et retrouvées dans la paroi vésicale et les urines au décours des instillations endovésicales de BCG : granulocytes (neutrophiles en majorité) [77, 78], monocytes, macrophages [79], lymphocytes T [80], lymphocytes B [81], et cellules *natural killer* (NK) [82, 83]. Certaines ont un rôle régulateur, par production de cytokines, d'autres ont un rôle effecteur par leur activité antitumorale.

Concernant les cellules urothéliales, des études in vitro utilisant des cellules humaines de carcinome transitionnel ont révélé la stimulation de leur production en cytokines en réponse au BCG, notamment en interleukine (IL)-6, IL-8, *granulocyte-monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF) et *tumor necrosis factor* (TNF)-α [73, 84, 85]. De plus, le BCG induirait l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II) à la surface des cellules urothéliales, leur conférant un rôle potentiel de CPA [63, 72, 86–88].

Suite à son internalisation dans les CPA et les cellules urothéliales, le BCG induit une cascade de cytokines et de chimiokines ainsi qu'un recrutement de cellules immunes. Le rôle des récepteurs *pattern recognition receptors* (PRR) a ici toute son importance. Les toll-like récepteurs (TLR), situés à la surface cellulaire et dans les endosomes, contrôlent le milieu extracellulaire et les composants intra-endosomaux [89–91]. Ils reconnaissent les *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) exposés par les bactéries, et induisent une cascade signalétique aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires via notamment le facteur de transcription NFκB [92]. L'implication des TLRs 2, 4 et 9 dans la réponse au BCG a été rapportée par plusieurs auteurs [93–97]. Le BCG étant internalisé, les PRR cytoplasmiques sont également à considérer : le rôle des *nucleotide-binding and oligomerization domain* (NOD)-like récepteurs (NLR) en réponse aux mycobactéries, dont le BCG, a été reporté dans des études in vitro et in vivo sur animal [91, 98, 99].

Les premières cellules infiltrant la paroi vésicale sont les neutrophiles (75 %) et les monocytes [81, 100]. Par production de facteurs chimiotactiques, les neutrophiles régulent la migration vers la paroi vésicale de cellules effectrices, comme les monocytes et les lymphocytes T CD4⁺. En effet, dans un modèle murin in vivo de cancer de vessie, la déplétion en neutrophiles abolissait l'infiltration vésicale en monocytes et lymphocytes T CD4⁺, annulait l'effet thérapeutique du BCG, et réduisait la survie des souris traitées au même niveau que celle des souris non traitées [77]. Enfin, les neutrophiles ont également un rôle antitumoral direct : ils ont une activité phagocytaire, génèrent des radicaux libres (ou dérivés

réactifs de l'oxygène) et libèrent des enzymes lytiques au potentiel antimicrobien ainsi que des facteurs pro-apoptotiques tel le *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) [94, 101–103].

En parallèle du recrutement cellulaire induit par les cytokines et les chimiokines, les antigènes du BCG sont présentés à la surface des CPA et des cellules urothéliales via les molécules du CMH II [74, 86, 87]. Les lymphocytes T CD4+ sont activés via leur récepteur TCR (*T-cell receptor*) et induisent une réponse immune initiale de type T helper 1 (T_h1) [104]. L'équilibre entre réponses T_h1 et T_h2 est important. En effet, la réponse T_h1, caractérisée par la production urinaire d'IL-2, IL-12, interféron (IFN)-γ, TNF-α et TNF-β, a été associée à l'effet antitumoral de l'immunothérapie par BCG, alors que la réponse T_h2, caractérisée par la production d'IL-4, IL-5, IL-6 et IL-10 [105] a été associée à l'échec thérapeutique [106–109]. Les cytokines urinaires sont détectables dans les premières 24 heures suivant une instillation de BCG, avec un taux maximal entre 2 et 8 heures [74, 85]. Au total, plusieurs études ont rapporté la production urinaire significative d'IL-1, IL-8, IL-15, IL-18, IP-10 (*interferon-inducible protein-10*), GM-CSF, MIP-1α (*macrophage-inflammatory-protein-1α*) et de *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) dans les suites des instillations [85, 106, 110, 111].

Alors que la réponse immune locale est engagée, la réponse cytotoxique prend place. Les principales cellules cytotoxiques retrouvées dans la vessie après immunothérapie sont les neutrophiles [40, 49], les lymphocytes T CD8+ [61, 62], les cellules NK [40, 63], les cellules BAK [70, 112, 113] (*BCG-activated killer*, décrites comme un sous-groupe de cellules NK), les cellules *lymphokines-activated killer* (LAK) [41, 66], et les macrophages [79]. Les neutrophiles sont les premières cellules effectrices aux fonctions cytotoxiques à infiltrer la vessie. Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), dont l'activité est facilitée par un environnement riche en cytokines de type T_h1, leur font suite et reconnaissent les cellules tumorales via les molécules du CMH I leur présentant des antigènes. Une grande inconnue persiste concernant la nature de ces antigènes. En effet, la réponse cytotoxique faisant suite à des instillations de BCG, ceci suppose une réponse spécifique anti-BCG. Le mécanisme permettant la réponse cytotoxique spécifique antitumorale est donc encore incompris. Plusieurs hypothèses ont été avancées comme celle d'un mimétisme antigénique entre les composants mycobactériens et tumoraux. Le rôle des lymphocytes T, tant CD4+ que CD8+, est crucial dans la réponse au BCG et a d'abord été suggéré dans des études in vivo. En effet, aucune réponse antitumorale n'a été observée chez des souris athymiques porteuses de cancer de vessie et traitées par instillations intravésicales de BCG [114]. De plus, la déplétion en lymphocytes T CD4+ et CD8+ abolit l'activité antitumorale induite par le BCG [80]. Enfin, les instillations de BCG activent les lymphocytes T producteurs d'IFN-γ, résultant en une infiltration vésicale significative de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dont l'importance et la rapidité d'installation améliorent la réponse antitumorale et la survie des souris atteintes de cancer vésical [115]. L'activité cytotoxique des cellules NK, appartenant au système immunitaire inné, est en revanche indépendante de la présentation antigénique. La délétion des cellules NK chez des souris porteuses de cancer de vessie et traitées par BCG induit une réduction de l'efficacité du traitement, caractérisée par une croissance tumorale accrue et une survie inférieure à celle des souris non déficientes [82]. Enfin, les rôles cytotoxiques directs de certaines cytokines, comme l'IFN-γ, le TNF-α, l'IP-10 ou le TRAIL [101–103], et de l'oxyde d'azote [116] ont été décrits. Le TRAIL, libéré par les neutrophiles [117, 118] mais également exprimé par les lymphocytes T, les cellules NK et les macrophages, appartient à la famille des TNF [119–121]. Il induit sélectivement l'apoptose des cellules tumorales [122, 123] en se liant aux récepteurs de mort cellulaire et pourrait expliquer partiellement la spécificité antitumorale de la réponse vésicale immune induite par le BCG [101, 119, 124].

Associée à la réponse immune locale, une réponse immune systémique est induite. Celle-ci est objectivée par l'augmentation du taux sanguin de lymphocytes et de la réponse humorale spécifique, ainsi que des taux sériques de cytokines et chimiokines, tels IFN-γ, IL-1, IL-2, IL-8, TNF-α, MCP-1 ou CCL5 [74, 125]. Autre élément en faveur d'une réponse systémique, le test d'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) devient fréquemment positif au décours d'une BCG thérapie [73, 126–128].

En conséquence de la réponse immunitaire aux instillations de BCG, des effets secondaires locaux et systémiques, modérés à sévères, peuvent être observés en cours de traitement. Certains auteurs ont suggéré une corrélation entre l'apparition et l'importance de ces symptômes avec l'efficacité thérapeutique antitumorale [75, 76], mais le sujet reste controversé. Dans l'étude 30962 parue en 2014, l'EORTC a comparé différents protocoles de traitement d'entretien (un tiers de dose versus pleine dose, un an versus trois ans) et a analysé l'efficacité thérapeutique et les effets secondaires [129] : 62 % des patients randomisés pour recevoir un traitement d'entretien d'un an ont pu achever le traitement, versus 36,4 % des patients randomisés dans le groupe trois ans. Dans 8 % des cas, le traitement a été interrompu en raison d'effets secondaires (locaux dans 63 % et systémiques dans 30,6 % des cas). Les effets secondaires étaient principalement observés lors de la première année de traitement et étaient comparables dans tous les groupes de patients, suggérant que leur survenue dépend essentiellement de l'hôte et non du nombre, de la durée ou de la dose des instillations de BCG. Les effets secondaires locaux sont fréquents et reflètent la réponse inflammatoire intravésicale (cystite, hématurie macroscopique, syndrome irritatif) [130]. Ils apparaissent le plus souvent dans les premières 48 heures suivant une instillation de BCG. La réponse immune systémique peut être très hétérogène d'un patient à l'autre. Fièvre modérée, syndrome pseudogrippal et asthénie sont les plus fréquents [131]. Beaucoup plus rarement (< 1 %) [132], des effets secondaires systémiques sévères peuvent être observés et ont fait l'objet de cas cliniques. Leurs mécanismes de survenue restent incertains et pourraient être expliqués par une dissémination hématogène du BCG, facilitée par des lésions de la barrière urothéliale, une immunodéficience de l'hôte ou une réponse d'hypersensibilité de type IV (dite retardée) [133–136]. Ils peuvent survenir à tout moment lors du traitement d'induction ou d'entretien, et parfois dans des délais d'apparition de plusieurs années après la fin du traitement [136]. La complication la plus grave est la septicémie, communément appelée « BCGite ». Elle peut se manifester sous différents aspects : sepsis, pneumonie, polyarthrite, rash, méningite, hépatite, anévrisme mycotique [132, 135, 137], etc. La gravité de certains effets secondaires impose un traitement associant antituberculeux et corticoïdes et l'arrêt définitif de l'immunothérapie par BCG [138].

Rôle de la répétition des instillations de bacille de Calmette-Guérin

La répétition des instillations est nécessaire pour permettre une réponse immune vésicale robuste et un effet antitumoral [81]. Les taux de cytokines inflammatoires et de cellules immunes retrouvées dans les urines sont significativement augmentés après la troisième instillation de BCG [85]. Décrit comme un mécanisme de *prime and boost* de la réponse immune innée par Bisiaux et al. [85], la répétition des instillations permettrait de mimer la capacité de mémoire du système immun acquis : la première instillation serait le déclencheur (*prime*) de la réponse immune, et les instillations suivantes décupleraient (*boost*) son amplitude.

Impact d'une exposition antérieure au *Mycobacterium tuberculosis* ou au vaccin bacille de Calmette-Guérin

Afin d'améliorer l'efficacité et la tolérance des instillations de BCG, plusieurs auteurs ont étudié l'impact d'une exposition au BCG antérieure au début du traitement. Dans les années 1990, aucun effet sur le taux de récidive n'a été mis en évidence lorsque des inoculations intradermiques de BCG étaient administrées en cours de traitement d'induction ou d'entretien [139–141]. Cependant, la fièvre, associée à un taux de récidive plus faible, était plus fréquemment observée chez les patients ayant une IDR positive avant l'immunothérapie que chez les patients avec IDR négative [141]. Dans l'étude de Biot et al., utilisant un modèle orthotopique murin de cancer de vessie, la vaccination de souris par le BCG avant le début des instillations induisait, par rapport aux souris non vaccinées, une réponse inflammatoire vésicale plus importante dès la première instillation, et une accélération

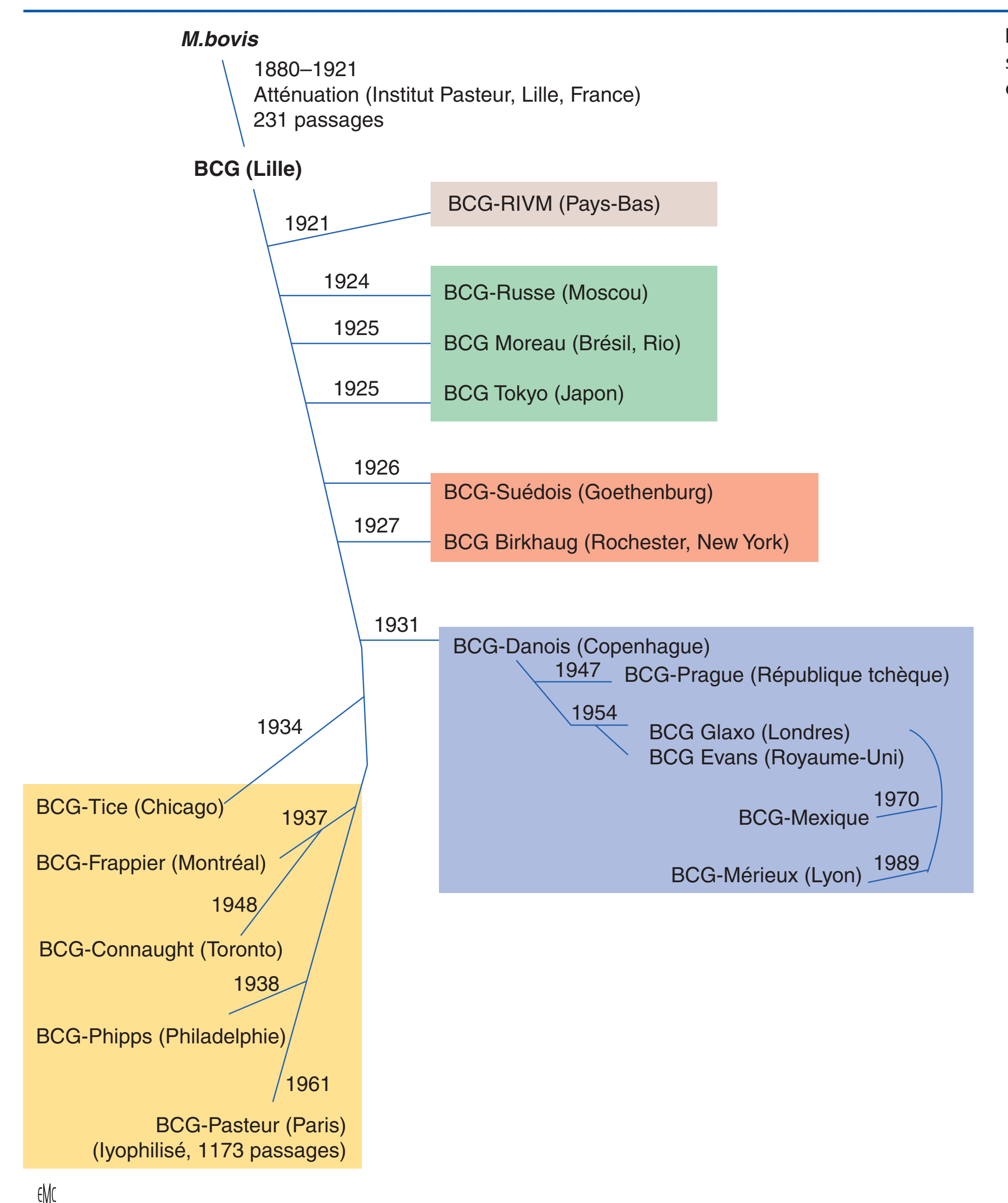


Figure 4. Phylogénie des souches de BCG (et sites de fabrication). Les années indiquent les dates d'obtention des souches.

de l'infiltration vésicale en lymphocytes T [115]. Les auteurs ont également observé que le taux de survie sans récidive à cinq ans était significativement plus élevé chez les patients aux antécédents d'exposition au BCG (par vaccination dans l'enfance) ou au *M. tuberculosis* (par infection pulmonaire ou systémique) par rapport aux patients ayant une IDR négative (80 % versus 45 % respectivement). L'ensemble de ces résultats suggère qu'une vaccination par le BCG réalisée avant l'immunothérapie pourrait améliorer la réponse thérapeutique des patients traités pour TVNIM. Mais en l'absence d'essais randomisés, l'intérêt et les modalités d'un tel protocole restent à évaluer [142].

Efficacité et tolérance : différences selon les souches de bacille de Calmette-Guérin

La réponse antitumorale et la tolérance de l'immunothérapie par le BCG sont donc dépendantes de l'hôte avec son système immunitaire, mais aussi des cellules urothéliales tumorales. Cependant, un troisième grand acteur est à prendre en compte : le BCG en lui-même. Depuis la distribution mondiale de la souche initiale Pasteur en 1924, plusieurs souches filles ont été développées par mise en culture dans des milieux différents et multiplication des passages [143]. Ayant été soumises à des pressions de sélection diverses, les souches actuellement commercialisées (Fig. 4) sont donc génétiquement différentes [144, 145], se traduisant par de potentielles différences phénotypiques et donc immunogéniques [146–150]. Par ailleurs, le conditionnement officinal et le nombre d'unités formant colonies (UFC) par préparation varient également. De ce constat émerge l'hypothèse d'une action antitumorale variant selon la souche utilisée. Cependant, chaque pays n'ayant eu à sa disposition qu'une ou deux souches, rares sont les données comparatives de doses optimales, d'efficacité antitumorale et de tolérance. Ce n'est que dans les années 1990, suite au retrait du marché de la souche Pasteur en Suisse, puis en 2012 face à la rupture de stock mondiale de la souche Connaught (Immuncyst®), que les scientifiques et cliniciens ont eu accès à des souches nouvelles pour leur pratique. Des études sont donc parues afin de répondre à la question imposée : quelles sont les souches les plus efficaces et mieux tolérées ?

Dans une étude in vitro, comparant la réponse de plusieurs lignées urothéliales tumorales humaines après exposition à différentes souches de BCG (Russian, Japan, Moreau, Danish, Glaxo, Tice, Connaught et Phipps), Secanella-Fandos et al. ont rapporté une supériorité des souches Connaught et Russian en termes de production cellulaire en cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et Il-8) et d'inhibition de croissance tumorale. Ces effets variaient selon la lignée tumorale exposée. Les auteurs ont également mis en évidence des différences de composition pariétale des souches de BCG (glycoprotéines et lipides) [151]. Ces composants étant les premiers éléments exposés aux récepteurs immuns lors des instillations intravésicales, leurs variétés illustrent en partie les différences antigéniques existant entre les souches. Par ailleurs, 35 SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*) et 13 insertions/délétions ont été retrouvés en comparant les

génomes des souches Connaught, Tice et Pasteur [152]. Parmi ces mutations, 18, 3 et 12 étaient spécifiques des souches Connaught, Tice et Pasteur respectivement [152]. Une des mutations identifiées dans la souche Tice est responsable de la perte de la protéine SodC (superoxyde-dismutase du cuivre et zinc), dont le rôle dans la protection des bacilles contre le stress oxydatif a été décrit [153, 154]. La souche Tice serait ainsi plus susceptible aux dérivés réactifs de l'oxygène et moins résistante in vivo. Des études in vivo sur animal et des essais cliniques ont permis d'étayer l'ensemble de ces résultats. Utilisant un modèle orthotopique murin de cancer de vessie, Rentsch et al. ont mis en évidence la supériorité de la souche Connaught par rapport à la souche Tice pour induire une réponse immune locale incluant l'infiltration cellulaire vésicale globale ($p = 0{,}05$), et les réponses de type T_h1 et BCG-spécifique T CD8+ ($p < 0{,}002$) [152]. Dans leur étude prospective randomisée, les auteurs ont comparé la tolérance et l'efficacité des deux souches administrées en traitement d'induction à 71 patients (groupe Connaught) et 60 patients (groupe Tice) respectivement. La survie sans récidive (SSR) à cinq ans était significativement plus longue dans le groupe Connaught (74 % versus 48 %, $p = 0{,}01$). En revanche, aucune différence n'était observée pour la survie sans progression à cinq ans (94,1 % versus 87,9 %, $p = 0{,}34$), la survie globale (84,9 % versus 93,6 %, $p = 0{,}26$) et la survenue d'effets secondaires (28 % versus 42 %, $p = 0{,}09$) [152]. Cette étude était limitée par le nombre de patients inclus, l'absence de traitement d'entretien, la non-évaluation de la consommation tabagique, et des titrations de BCG différentes (mais absence de différence significative en nombre de bacilles vivants dans chaque préparation). Par ailleurs, tous les patients de l'étude avaient été vaccinés par le BCG dans l'enfance, sans précision sur la souche utilisée, et les résultats des tests IDR pré-instillations variaient. L'ensemble de ces éléments a pu influencer la réponse immune selon la souche étudiée. Dans d'autres études comparant les souches Tokyo et Connaught, aucune différence n'a été observée en termes de réponse complète, de survie sans récidive à deux et cinq ans et de fréquence d'effets secondaires [155, 156]. Concernant les souches Evans et Pasteur, des études contradictoires ne permettent pas de conclure sur une différence d'efficacité [157, 158]. Depuis la rupture de stock en Immucyst®, les souches utilisées en France sont le BCG-Tice (Oncotice®) et le BCG-RIVM (Médac®). Vegt et al. ont comparé la survie sans récidive à cinq ans de patients traités par mitomycine C, BCG-Tice ou BCG-RIVM pour des tumeurs vésicales CIS, Ta et T1 primitives ou récidivantes (traitement d'induction sans entretien). Malgré une efficacité inférieure de la souche Tice par rapport à la souche RIVM (SSR à cinq ans de 36 % versus 54 % respectivement), l'étude ne permettait pas de conclure à une différence statistiquement significative [159].

Ainsi, bien que les souches de BCG diffèrent dans leur profil génétique, leur composition pariétale et leur préparation officinale, aucune étude ne permet aujourd'hui de statuer sur la supériorité d'une souche par rapport aux autres. Les résultats en faveur de la souche Connaught reportés par Rentsch et al. nécessitent d'être confirmés. Les souches les plus utilisées dans le monde sont les souches Connaught, Tice et RIVM, suivies des souches Pasteur, Danish, China et Tokyo [143]. La souche Connaught n'étant plus disponible actuellement, d'autres études comparatives sont nécessaires, notamment pour les souches BCG-Tice et BCG-RIVM.

■ Principes d'utilisation des traitements adjuvants intravésicaux

Un traitement adjuvant à la RTUV adapté au risque évolutif de la TVNIM est recommandé (Fig. 1).

Mitomycine C

En France, la mitomycine C est la drogue utilisée comme traitement adjuvant soit précocement après la RTUV (instillations postopératoires précoces, « IPOP »), soit après obtention de la cicatrisation de l'urothélium, quatre à six semaines après la RTUV. Le rationnel de l'IPOP est l'éradication des cellules tumorales libérées dans la cavité vésicale au cours de la RTUV. Elle doit donc être réalisée si possible dans les six premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV [33]. Dans les cas de TVNIM de faible risque évolutif, l'IPOP permet une réduction de 12 % à 39 % du risque de récidive [160]. Dans le cas de TVNIM de risque intermédiaire, Gudjonsson et al. ont montré que l'IPOP ne réduit pas le risque de récidive en cas de tumeurs multiples récidivantes [161], et plusieurs travaux ont montré l'absence de réduction du risque de récidive liée à l'IPOP en cas de TVNIM de haut risque évolutif [160, 162]. La dernière actualisation de la méta-analyse faite par Sylvester et al. a montré que le risque de récidive n'est pas diminué par l'IPOP chez les patients ayant une fréquence de récidive de la TVNIM inférieure à un an ou ayant une TVNIM dont les caractéristiques aboutissent à un score de l'EORTC supérieur ou égal à 5 [163]. La réalisation d'une IPOP n'est ainsi recommandée que pour les tumeurs de faible risque (première tumeur unifocale, de moins de 3 cm, de stade Ta et de faible grade [grade I], sans carcinome in situ associé), ou de risque intermédiaire à raison d'un nombre de tumeurs compris entre 2 et 7, ou d'une tumeur unique supérieure à 3 cm, ou d'une tumeur unique de moins de 3 cm récidivant à plus d'un an de la précédente RTUV. Utilisé de manière classique, c'est-à-dire après obtention de la cicatrisation de l'urothélium, le traitement comprend 6 à 8 instillations hebdomadaires de 40 mg de mitomycine C [4, 7]. Dans les cas de TVNIM de risque évolutif intermédiaire, les instillations de mitomycine C permettent une réduction du risque de récidive de 54 % versus 38 % sans traitement [164]. En revanche, le risque de progression n'est pas diminué. Un traitement d'entretien par une instillation mensuelle de mitomycine C peut être proposé en option, Koga et al. ayant montré une réduction supplémentaire du risque de récidive. Dans les cas de TVNIM à haut risque évolutif, cinq méta-analyses ont montré la supériorité de l'immunothérapie par rapport aux instillations de mitomycine C [7].

Immunothérapie par bacille de Calmette-Guérin

Les indications, principes d'utilisation et règles de bonnes pratiques de l'immunothérapie par le BCG ont été récemment mis à jour par l'Association française d'urologie (AFU) [4] (Fig. 1, 5). Afin de limiter le risque de dissémination hématogène, et donc de BCGite, le traitement n'est administré que quatre à six semaines après la résection endoscopique, et ce en l'absence de toute hématurie macroscopique (supposant la non-cicatrisation de l'urothélium) et d'infection urinaire (examen cytobactériologique des urines [ECBU] ≤ 48 heures). Le traitement d'induction consiste en six instillations hebdomadaires. Après contrôle cytologique et cystoscopique objectivant l'absence de récidive, et après une pause thérapeutique de six semaines, le traitement est complété par trois instillations hebdomadaires (traitement dit de consolidation). Enfin, un traitement d'entretien est recommandé, sur une durée non encore consensuelle, de un à trois ans selon le niveau de tolérance du patient. Le protocole de Lamm est le plus souvent utilisé (trois instillations hebdomadaires à trois, six, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) [4]. Devant les difficultés d'approvisionnement des différentes souches de BCG en France, et le risque de rupture de stock, une adaptation du schéma thérapeutique a été proposée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'AFU en novembre 2014 [165]. Ces recommandations provisoires précisent de ne plus administrer de BCG pour les TVNIM de risque intermédiaire. Pour les TVNIM à haut risque, une RTUV de second look est impérative. En l'absence de résidu tumoral, seul un traitement d'induction par BCG sera à administrer (six instillations hebdomadaires). En cas de résidu tumoral, la cystectomie devra être proposée. Le traitement d'entretien ne peut donc plus être d'actualité, et chaque cas devra être minutieusement discuté avec le patient et en réunion de concertation pluridisciplinaire. Enfin, dans l'éventualité d'une rupture de stock complète, le BCG devrait être remplacé par la mitomycine C.

Comme décrit plus haut, les effets secondaires de l'immunothérapie par BCG sont multiples et de sévérité variée.

RÈGLES DE BONNES PRATIQUES DES **INSTILLATIONS ENDOVÉSICALES DE BCG**

AVANT l'instillation

- **Check-list**
  - Troubles mictionnels
  - Fièvre
  - Hématurie
  - Arthralgie
  - Dermite
  - Douleur OGE
  - Allergie
  - Autres...
- **ECBU**
- **Reporter l'instillation en cas de CI temparaire ou de mauvaise tolécédente**

PENDANT l'instillation

- **Porter masque, gants, lunettes**
- **L'instillation doit être particulièrement douce et atraumatique**
- **En cas de traumatisme**
  - Faire uriner immédiatement le patient
  - Rincer la vessie au sérum physiologique
  - Instaurer un traitment par fluoroquinalone 200mg x 2/jour (en fonction du troumatisme)
  - Reprogrammer l'instillation

APRÈS l'instillation

- **Recommander au patient**
  - Traitment prophylactique par ofloxacine
  - Hyperhydration
  - Surveillance
- **Informer**
  - Sur le protocole à venir
  - Coordonnées en cas d'urgence
- **Traiter**
  - Les déchets dans le circuit infectieux

Traitement des effets secondaires

	Modérés	Modérés
MOINS de 48 h	AINS, antalgiques, antispasmodique, anti-inflammatoire	AINS, antalgiques, antispasmodique, anti-inflammatoire
MOINS de 7 j	ofloxacine 200 mg x 2/j	ofloxacine 200 mg x 2/j
7 j et PLUS	ofoxacine 200 mg x 2 + corticoïdes aroux	ofoxacine 200 mg x 2/j + corticoïdes aroux

Si les symptômes sont d'emblée très intenses : introduction sans attendre des corticoïdes

SCHÉMA POSOLOGIQUE RECOMMANDÉ

INDUCTION	ENTRETIEN
1 instillation par semaine pendant 6 semaines	1 instillation par semaine
1 fenêtre thérapeutique de 6 semaines	pendant 1 à 3 semaines
1 instillation par semaine pendant 1 à 3 semaines	à 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois

EMC

Figure 5. Règles de bonnes pratiques des instillations endovésicales de BCG (disponible sur www.urofrance.org) (d'après [33]).

La prise en charge est adaptée à chaque complication. Le plus souvent non grave, leur gestion peut parfois reposer sur un simple report d'une instillation ou la diminution de dose du BCG. Une antibiothérapie prophylactique par ofloxacine donnée six heures après chaque instillation peut prévenir la survenue de cystite. Pour les complications plus sévères, contre-indiquant définitivement la poursuite des instillations de BCG, une corticothérapie et/ou un traitement antituberculeux est nécessaire. La prise en charge détaillée des effets secondaires a fait l'objet de mises à jour récentes [4, 166, 167].

En cas d'échec du traitement ou d'intolérance, plusieurs alternatives sont discutées, comme l'association BCG à faible dose avec l'interféron α2b, ou la gemcitabine endovésicale. Mais le traitement recommandé actuellement reste la cystectomie radicale [4]. Dans certains cas particuliers (CIS isolé, récidive sur un stade tumoral et grade cellulaire similaires ou inférieurs), un nouveau schéma de six instillations de BCG peut permettre d'obtenir une réponse thérapeutique.

Conclusion

Les traitements adjuvants à la RTUV pour la prévention de la récidive et de la progression des TVNIM par la chimiothérapie intravésicale et l'immunothérapie ont des mécanismes d'action complexes. Leur compréhension et leur connaissance permettent d'optimiser l'utilisation de ces traitements pour obtenir une meilleure efficacité et une moindre toxicité.

Concernant la chimiothérapie intravésicale, les agents intercalants sont actuellement les seules drogues disposant d'une autorisation de mise sur le marché spécifique. Leur action n'est pas dépendante du cycle cellulaire et provoque un blocage de la réplication de l'ADN. Le poids moléculaire des drogues utilisées limite leur diffusion dans la paroi vésicale lorsque celle-ci n'est pas endommagée. La stabilité tridimensionnelle de ces molécules, nécessaire à leur efficacité, requiert un contrôle du pH urinaire pendant leur administration.

L'immunothérapie intravésicale par le BCG active plusieurs voies de signalisation résultant en une importante réponse immunitaire locale. Celle-ci est caractérisée par l'action coordonnée des

Points essentiels

- Les instillations endovésicales sont indiquées dans le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle en complément de la résection endoscopique complète pour réduire le risque de récidive et de progression tumorale.
- Les deux modes d'action thérapeutiques qui peuvent être appliqués en instillation endovésicale sont la chimiothérapie et l'immunothérapie.
- La chimiothérapie est le plus fréquemment réalisée avec un agent intercalant. Le mécanisme d'action de ses drogues de chimiothérapie impose un contrôle du pH urinaire et de la concentration du produit par une diminution de la diurèse.
- L'immunothérapie utilise l'aptitude du BCG à induire une réponse immune, à la fois locale et systémique de type T_h1.
- La répétition des instillations de BCG permettrait l'induction d'une amplification de la réponse immunitaire.
- Différentes souches de BCG peuvent être utilisées pour les instillations endovésicales avec des différences d'efficacité in vitro et in vivo.

réponses immunes innée et acquise permettant l'activité antitumorale et la réduction des taux de récidive et de progression vers la forme infiltrant le muscle. Malgré l'ensemble des études réalisées depuis son utilisation en pratique courante, plusieurs interrogations persistent quant aux mécanismes d'action de la BCG thérapie. On ignore notamment par quelle voie la réponse immune induite par la mycobactérie s'engage vers une cytotoxicité antitumorale. Enfin, les concepts décrits dans les études in vitro et in vivo sur animal restent à explorer chez l'homme, soulignant l'importance actuelle de l'élaboration d'essais cliniques.

Déclaration d'intérêts : laboratoire Prostrakan (avis d'expert) : laboratoire Sanofi Pasteur (avis d'expert).



■ Références

[1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;**49**:1374–403.
[2] Irani J. Epidemiology of bladder cancer. *Prog Urol* 2003;**13**(5 Suppl. 2):1207–8.
[3] Lum BL, Torti FM. Adjuvant intravesicular pharmacotherapy for superficial bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;**83**:682–94.
[4] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y. CCAFU Recommendations 2013: bladder carcinoma. *Prog Urol* 2013;**23**(Suppl. 2):S105–25.
[5] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;**49**:466–75 [discussion 475–7].
[6] Neuzillet Y. Principes de la prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) en 2015. *Oncologie* 2015;**17**:158–64.
[7] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;**64**:639–53.
[8] Maluf NS. Absorption of water, urea, glucose and electrolytes through the human bladder. *J Urol* 1953;**69**:396–404.
[9] Mishina T, Watanabe H, Kobayashi T, Maegawa M, Nakao M, Nakagawa S. Absorption of anticancer drugs through bladder epithelium. *Urology* 1986;**27**:148–57.
[10] Highley MS, van Oosterom AT, Maes RA, De Bruijn EA. Intravesical drug delivery. Pharmacokinetic and clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1999;**37**:59–73.
[11] Jones HC, Swinney J. Thiotepa in the treatment of tumours of the bladder. *Lancet* 1961;**2**:615–8.
[12] Veenema RJ, Dean Jr AL, Uson AC, Roberts M, Longo F. Thiotepa bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. *J Urol* 1969;**101**:711–5.
[13] Ogawa H. Intracavitary treatment of tumors of the bladder with cytotoxic agent (mitomycin C) and radioactive phosphorus (32P). I. *Jpn J Urol* 1969;**60**:717–23.
[14] Riddle PR. The management of superficial bladder tumours with intravesical Epodyl. *Br J Urol* 1973;**45**:84–7.
[15] Banks MD, Pontes JE, Izbicki RM, Pierce Jr JM. Topical instillation of doxorubicin hydrochloride in the treatment of recurring superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1977;**118**:757–60.
[16] Blumenreich MS, Needles B, Yagoda A, Sogani P, Grabstald H, Whitmore Jr WF. Intravesical cisplatin for superficial bladder tumors. *Cancer* 1982;**50**:863–5.
[17] Tsushima T, Matsumura Y, Ozaki Y. Intravesical chemotherapy with 4'-Epi-Adriamycin in patients with superficial bladder tumors. *Cancer Chemother* 1984;**11**(12 Pt 1):2502–5.
[18] Greenberg RE, Bahnson RR, Wood D. Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyladriamycin-14-valerate (AD 32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 1997;**49**:471–5.
[19] Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, Mazumdar M, Tong W, Rabbani F, et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2002;**20**:3193–8.
[20] Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;**116**:180–3.
[21] Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;**168**:1964–70.
[22] Sylvester RJ. Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. *Scientific World J* 2006;**6**:2617–25.
[23] O'Donnell MA. Optimizing BCG therapy. *Urol Oncol* 2009;**27**:325–8.
[24] van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta-T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003;**44**:429–34.
[25] Alexander SF. Medical report on the Bari Harbor mustard casualties. *Milit Surg* 1947;**101**:1–17.
[26] Logan C, Brown M, Hayne D. Intravesical therapies for bladder cancer – indications and limitations. *BJU Int* 2012;**110**(Suppl. 4):12–21.
[27] Egorin MJ, Snyder SW, Pan SS, Daly C. Cellular transport and accumulation of thiotepa. *Semin Oncol* 1990;**17**(1 Suppl. 3):7–17.
[28] The effect of intravesical thiotepa on tumour recurrence after endoscopic treatment of newly diagnosed superficial bladder cancer. A further report with long-term follow-up of a Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Working Party on Urological Cancer, Subgroup on Superficial Bladder Cancer. *Br J Urol* 1994;**73**:632–8.
[29] Cohen BE, Egorin MJ, Nayar MS, Gutierrez PL. Effects of pH and temperature on the stability and decomposition of N,N'N"-triethylenethiophosphoramide in urine and buffer. *Cancer Res* 1984;**44**:4312–6.
[30] Monteith DK, Connor TH, Benvenuto JA, Fairchild EJ, Theiss JC. Stability and inactivation of mutagenic drugs and their metabolites in the urine of patients administered antineoplastic therapy. *Environ Mol Mutagen* 1987;**10**:341–56.
[31] Bouffioux C, Denis L, Oosterlinck W. Adjuvant chemotherapy of recurrent superficial transitional cell carcinoma: results of a European organization for research on treatment of cancer randomized trial comparing intravesical instillation of thiotepa, doxorubicin and cisplatin. The European Organization for Research on Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1992;**148**(2 Pt 1):297–301.
[32] Kennedy KA, McGurl JD, Leondaridis L, Alabaster O. pH dependence of mitomycin C-induced cross-linking activity in EMT6 tumor cells. *Cancer Res* 1985;**45**:3541–7.
[33] Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Coloby P, Rébillard X, et al. Guidelines for good practice of intravesical instillations of BCG and mitomycin C from the French national cancer committee (CCAFU) for non-muscle invasive bladder cancer. *Prog Urol* 2012;**22**: 920–31.
[34] Sweatman TW, Parker RF, Israel M. Pharmacologic rationale for intravesical N-trifluoroacetyladriamycin-14-valerate (AD 32): a preclinical study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;**28**:1–6.
[35] Patterson AL, Greenberg RE, Weems L. Pilot study of the tolerability and toxicity of intravesical valrubicin immediately after transurethral resection of superficial bladder cancer. *Urology* 2000;**56**:232–5.
[36] Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajsman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000;**163**:761–7.
[37] Newling DW, Hetherington J, Sundaram SK, Robinson MR, Kisbenedek L. The use of valrubicin for the chemoresection of superficial bladder cancer – a marker lesion study. *Eur Urol* 2001;**39**:643–7.
[38] Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guerin. *Urol Oncol* 2013;**31**: 1635–42.
[39] Papatsoris AG, Deliveliotis C, Giannopoulos A, Dimopoulos C. Adjuvant intravesical mitoxantrone versus recombinant interferon-alpha after transurethral resection of superficial bladder cancer: a randomized prospective study. *Urol Int* 2004;**72**:284–91.
[40] Huang JS, Chen WH, Lin CC, Liaw CC, Wang CH, Lan YJ, et al. A randomized trial comparing intravesical instillations of mitoxantrone and doxorubicin in patients with superficial bladder cancer. *Chang Gung Med J* 2003;**26**:91–7.
[41] Plosker GL, Faulds D. Epirubicin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cancer chemotherapy. *Drugs* 1993;**45**:788–856.
[42] Torrents E, Aloy P, Gibert I, Rodriguez-Trelles F. Ribonucleotide reductases: divergent evolution of an ancient enzyme. *J Mol Evol* 2002;**55**:138–52.

[43] Bendary L, Khalil S, Shahin A, Nawar N. Intravesical gemcitabine versus bacillus calmette-guerin (BCG) in treatment of non-muscle invasive bladder cancer: short term comparative study. *J Urol* 2011;**185**(Suppl. 4):e664–5.
[44] Porena M, Del Zingaro M, Lazzeri M. Bacillus Calmette-Guerin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study. *Urol Int* 2010;**84**:23–7.
[45] Song D, Wientjes MG, Gan Y, Au JL. Bladder tissue pharmacokinetics and antitumor effect of intravesical 5-fluorouridine. *Clin Cancer Res* 1997;**3**:901–9.
[46] Hugosson J, Bergdahl S, Carlsson G, Frosing R, Norlen L, Gustavsson B. Effects of intravesical instillation of 5-fluorouracil and interferon in patients with recurrent superficial urinary bladder carcinoma. A clinical and pharmacodynamic study. *Scand J Urol Nephrol* 1997;**31**:343–7.
[47] Bonfil RD, Russo DM, Schmilovich AJ, Garcia-Palazzo IB. Intravesical therapy with vinorelbine tartrate: antitumor activity in orthotopic murine cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1997;**158**(3 Pt 1):912–5.
[48] Markman M. Management of toxicities associated with the administration of taxanes. *Expert Opin Drug Saf* 2003;**2**:141–6.
[49] Bassi PF, Volpe A, D'Agostino D. Paclitaxel-hyaluronic acid for intravesical therapy of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder: results of a phase I study. *J Urol* 2011;**185**:445–9.
[50] McKiernan JM, Barlow LJ, Laudano MA, Mann MJ, Petrylak DP, Benson MC. A phase I trial of intravesical nanoparticle albumin-bound paclitaxel in the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2011;**186**:448–51.
[51] McKiernan JM, Holder DD, Ghandour RA, Barlow LJ, Ahn JJ, Kates M, et al. Phase II trial of intravesical nanoparticle albumin bound paclitaxel for the treatment of nonmuscle invasive urothelial carcinoma of the bladder after bacillus Calmette-Guerin treatment failure. *J Urol* 2014;**192**:1633–8.
[52] Sakamoto N, Naito S, Kumazawa J, Ariyoshi A, Osada Y, Omoto T, et al. Prophylactic intravesical instillation of mitomycin-C and cytosine arabinoside for prevention of recurrent bladder tumors following surgery for upper urinary tract tumors: a prospective randomized study. *Int J Urol* 2001;**8**:212–6.
[53] Chen CH, Yang HJ, Shun CT. A cocktail regimen of intravesical mitomycin-C, doxorubicin, and cisplatin (MDP) for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2012;**30**:421–7.
[54] Birare N, Lwaleed BA, Cooper AJ. Multidrug resistance in a urothelial cancer cell line after 1-hour mitomycin-C exposure. *J Urol* 2009;**182**:2472–6.
[55] Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer – a current perspective. *Nat Rev Urol* 2014;**11**:153–62.
[56] Bevers RF, Kurth KH, Schamhart DH. Role of urothelial cells in BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *Br J Cancer* 2004;**91**:607–12.
[57] Wiker HG, Harboe M. The antigen 85 complex: a major secretion product of Mycobacterium tuberculosis. *Microbiol Rev* 1992;**56**:648–61.
[58] Ratliff TL, Kavoussi LR, Catalona WJ. Role of fibronectin in intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1988;**139**:410–4.
[59] Aslanzadeh J, Brown EJ, Quillin SP, Ritchey JK, Ratliff TL. Characterization of soluble fibronectin binding to Bacille Calmette-Guerin. *J Gen Microbiol* 1989;**135**:2735–41.
[60] Zhao W, Schorey JS, Bong-Mastek M, Ritchey J, Brown EJ, Ratliff TL. Role of a bacillus Calmette-Guerin fibronectin attachment protein in BCG-induced antitumor activity. *Int J Cancer* 2000;**86**:83–8.
[61] Abou-Zeid C, Ratliff TL, Wiker HG, Harboe M, Bennedsen J, Rook GA. Characterization of fibronectin-binding antigens released by Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis BCG. *Infect Immun* 1988;**56**:3046–51.
[62] Ratliff TL, Palmer JO, McGarr JA, Brown EJ. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for murine bladder tumors: initiation of the response by fibronectin-mediated attachment of Bacillus Calmette-Guerin. *Cancer Res* 1987;**47**:1762–6.
[63] Teppema JS, de Boer EC, Steerenberg PA, van der Meijden AP. Morphological aspects of the interaction of Bacillus Calmette-Guerin with urothelial bladder cells in vivo and in vitro: relevance for antitumor activity? *Urol Res* 1992;**20**:219–28.
[64] Kavoussi LR, Brown EJ, Ritchey JK, Ratliff TL. Fibronectin-mediated Calmette-Guerin bacillus attachment to murine bladder mucosa. Requirement for the expression of an antitumor response. *J Clin Invest* 1990;**85**:62–7.
[65] Huynh KK, Joshi SA, Brown EJ. A delicate dance: host response to mycobacteria. *Curr Opin Immunol* 2011;**23**:464–72.
[66] Cosma CL, Sherman DR, Ramakrishnan L. The secret lives of the pathogenic mycobacteria. *Ann Rev Microbiol* 2003;**57**:641–76.
[67] Neyrolles O, Gould K, Gares MP. Lipoprotein access to MHC class I presentation during infection of murine macrophages with live mycobacteria. *J Immunol* 2001;**166**:447–57.
[68] Redelman-Sidi G, Iyer G, Solit DB, Glickman MS. Oncogenic activation of Pak1-dependent pathway of macropinocytosis determines BCG entry into bladder cancer cells. *Cancer Res* 2013;**73**:1156–67.
[69] Kuroda K, Brown EJ, Telle WB, Russell DG, Ratliff TL. Characterization of the internalization of bacillus Calmette-Guerin by human bladder tumor cells. *J Clin Invest* 1993;**91**:69–76.
[70] Durek C, Brandau S, Ulmer AJ, Flad HD, Jocham D, Bohle A. Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) and 3D tumors: an in vitro model for the study of adhesion and invasion. *J Urol* 1999;**162**:600–5.
[71] Becich MJ, Carroll S, Ratliff TL. Internalization of bacille Calmette-Guerin by bladder tumor cells. *J Urol* 1991;**145**:1316–24.
[72] Ikeda N, Toida I, Iwasaki A, Kawai K, Akaza H. Surface antigen expression on bladder tumor cells induced by bacillus Calmette-Guerin (BCG): a role of BCG internalization into tumor cells. *Int J Urol* 2002;**9**:29–35.
[73] Bevers RF, de Boer EC, Kurth KH, Schamhart DH. BCG-induced interleukin-6 upregulation and BCG internalization in well and poorly differentiated human bladder cancer cell lines. *Eur Cytokine Netw* 1998;**9**:181–6.
[74] Mitropoulos DN. Novel insights into the mechanism of action of intravesical immunomodulators. *In Vivo* 2005;**19**:611–21.
[75] Flynn JL, Chan J, Lin PL. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucos Immunol* 2011;**4**:271–8.
[76] Lage JM, Bauer WC, Kelley DR, Ratliff TL, Catalona WJ. Histological parameters and pitfalls in the interpretation of bladder biopsies in bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1986;**135**:916–9.
[77] Suttmann H, Riemensberger J, Bentien G. Neutrophil granulocytes are required for effective Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer and orchestrate local immune responses. *Cancer Res* 2006;**66**:8250–7.
[78] Rosevear HM, Lightfoot AJ, O'Donnell MA, Griffith TS. The role of neutrophils and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer Metastas Rev* 2009;**28**:345–53.
[79] Luo Y, Knudson MJ. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin-induced macrophage cytotoxicity against bladder cancer cells. *Clin Dev Immunol* 2010;**2010**:357591.
[80] Ratliff TL, Ritchey JK, Yuan JJ, Andriole GL, Catalona WJ. T-cell subsets required for intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1993;**150**:1018–23.
[81] de Boer EC, de Jong WH, van der Meijden AP. Leukocytes in the urine after intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. A flow cytofluorometric analysis. *Urol Res* 1991;**19**:45–50.
[82] Brandau S, Riemensberger J, Jacobsen M. NK cells are essential for effective BCG immunotherapy. *Int J Cancer* 2001;**92**:697–702.
[83] Wang MH, Flad HD, Bohle A, Chen YQ, Ulmer AJ. Cellular cytotoxicity of human natural killer cells and lymphokine-activated killer cells against bladder carcinoma cell lines. *Immunol Lett* 1991;**27**:191–7.
[84] de Boer EC, Somogyi L, de Ruiter GJ, de Reijke TM, Kurth KH, Schamhart DH. Role of interleukin-8 in onset of the immune response in intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *Urol Res* 1997;**25**:31–4.
[85] Bisiaux A, Thiounn N, Timsit MO, Eladaoui A, Chang HH, Mapes J, et al. Molecular analyte profiling of the early events and tissue conditioning following intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 2009;**181**:1571–80.
[86] Stefanini GF, Bercovich E, Mazzeo V. Class I and class II HLA antigen expression by transitional cell carcinoma of the bladder: correlation with T-cell infiltration and BCG treatment. *J Urol* 1989;**141**:1449–53.
[87] Prescott S, James K, Busuttil A, Hargreave TB, Chisholm GD, Smyth JF. HLA-DR expression by high grade superficial bladder cancer treated with BCG. *Br J Urol* 1989;**63**:264–9.
[88] Lattime EC, Gomella LG, McCue PA. Murine bladder carcinoma cells present antigen to BCG-specific CD4+ T-cells. *Cancer Res* 1992;**52**:4286–90.
[89] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005;**17**:1–14.
[90] Lee MS, Kim YJ. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. *Annu Rev Biochem* 2007;**76**:447–80.
[91] Leber JH, Crimmins GT, Raghavan S, Meyer-Morse NP, Cox JS, Portnoy DA. Distinct TLR- and NLR-mediated transcriptional responses to an intracellular pathogen. *PLoS Pathog* 2008;**4**:e6.

[92] Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol* 2009;**21**:242–53.
[93] Heldwein KA, Liang MD, Andresen TK. TLR2 and TLR4 serve distinct roles in the host immune response against Mycobacterium bovis BCG. *J Leuk Biol* 2003;**74**:277–86.
[94] Simons MP, O'Donnell MA, Griffith TS. Role of neutrophils in BCG immunotherapy for bladder cancer. *Urol Oncol* 2008;**26**:341–5.
[95] Quesniaux V, Fremond C, Jacobs M. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria. *Microbes Infect* 2004;**6**:946–59.
[96] Jo EK. Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. *Curr Opin Infect Dis* 2008;**21**:279–86.
[97] LaRue H, Ayari C, Bergeron A, Fradet Y. Toll-like receptors in urothelial cells – targets for cancer immunotherapy. *Nat Rev Urol* 2013;**10**:537–45.
[98] Ferwerda G, Girardin SE, Kullberg BJ. NOD2 and toll-like receptors are nonredundant recognition systems of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2005;**1**:279–85.
[99] Brooks MN, Rajaram MV, Azad AK, Amer AO, Valdivia-Arenas MA, Park JH, Núñez G, et al. NOD2 controls the nature of the inflammatory response and subsequent fate of *Mycobacterium tuberculosis* and *M. bovis* BCG in human macrophages. *Cell Microbiol* 2011;**13**:402–18.
[100] Prescott S, James K, Hargreave TB, Chisholm GD, Smyth JF. Intravesical Evans strain BCG therapy: quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. *J Urol* 1992;**147**:1636–42.
[101] Ludwig AT, Moore JM, Luo Y. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand: a novel mechanism for Bacillus Calmette-Guerin-induced antitumor activity. *Cancer Res* 2004;**64**:3386–90.
[102] Kresowik TP, Griffith TS. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *Immunotherapy* 2009;**1**:281–8.
[103] Leitch AE, Lucas CD, Rossi AG. Editorial: neutrophil apoptosis: hot on the TRAIL of inflammatory resolution. *J Leuk Biol* 2011;**90**:841–3.
[104] Zuiverloon TC, Nieuweboer AJ, Vekony H, Kirkels WJ, Bangma CH, Zwarthoff EC. Markers predicting response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in high-risk bladder cancer patients: a systematic review. *Eur Urol* 2012;**61**:128–45.
[105] McAveney KM, Gomella LG, Lattime EC. Induction of TH1- and TH2-associated cytokine mRNA in mouse bladder following intravesical growth of the murine bladder tumor MB49 and BCG immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 1994;**39**:401–6.
[106] Luo Y, Chen X, O'Donnell MA. Role of Th1 and Th2 cytokines in BCG-induced IFN-gamma production: cytokine promotion and simulation of BCG effect. *Cytokine* 2003;**21**:17–26.
[107] Luo Y. Blocking IL-10 enhances bacillus Calmette-Guerin induced T-helper type 1 immune responses and anti-bladder cancer immunity. *Oncoimmunology* 2012;**1**:1183–5.
[108] Saint F, Patard JJ, Maille P. Prognostic value of a T-helper 1 urinary cytokine response after intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder cancer. *J Urol* 2002;**167**:364–7.
[109] Riemensberger J, Bohle A, Brandau S. IFN-gamma and IL-12 but not IL-10 are required for local tumour surveillance in a syngeneic model of orthotopic bladder cancer. *Clin Exp Immunol* 2002;**127**:20–6.
[110] De Boer EC, De Jong WH, Steerenberg PA. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1992;**34**:306–12.
[111] Bohle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003;**170**:964–9.
[112] Bohle A, Thanhauser A, Ulmer AJ, Ernst M, Flad HD, Jocham D. Dissecting the immunobiological effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in vitro: evidence of a distinct BCG-activated killer (BAK) cell phenomenon. *J Urol* 1993;**150**:1932–7.
[113] Thanhauser A, Bohle A, Schneider B, Reiling N, Mattern T, Ernst M, et al. The induction of bacillus-Calmette-Guerin-activated killer cells requires the presence of monocytes and T-helper type-1 cells. *Cancer Immunol Immunother* 1995;**40**:103–8.
[114] Ratliff TL, Gillen D, Catalona WJ. Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. *J Urol* 1987;**137**:155–8.
[115] Biot C, Rentsch CA, Gsponer JR. Preexisting BCG-specific T cells improve intravesical immunotherapy for bladder cancer. *Sci Transl Med* 2012;**4**, 137ra172.
[116] Jansson OT, Morcos E, Brundin L. The role of nitric oxide in bacillus Calmette-Guerin mediated anti-tumour effects in human bladder cancer. *Br J Cancer* 1998;**78**:588–92.
[117] Kemp TJ, Ludwig AT, Earel JK. Neutrophil stimulation with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin (BCG) results in the release of functional soluble TRAIL/Apo-2L. *Blood* 2005;**106**: 3474–82.
[118] Simons MP, Nauseef WM, Griffith TS. Neutrophils and TRAIL: insights into BCG immunotherapy for bladder cancer. *Immunol Res* 2007;**39**:79–93.
[119] Mehmut M, Takeda K, Abe M. Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand induction on infiltrating lymphocytes in bladder carcinoma by bacillus Calmette-Guerin treatment. *Urol Int* 2005;**75**:80–7.
[120] Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995;**3**:673–82.
[121] Pitti RM, Marsters SA, Ruppert S, Donahue CJ, Moore A, Ashkenazi A. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family. *J Biol Chem* 1996;**271**: 12687–90.
[122] Ashkenazi A, Pai RC, Fong S. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *J Clin Invest* 1999;**104**:155–62.
[123] Walczak H, Miller RE, Ariail K, Gliniak B, Griffith TS, Kubin M, et al. Tumoricidal activity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in vivo. *Nat Med* 1999;**5**:157–63.
[124] Wang S, El-Deiry WS. TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors. *Oncogene* 2003;**22**:8628–33.
[125] Taniguchi K, Koga S, Nishikido M. Systemic immune response after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin (BCG) for superficial bladder cancer. *Clin Exp Immunol* 1999;**115**:131–5.
[126] van der Meijden AP, Steerenberg PA, van Hoogstraaten IM. Immune reactions in patients with superficial bladder cancer after intradermal and intravesical treatment with bacillus Calmette-Guerin. *Cancer Immunol Immunother* 1989;**28**:287–95.
[127] Winters WD, Lamm DL. Antibody responses to bacillus Calmette-Guerin during immunotherapy in bladder cancer patients. *Cancer Res* 1981;**41**:2672–6.
[128] Kelley DR, Haaff EO, Becich M. Prognostic value of purified protein derivative skin test and granuloma formation in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1986;**135**: 268–71.
[129] Brausi M, Oddens J, Sylvester R. Side effects of bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014;**65**:69–76.
[130] Saint F, Irani J, Salomon L, Legrand P, Abbou CC, Chopin D. Urinary leukocytes as a new prognostic marker of therapeutic response and of adverse effects associated with the maintenance treatment with endovesical BCG, for the prophylaxis of superficial bladder tumors. *Prog Urol* 2001;**11**:1242–50.
[131] Patard JJ, Chopin DK, Boccon-Gibod L. Mechanisms of action of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. *World J Urol* 1993;**11**:165–8.
[132] Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;**147**:596–600.
[133] Elkabani M, Greene JN, Vincent AL, VanHook S, Sandin RL. Disseminated *Mycobacterium bovis* after intravesicular bacillus Calmette-Guerin treatments for bladder cancer. *Cancer Control* 2000;**7**:476–81.
[134] Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *Postgrad Med J* 2002;**78**:449–54.
[135] Gonzalez OY, Musher DM, Brar I. Spectrum of bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:140–8.
[136] Perez-Jacoiste Asin MA, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine* 2014;**93**:236–54.
[137] Marquez-Batalla S, Fraile-Villarejo E, Belhassen-Garcia M, Gutierrez-Zubiaurre N, Cordero-Sanchez M. Disseminated infection due to Mycobacterium bovis after intravesical BCG instillation. *World J Clin Cases* 2014;**2**:301–3.
[138] Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol* 2000;**37**(Suppl. 1):33–6.

[139] Witjes JA, Fransen MP, van der Meijden AP, Doesburg WH, Debruyne FM. Use of maintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG), with or without intradermal BCG, in patients with recurrent superficial bladder cancer. Long-term follow-up of a randomized phase 2 study. *Urol Int* 1993;**51**:67–72.
[140] Lamm DL, DeHaven JI, Shriver J, Sarosdy MF. Prospective randomized comparison of intravesical with percutaneous bacillus Calmette-Guerin versus intravesical bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *J Urol* 1991;**145**:738–40.
[141] Lüftenegger W, Ackermann DK, Futterlieb A, Kraft R, Minder CE, Nadelhaft P, et al. Intravesical versus intravesical plus intradermal bacillus Calmette-Guerin: a prospective randomized study in patients with recurrent superficial bladder tumors. *J Urol* 1996;**155**:483–7.
[142] Messing EM. Words of wisdom. Re: preexisting BCG-specific T-cells improve intravesical immunotherapy for bladder cancer. *Eur Urol* 2012;**62**:935–6.
[143] Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol* 2008;**179**:53–6.
[144] Behr MA, Small PM. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine* 1999;**17**:915–22.
[145] Brosch R, Gordon SV, Garnier T, Eiglmeier K, Frigui W, Valenti P, et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:5596–601.
[146] Gan C, Mostafid H, Khan MS, Lewis DJ. BCG immunotherapy for bladder cancer – the effects of substrain differences. *Nat Rev Urol* 2013;**10**:580–8.
[147] Behr MA. BCG – different strains, different vaccines? *Lancet Infect Dis* 2002;**2**:86–92.
[148] Hayashi D, Takii T, Fujiwara N. Comparable studies of immunostimulating activities in vitro among *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin (BCG) substrains. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;**56**:116–28.
[149] Hayashi D, Takii T, Mukai T, Makino M, Yasuda E, Horita Y, et al. Biochemical characteristics among *Mycobacterium bovis* BCG substrains. *FEMS Microbiol Lett* 2010;**306**:103–9.
[150] Rodriguez-Alvarez M, Mendoza-Hernandez G, Encarnacion S, Calva JJ, Lopez-Vidal Y. Phenotypic differences between BCG vaccines at the proteome level. *Tuberculosis* 2009;**89**:126–35.
[151] Secanella-Fandos S, Luquin M, Julian E. Connaught and Russian strains showed the highest direct antitumor effects of different bacillus Calmette-Guerin substrains. *J Urol* 2013;**189**:711–8.
[152] Rentsch CA, Birkhauser FD, Biot C. Bacillus Calmette-Guerin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol* 2014;**66**:677–88.
[153] Dussurget O, Stewart G, Neyrolles O, Pescher P, Young D, Marchal G. Role of *Mycobacterium tuberculosis* copper–zinc superoxide dismutase. *Infect Immun* 2001;**69**:529–33.
[154] Piddington DL, Fang FC, Laessig T, Cooper AM, Orme IM, Buchmeier NA. Cu,Zn superoxide dismutase of *Mycobacterium tuberculosis* contributes to survival in activated macrophages that are generating an oxidative burst. *Infect Immun* 2001;**69**:4980–7.
[155] Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, Sawazaki H, Takahashi T, Ogura K. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013;**190**:50–4.
[156] Inamoto T, Ubai T, Nishida T, Fujisue Y, Katsuoka Y, Azuma H. Comparable effect with minimal morbidity of low-dose Tokyo-172 strain compared with regular dose Connaught strain as an intravesical bacillus Calmette-Guerin prophylaxis in nonmuscle invasive bladder cancer: results of a randomized prospective comparison. *Urol Ann* 2013;**5**:7–12.
[157] Mukherjee A, Persad R, Smith PJ. Intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer: long-term results using two different strains of BCG. *Br J Urol* 1992;**69**:147–50.
[158] Fellows GJ, Parmar MK, Grigor KM, Hall RR, Heal MR, Wallace DM. Marker tumour response to Evans and Pasteur bacille Calmette-Guerin in multiple recurrent pTa/pT1 bladder tumours: report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *Br J Urol* 1994;**73**:639–44.
[159] Vegt PD, Witjes JA, Witjes WP, Doesburg WH, Debruyne FM, van der Meijden AP. A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guerin Tice and bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995;**153**(3 Pt 2):929–33.
[160] Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol* 2013;**64**:421–30.
[161] Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol* 2009;**55**:773–80.
[162] Cai T, Nesi G, Tinacci G, Zini E, Mondaini N, Boddi V, et al. Can early single dose instillation of epirubicin improve bacillus Calmette-Guerin efficacy in patients with nonmuscle invasive high risk bladder cancer? Results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Urol* 2008;**180**:110–5.
[163] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* 2015 [Epub ahead of print].
[164] Nilsson S, Ragnhammar P, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. *Acta Oncol* 2001;**40**:371–90.
[165] ANSM. Tensions d'approvisionnement en spécialités pour instillations intra-vésicales à base de BCG (Immucyst®, BCG- Medac® et OncoTICE®) : recommandations temporaires pour assurer la continuité des soins. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et AFU (Association française d'urologie). http://ansm.sante.fr/. 2014; Version actualisée du 11 novembre 2014.
[166] Neuzillet Y, Rouprêt M, Larré S, Irani J, Davin JL, Moreau JL, et al. Diagnosis and management of severe adverse events occurring during BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *Presse Med* 2013;**42**:1100–8.
[167] Neuzillet Y, Roupret M, Wallerand H, Pignot G, Larré S, Irani J, et al. Diagnosis and management of adverse events occuring during BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): review of the Cancer Committee of the French Association of Urology. *Prog Urol* 2012;**22**:989–98.

C. Pettenati.
Service d'urologie, Centre hospitalo-universitaire Bichat-Claude-Bernard, Hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine (HUPNVS), Université Paris Diderot, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Y. Neuzillet (y.neuzillet@hopital-foch.org).
Service d'urologie, Hôpital Foch, Université de Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Pettenati C, Neuzillet Y. Mode d'action et principes d'utilisation des instillations endovésicales. EMC - Urologie 2016;9(2):1-13 [Article 18-244-A-21].



Pathologie de l'ouraque

V. Lescure, A. Descazeaud

La pathologie ouraquienne est rare. Les affections congénitales comprennent fistule, kyste, diverticule, sinus externe et sinus à drainage alterné. L'échographie et la fistulographie en permettent le diagnostic. Le traitement des malformations est rarement conservateur en raison du risque de récidive et de dégénérescence maligne. Il consiste en la résection de tout le tractus ouraquien, emmenant la collerette d'implantation vésicale et l'ombilic, ou du moins sa face postérieure. Les tumeurs de l'ouraque sont essentiellement malignes, avec en premier lieu les adénocarcinomes. Le scanner permet d'en établir une stadification précise. Le traitement des carcinomes de l'ouraque repose sur l'exérèse partielle ou totale de la vessie, emmenant l'ombilic, l'ouraque et parfois le feuillet postérieur de la gaine des droits, associée à une lymphadénectomie pelvienne. Le pronostic est généralement mauvais du fait d'un retard diagnostique.

Mots-clés : Affections de l'ouraque ; Tumeurs de l'ouraque ; Adénocarcinome

Plan

Embryologie, anatomie, histologie et étiologie–pathogénie

Description et rapports

L'ouraque est une corde fibreuse médiane qui repose entre le péritoine et le fascia transversalis, en dedans du Retzius. Il s'étend du dôme vésical à l'ombilic. Sa longueur varie de 3 à 10 cm et son diamètre de 8 à 10 mm. Il est accompagné de ligaments ombilicaux, résidus des artères ombilicales durant la période de gestation [1]. Chez l'enfant, cette corde ouraquienne est aussi épaisse que les artères ombilicales oblitérées, et sa section est nécessaire à la mobilisation vésicale. La plupart des connaissances concernant l'ouraque viennent des travaux de Begg [2]. On décrit à l'ouraque plusieurs segments : intramuqueux, intramusculaire et supravésical [3].

Histologie

L'ouraque peut être décrit comme un tube dont la paroi est composée de trois couches :

- la couche externe, composée de fibres musculaires lisses en continuité avec le détrusor [4–6] ;
- la couche moyenne, tissu conjonctif ;
- la couche interne, composée d'un épithélium transitionnel ayant une activité sécrétoire. La lumière est virtuelle, remplie de débris épithéliaux desquamés [1]. Parfois, aucune structure n'est individualisable.

Évolution naturelle

L'ouraque se développe à partir du 28e jour gestationnel [5]. Son origine est controversée : pour certains, il dérive de la partie supérieure de l'allantoïde [1, 5, 7], tandis que pour d'autres auteurs [2, 4] il se développe depuis la partie ventrale du cloaque. Chez l'embryon de 10 à 20 mm, la vessie atteint l'ombilic [4, 8]. La migration vésicale vers le pelvis s'accompagne d'un allongement de l'ouraque. Vers la cinquième semaine gestationnelle, l'ouraque se rétrécit, finit par s'oblitérer (huitième semaine) [9] et perdre ses attaches ombilicales qui peuvent cependant persister. L'ouraque peut également fusionner, à une distance variable de la vessie, avec les artères ombilicales ou encore se fondre dans un plexus fibreux, le plexus de Luschka [4].

Étiologie. Pathogénie

Les affections congénitales de l'ouraque sont liées à un défaut d'oblitération partiel ou total. En fonction du niveau, on décrit :

- une fistule : défaut complet d'oblitération, anomalie la plus fréquemment retrouvée (47,6 %) [10] ;

- un kyste ouraquien : ouraque oblitéré de part et d'autre du kyste dont le contenu est formé par la desquamation épithéliale [1], affection la plus courante chez l'adulte (30,7 %) [10] ;
- le sinus externe, lié à un défaut d'oblitération haute ;
- le diverticule ouraquien, où le défaut d'oblitération est situé vers la portion vésicale (3,2 %) [10] ;
- le sinus à drainage alterné, où la perméabilité est tantôt ombilicale tantôt vésicale.

Pour Blicher-Toft et al. [4, 8], le sinus externe, le diverticule ouraquien et le sinus à drainage alterné sont des séquelles de kystes abcédés spontanément ouverts à l'un des deux pôles ouraquiens.

Anomalies de l'ouraque et obstacle cervico-urétral

Sur le plan embryologique, l'urètre ne s'ouvre que cinq semaines après la fermeture de l'ouraque qui, théoriquement, ne pourrait pas jouer un rôle de « soupape de sécurité ».

Mais l'association lésionnelle fistule ouraquienne et obstacle cervico-urétral varie selon les auteurs de 14 [1] à 67 % [11]. Elle n'est donc pas fortuite et il est clair que devant toute fistule de l'ouraque il faut rechercher un obstacle de la vidange vésicale.

■ Affections congénitales de l'ouraque

Le premier cas de fistule ouraquienne aurait été décrit en 1550 par Cabrolius (d'après Begg [2]). Blichert-Toft et Nielsen [4] ont colligé, en 1971, 315 cas d'affections congénitales de l'ouraque avec une nette prédominance masculine. Gleason et al. retrouvent une prévalence de 1,03 % d'anomalies ouraquiennes dans la population générale pédiatrique [12].

Clinique

Fistule de l'ouraque (Fig. 1)

En période anténatale, l'échographie peut retrouver un œdème localisé à la portion initiale du cordon, au voisinage de la paroi abdominale, donnant un cordon augmenté de volume. Anomalie rare, la fistule ouraquienne se révèle par l'émission d'urines par l'ombilic. Ce dernier peut avoir un aspect normal, mais dans près de 50 % des cas il prend un aspect pseudotumoral, élargi et œdématié. Il est parfois sous tension en raison du passage d'urine dans la gelée de Wharton [11], et recouvert en partie de peau érythémateuse et de tissu ouraquien [8]. La fistule est parfois minime et l'écoulement se fait alors de façon intermittente [1]. Cette fistule peut se révéler à la naissance à la chute du cordon. Une reperméabilisation tardive est possible [6], décrite notamment chez l'adulte à l'occasion d'un obstacle cervicoprostatique [1]. En présence d'un ombilic humide chez l'enfant, on pense également à un granulome ombilical, un canal omphalomésentérique (l'association à une fistule de l'ouraque étant possible [4]) ou à un vestige infecté de la veine ombilicale.

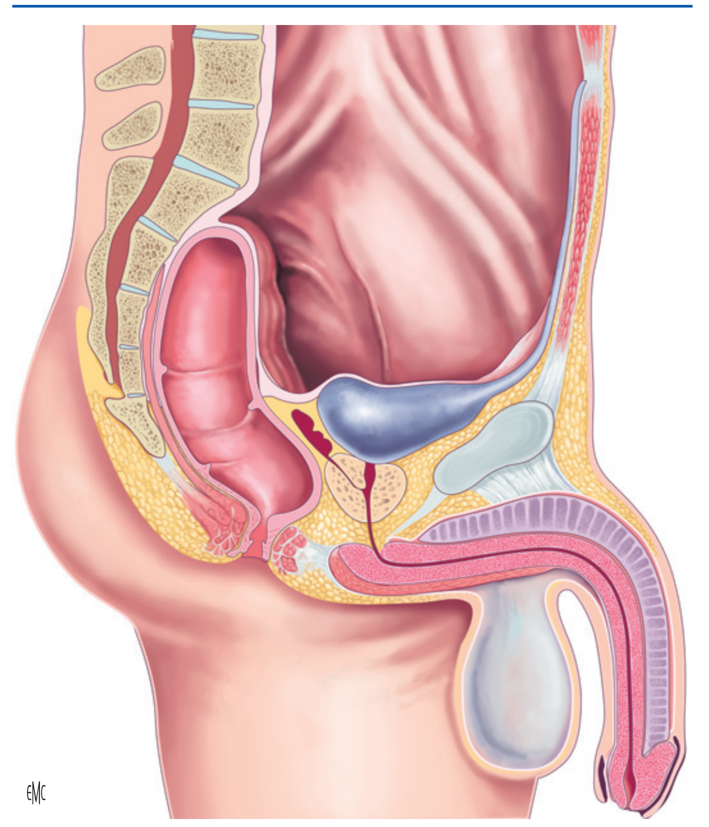


Figure 1. Fistule de l'ouraque.

Diverticule de l'ouraque (Fig. 2)

De taille variable, le diverticule prend parfois des proportions massives chez l'adulte, surtout en cas d'obstacle cervicoprostatique associé, responsable alors de résidus postmictionnels et d'infections urinaires. Cependant, le diagnostic est le plus souvent fortuit et ce n'est qu'en cas d'intervention chirurgicale que l'origine ouraquienne est confirmée. Des complications lithiasiques peuvent également le révéler, même tardivement [13]. Une rétraction permictionnelle de l'ombilic peut être une circonstance de découverte [7].

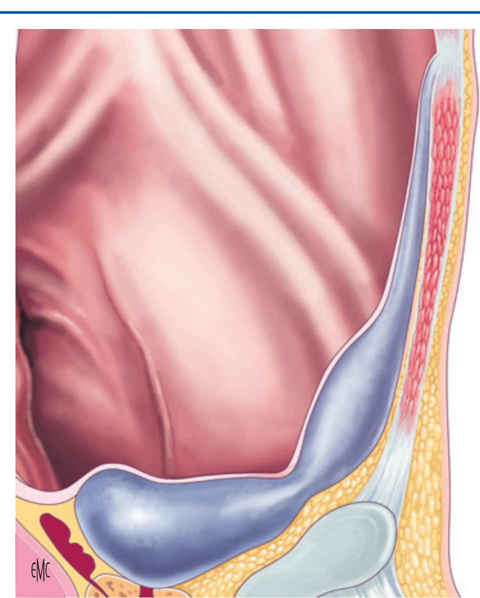


Figure 2. Diverticule de l'ouraque.

Kyste de l'ouraque (Fig. 3)

Ici encore, l'échographie anténatale peut retrouver une petite image liquidienne siégeant au-dessus de la vessie, contre la paroi abdominale antérieure, entre vessie et ombilic.

Parfois, ce kyste est tout proche de la paroi abdominale et peut simuler un defect au niveau ombilical. Le plus souvent asymptomatique, de découverte fortuite au cours d'une intervention chirurgicale, le kyste de l'ouraque peut se manifester par une tuméfaction sous-ombilicale, sur la ligne médiane. Les circonstances cliniques de découverte des kystes ouraquiens sont essentiellement liées à leurs complications infectieuses [14], principalement à *Staphylococcus aureus* [1], se traduisant par des douleurs abdominales avec fièvre, défense hypogastrique, pyurie, signes d'irritation vésicale. On recherche alors une masse palpable sous-ombilicale.

Un tableau associant douleur sus-pubienne avec défense et troubles mictionnels avec urines claires doit faire évoquer le kyste de l'ouraque [15]. Les autres modes de découverte décrits sont la péritonite par rupture intrapéritonéale du kyste de l'ouraque infecté [4], l'occlusion intestinale par strangulation d'une anse

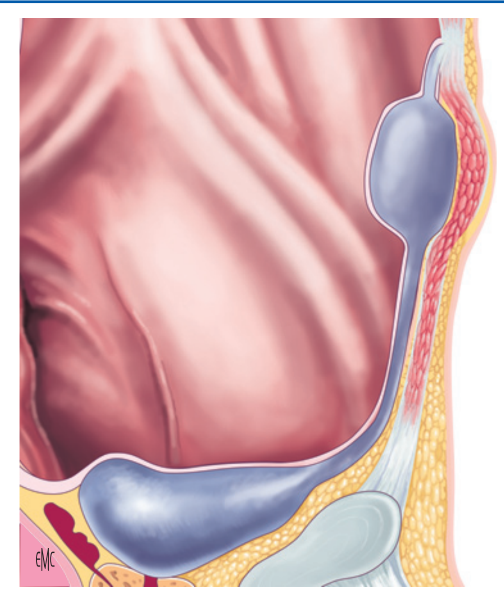


Figure 3. Kyste de l'ouraque.

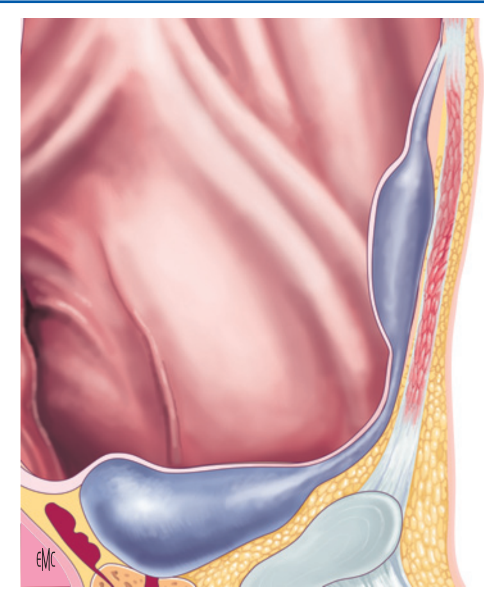


Figure 5. Sinus à drainage alterné.



Figure 4. Sinus externe.

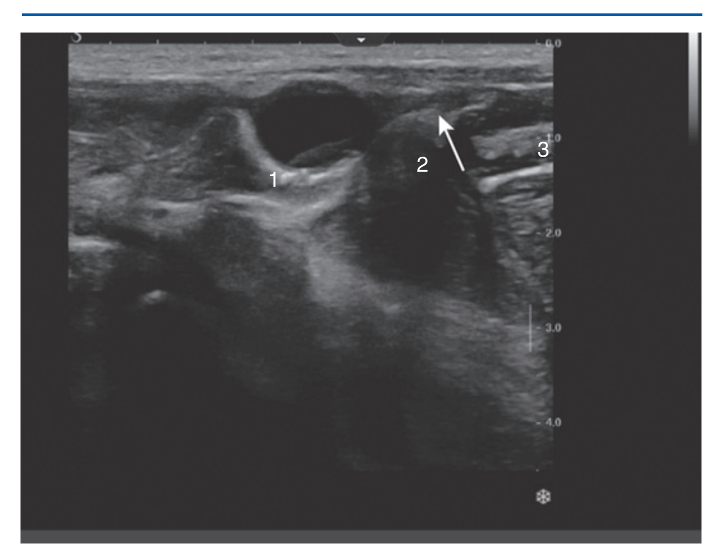


Figure 6. Image échographie montrant un kyste (1) de l'ouraque relié à la vessie (3) par une fine jonction (2). Noter le niveau dans le kyste.

grêle piégée dans un kyste perforé [15], l'hémorragie intrakystique [15], la lithiase intrakystique découverte sur un cliché d'abdomen sans préparation [16] et la fistulisation digestive dans l'intestin grêle ou le sigmoïde.

Sinus de l'ouraque (Fig. 4, 5)

Les sinus externes ou à drainage alterné peuvent se révéler à n'importe quel âge par un écoulement purulent intermittent ombilical [17], alternant avec des épisodes rétentionnels. Il est alors difficile de faire la part entre un éventuel kyste se drainant spontanément. Chez l'adulte, un kyste pilonidal ombilical peut simuler un sinus externe. Un sinus à drainage alterné se traduit, lors des vidanges vésicales, par des épisodes de pollakurie et de brûlures mictionnelles.

Imagerie (Fig. 6 à 8)

Le cathétérisme de la fistule par l'ombilic, facilité par l'utilisation d'une loupe, et son opacification par produit de contraste avec cliché de profil ou de trois-quarts, permettent d'objectiver son trajet et de préciser les conditions anatomiques [18]. En cas de sinus de l'ouraque, une fistulographie effectuée par l'orifice ombilical amène au diagnostic et le différencie d'un canal omphalomésentérique persistant. Le diverticule et le kyste ouraquien sont de diagnostic échographique, certaines formes exceptionnelles de kystes nécessitent un scanner abdominal ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) [12] afin de préciser l'extension du kyste et ses rapports. L'urétrocystographie et la cystoscopie sont peu contributives dans le diagnostic de la pathologie non tumorale de l'ouraque [19–21].

Traitement

Le traitement est rarement conservateur en raison du risque de récidive et potentiellement de transformation maligne. En outre, lorsqu'un reliquat d'ouraque est découvert fortuitement chez l'enfant, certains auteurs préconisent une chirurgie prophylactique alors que d'autres recommandent l'abstention. La tendance actuelle tend à la simple surveillance clinique et échographique des pathologies ouraquiennes de découverte fortuite car le risque de dégénérescence maligne est faible. Les diverticules asymptomatiques de petit volume peuvent être simplement surveillés. Un kyste infecté doit être drainé dans un premier temps ; la chirurgie d'exérèse est réalisée à distance. En dehors de ce cas, le traitement des pathologies embryologiques de l'ouraque est chirurgical. Il consiste en la résection de tout le tractus ouraquien, emmenant la collerette d'implantation vésicale jusqu'à l'ombilic, sans emporter



Figure 7. Tomodensitométrie montrant un petit kyste de l'ouraque au pôle supérieur de la vessie.

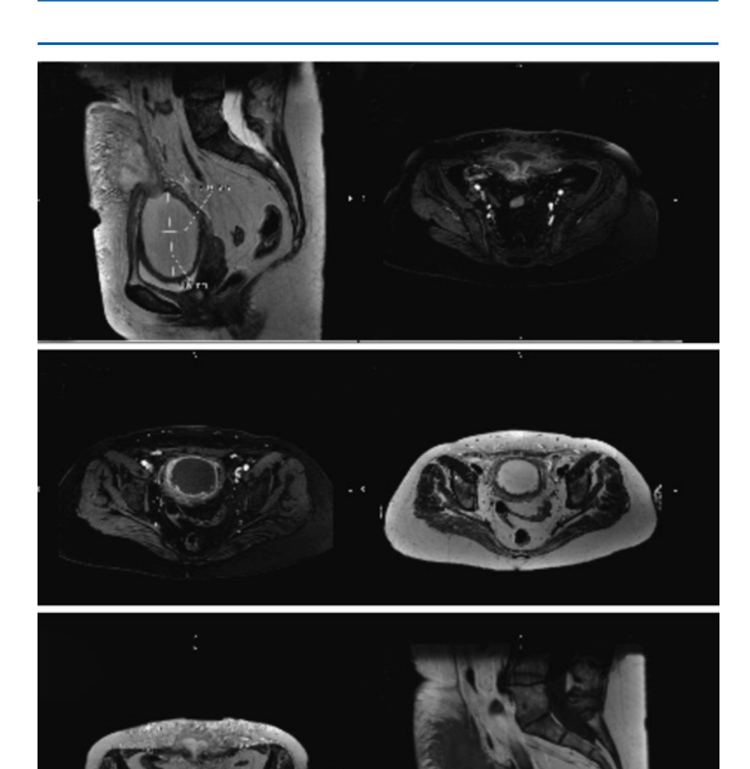


Figure 8. Imagerie par résonance magnétique montrant un volumineux kyste de l'ouraque surinfecté en voie de fistulisation sous-cutanée.

ce dernier [10]. Un abord périombilical peut suffire chez le tout-petit. Une voie d'abord horizontale à mi-chemin entre ombilic et pubis permet une bonne exposition. L'abord de l'ombilic au pubis peut être nécessaire. La voie laparoscopique a été plusieurs fois décrite depuis 1993 [22–28] ; elle serait une voie d'abord intéressante, surtout chez les jeunes adultes actifs, en revanche y est associé un faible risque de plaie vésicale [29].

> *Point fort*
>
> **Pathologie congénitale de l'ouraque**
>
> • Les affections congénitales sont liées à un défaut d'oblitération de l'ouraque.
>
> • Elles comprennent les kystes, les fistules, les sinus à drainage alterné et les diverticules.
>
> • Le diagnostic est évoqué cliniquement et confirmé par l'échographie (kyste et diverticule) et la fistulographie (fistule et sinus).
>
> • Le risque de dégénérescence maligne justifie le traitement chirurgical.

■ Tumeurs de l'ouraque

Épidémiologie

La première description de tumeur de l'ouraque serait l'œuvre de Hue et Jacquin en 1863 [3]. Le cancer de l'ouraque est très rare. Il représente 0,01 % des cancers de l'adulte et 0,17 à 0,34 % des cancers de la vessie [3, 30, 31]. Il atteint plus souvent l'homme (65 à 80 %), âgé de 40 à 70 ans (68 % des cas). Il peut cependant survenir à tout âge, avec des extrêmes publiés de 6 à 85 ans, mais son type histologique est plus rare [32].

Histologie

Deux grandes théories s'affrontent à propos de l'oncogenèse des tumeurs de l'ouraque.

La première et la plus courante est une dégénérescence de l'épithélium transitionnel ; la seconde serait une persistance d'îlots de cellules embryonnaires mucosécrétantes [33].

Ces tumeurs sont pour l'essentiel des adénocarcinomes mucosécrétants (69 % des cas) ou non sécrétants (15 %). Plus rarement, il s'agit de sarcomes, de carcinomes à cellules transitionnelles ou épidermoïdes, parfois associés à des cellules ou à des kystes ouraquiens [34]. Macroscopiquement, l'adénocarcinome ouraquien se présente comme une tumeur encapsulée ou non, selon qu'il est situé respectivement en supravésical ou intravésical [35]. Des pseudotumeurs inflammatoires sans signe de malignité ont été également décrites [36].

Histoire naturelle

Au moment du diagnostic, 80 % des patients ont une tumeur déjà étendue [37]. Les adénocarcinomes ouraquiens se développent dans la paroi vésicale, à l'inverse des adénocarcinomes d'origine vésicale. La tumeur s'étend essentiellement par contiguïté, envahissant l'espace de Retzius, le péritoine, la paroi abdominale et la vessie [38]. Cette extension varie en fonction du type histologique de la tumeur, les adénocarcinomes envahissant la vessie, et les sarcomes le péritoine, la paroi abdominale et l'ombilic. Les récidives sont essentiellement locorégionales, survenant dans les deux ans postopératoires. Les métastases, de survenue tardive, sont pulmonaires, épiploïques, hépatiques, osseuses et ganglionnaires (iliaques et inguinales) [3].

Clinique

Le signe le plus fréquent est l'hématurie (macroscopique ou microscopique) dans 65 à 85 % des cas [3, 35, 38]. On recherche alors une masse sus-pubienne sensible, des douleurs abdominales, des troubles mictionnels, un suintement ombilical, des sécrétions urinaires muqueuses (25 % des cas), inconstantes, hautement évocatrices d'un adénocarcinome mucosécrétant mais non spécifiques de l'ouraque, et une déformation ombilicale.

Diagnostic

L'échographie est très utile, optimisée par l'absence d'interférences digestives. Elle précise les critères échographiques

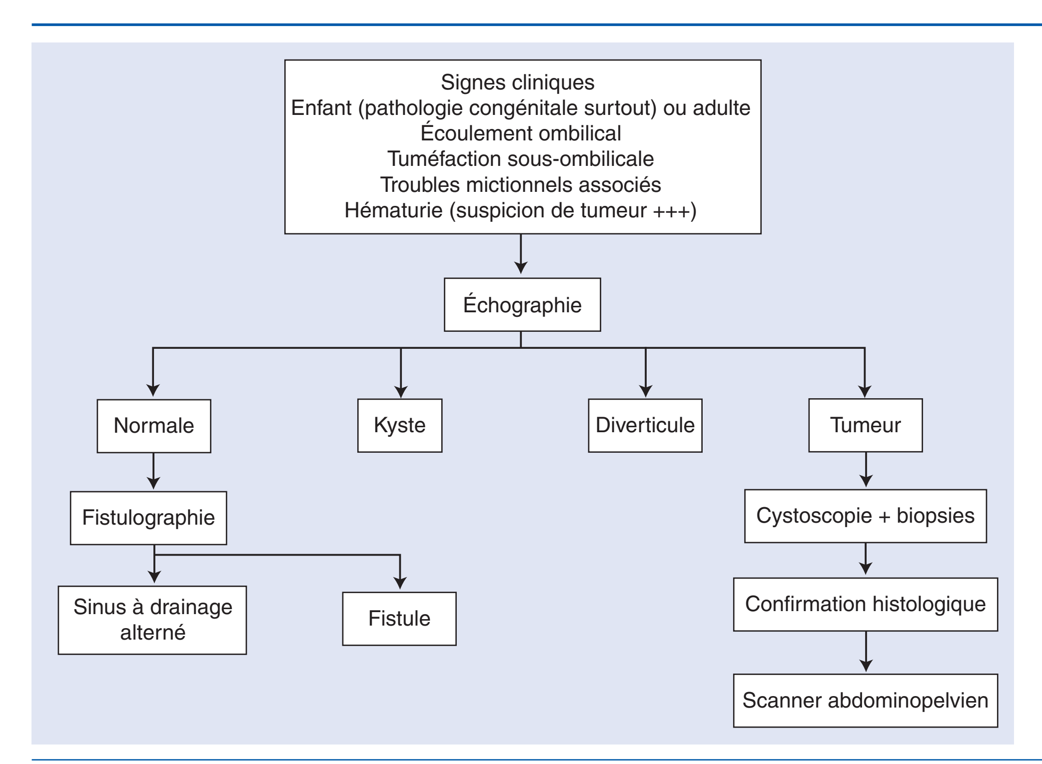


Figure 9. Arbre décisionnel. Stratégie diagnostique.

de la masse médiane, permet de détecter un envahissement vésical et de rechercher d'éventuelles localisations métastatiques.

La cystoscopie met en évidence, dans près de 90 % des cas, une tumeur papillaire ou polypoïde, siégeant au dôme ou à la face antérieure de la vessie, ou l'issue, lors d'une pression manuelle abdominale, d'un liquide gélatineux et hémorragique par l'orifice ouraquien. La cystoscopie est effectuée sous anesthésie générale, couplée à la palpation abdominale afin de préciser la taille et la mobilité de la tumeur. Une biopsie transurétrale est réalisée.

Le scanner est déterminant pour apporter des renseignements précis sur le stade lésionnel et l'envahissement locorégional ganglionnaire ou métastatique. Dans leur étude, Thali-Schwab et al. trouvent une majorité de tumeurs mixtes (solides et kystiques), 16 % de tumeurs solides pures ; en revanche, aucune n'était purement kystique. Des calcifications sont présentes dans 72 % des cas ; elles peuvent être périphériques, centrales ou les deux [33]. Le scanner peut permettre d'effectuer des biopsies guidées et de détecter d'éventuelles récidives après traitement.

L'IRM n'apporte pas de renseignements morphologiques supplémentaires par rapport au scanner. Elle peut être utile en cas de contre-indication au produit de contraste ou s'il existe un doute diagnostique.

En définitive, le diagnostic est histologique. Les critères permettant de classer la tumeur comme ouraquienne sont stricts : localisation de la tumeur dans la paroi vésicale, urothélium vésical bordant la tumeur non envahi, limite nette entre tumeur et épithélium vésical, présence de reliquats ouraquiens.

Traitement et pronostic

Bruins et al. ont trouvé, dans leur série de 152 cas répertoriés en Hollande entre 1989 et 2009, que 30 % des tumeurs étaient soit N+, soit M+ au moment du diagnostic. La survie globale à cinq ans est de 45 %, et les deux principaux facteurs pronostiques sont une atteinte métastatique ou une atteinte ganglionnaire. Secondairement, l'atteinte de la paroi abdominale, l'atteinte du péritoine, ainsi qu'une résection en marge non saine sont autant de facteurs influençant le pronostic [31].

Le traitement est chirurgical. Il consiste en l'exérèse partielle ou totale de la vessie, emmenant l'ombilic, l'ouraque et parfois le feuillet postérieur de la gaine des droits, associée à une lymphadénectomie pelvienne. Certaines équipes effectuent de principe une cystectomie totale, en raison des récidives vésicales fréquentes, mais la chirurgie conservatrice est validée [39–43]. En outre, la voie laparoscopique a été décrite [44, 45], ainsi que la cœlioscopie robot-assistée [46].

Le traitement chirurgical des stades localisés peut être curatif, alors qu'il n'existe aucun consensus pour les récidives ou les stades métastatiques qui sont peu chimiosensibles [30].

Au vu de la littérature [47], le risque chez l'adulte n'est pas la dégénérescence mais surtout l'impossibilité d'affirmer qu'une lésion est bénigne avant son exérèse. Cela justifie un traitement d'exérèse systématique [43].

La combinaison de la chirurgie et de la radiothérapie semble intéressante dans les stades métastatiques. Le pronostic de la tumeur de l'ouraque est redoutable, car la plupart du temps le diagnostic est fait à un stade avancé de la maladie : selon les auteurs, la survie varie de 9 à 25 % à cinq ans [3, 35, 36]. Le CA 125 serait un marqueur utile pour le suivi postopératoire, un taux élevé étant un argument pour une chimiothérapie complémentaire [34].

■ Conclusion

La pathologie congénitale de l'ouraque est rare. Certains signes cliniques doivent attirer en particulier l'attention : une mauvaise

> *“ Point fort*
>
> **Pathologie tumorale de l'ouraque**
> • Elle est dominée par l'adénocarcinome.
> • La grande difficulté à faire la différence avant confirmation anatomopathologique entre lésion bénigne et maligne pousse à l'exérèse systématique de toute masse sus-pubienne suspecte.
> • Une tumeur de l'ouraque est évoquée devant un syndrome de masse sus-pubien associé à une hématurie.
> • L'échographie est très utile ; une image médiane, supravésicale, calcifiée, est hautement suspecte. La cystoscopie permet la réalisation de biopsies confirmant le diagnostic. Le bilan d'extension comprend essentiellement un scanner abdominopelvien.
> • Le traitement est avant tout chirurgical.

cicatrisation ombilicale chez le nouveau-né ou bien une masse médiane sous-ombilicale (Fig. 9). L'échographie et la fistulographie apportent le plus souvent le diagnostic. Les tumeurs de l'ouraque ont un pronostic médiocre en grande partie lié au retard diagnostique. La chirurgie en est le traitement le plus efficace.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Kelalis PP, King LR, Belman AB. Urachal abnormalities. In: Clinical pediatric urology. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 613–9.
[2] Begg RC. Urachus: its anatomy, histology and development. *J Anat* 1930;**64**:170–83.
[3] Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, William RD, Fraley EE. Malignant urachal lesions. *J Urol* 1984;**131**:1–8.
[4] Blichert-Toft M, Nielsen OV. Congenital patient urachus and acquired variants. *Acta Chir Scand* 1971;**137**:807–14.
[5] Leicher-Düber A, Schumacher R. Urachal remnants in asymptomatic children: sonographic morphology. *Pediatr Radiol* 1991;**21**:200–2.
[6] Mollard P. Pathologie de l'ouraque. In: Précis d'urologie de l'enfant. Paris: Masson; 1984. p. 223–5.
[7] Rowe PC, Gearhart JP. Retraction of the umbilicus during voiding as an initial sign of a urachal anomaly. *Pediatrics* 1993;**91**:153–4.
[8] Blichert-Toft M, Koch F, Nielsen OV. Anatomic variants of the urachus related to clinical appearance and surgical treatment of urachal lesions. *Surg Gynecol Obstet* 1973;**137**:51–4.
[9] Schrek WR, Campbell WA. The relation of bladder outlet obstruction to urinary umbilical fistula. *J Urol* 1972;**108**:641–3.
[10] Renard O, Robert G, Guillot P, Pasticier G, Roche JB, Bernhard JC, et al. Lésions bénignes de l'ouraque : embryologie, diagnostic et traitements. *Prog Urol* 2008;**18**:634–41.
[11] Valla JS, Mollard P. Pathologie de l'ouraque chez l'enfant. *Chir Pediatr* 1981;**22**:17–23.
[12] Gleason JM, Bowlin PR, Bagli DJ, Lorenzo AJ, Hassouna T, Koyle MA, et al. A comprehensive review of pediatric urachal anomalies and predictive analysis for adult urachal adenocarcinoma. *J Urol* 2015;**193**:632–6.
[13] Irwin PP, Weston PM, Sheridan W, Matthews PN. Transitional cell carcinoma arising in a urachal cyst. *Br J Urol* 1991;**67**:103–4.
[14] McNeily AE, Koleitat N, Kiruluta HG, Homsy YL. Urachal abscesses: protean manifestations, their recognition and management. *Urology* 1992;**60**:530–5.
[15] Al-Hindawi MK, Aman S. Benign non-infected urachal cyst in an adult: review of the literature and a case report. *Br J Urol* 1992;**65**:313–6.
[16] Diehl K. A rare case of urachal calculus. *Br J Urol* 1991;**67**:327–8.
[17] Rich RH, Hardy BE, Filler RM. Surgery for anomalies of the urachus. *J Pediatr Radiol* 1991;**21**:321–3.
[18] Nagasaki A, Handa N, Kawanami T. Diagnosis of urachal anomalies in infancy and children by contrast fistulography, ultrasound and CT. *Pediatr Radiol* 1991;**21**:321–3.
[19] Cilento Jr BG, Bauer SB, Retik AB, Peters CA, Atala A. Urachal anomalies: defining the best diagnostic modality. *Urology* 1998;**52**:120–2.
[20] Little DC, Shah SR, St Peter SD, Calkins CM, Murphy JP, Gatti JM, et al. Urachal anomalies in children: the vanishing relevance of the preoperative voiding cystourethrogram. *J Pediatr Surg* 2005;**40**:1874–6.
[21] McCollum MO, MacNeily AE, Blair GK. Surgical implications of urachal remnants: presentation and management. *J Pediatr Surg* 2003;**37**:36–9.
[22] Trondsen E, Reiertsen O, Rosseland AR. Laparoscopic excision of urachal sinus. *Eur J Surg* 1993;**159**:127–8.
[23] Cadeddu JA, Boyle KE, Fabrizio MD, Schulam PG, Kavoussi LR. Laparoscopic management of urachal cysts in adulthood. *J Urol* 2000;**164**:1526–8.
[24] Cutting CW, Hindley RG, Poulsen J. Laparoscopic management of complicated urachal remnants. *BJU Int* 2005;**96**:1417–21.
[25] Fahlenkamp D, Winfield HN, Schonberger B, Mueller W, Loening SA. Role of laparoscopic surgery in pediatric urology. *Eur Urol* 1997;**32**:75–84.
[26] Jorion JL. Laparoscopic removal of urachal cyst. *J Urol* 1994;**151**:1006–7.
[27] Khurana S, Borzi PA. Laparoscopic management of complicated urachal disease in children. *J Urol* 2002;**168**:1526–8.
[28] Stone NN, Garden RJ, Weber H. Laparoscopic excision of a urachal cyst. *Urology* 1995;**45**:161–4.
[29] Siow SL, Mahendran HA, Hardin M. Laparoscopic management of symptomatic urachal remnants in adulthood. *Asian J Surg* 2015;**38**:85–90.
[30] Peugniez C, Ghoneim T, Leroy X, Amela E, Fantoni JC, Culine S, et al. Cancers de l'ouraque. *Bull Cancer* 2013;**100**:509–17.
[31] Bruins HM, Visser O, Ploeg M, Hulsbergen-van de Kaa CA, Kiemeney LA, Witjes JA. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based study. *J Urol* 2012;**188**:1102–7.
[32] Rafal RB, Markisz JA. Urachal carcinoma: the role of magnetic resonance imaging. *Urol Radiol* 1991;**12**:184–7.
[33] Thali-Schwab CM, Woodward PJ, Wagner BJ. Computed tomographic appearance of urachal adenocarcinoma: review of 25 cases. *Eur Radiol* 2005;**15**:79–84.
[34] Guarnaccia S, Pais V, Grous J, Spirito N. Adenocarcinoma of the urachus associated with elevated levels of CA 125. *J Urol* 1991;**145**:140–1.
[35] Vergos M, Messina MH, Desae Lhomme B, Chapuis O. Le cancer de l'ouraque. *J Chir* 1992;**129**:165–8.
[36] Kaskas M, Helfrich P, Dabrowski A, Buffin RP. Pseudo-tumeur inflammatoire de l'ouraque. *Presse Med* 1992;**21**:1374–6.
[37] Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, Wen S, Daliani D, Millikan RE, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2003;**169**:1295–8.
[38] Beck AD, Gaudin HJ. Carcinoma of the urachus. *Br J Urol* 1970;**42**:555–62.
[39] Krysiewicz S. Diagnosis of urachal carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Clin Imaging* 1990;**14**:251–4.
[40] D'Addessi A, Racioppi M, Fanasca A, La Rocca LM, Alcini E. Adenocarcinoma of the urachus: radical or conservative surgery? A report of a case and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 1998;**24**:131–3.
[41] Herr HW. Urachal carcinoma: the case for extended partial cystectomy. *J Urol* 1994;**151**:365–6.
[42] Santucci RA, True LD, Lange PH. Is partial cystectomy the treatment of the choice for mucinous adenocarcinoma of the urachus? *Urology* 1997;**49**:536–40.
[43] Kawakami S, Kageyama Y, Yonese J, Fukui I, Arai G, et al. Successful treatment of metastatic adenocarcinoma of the urachus: report of 2 cases with more than 10-year survival. *Urology* 2001;**58**:462.
[44] Milhoua PM, Knoll A, Bleustein CB, Ghavamian R. Laparoscopic partial cystectomy for treatment of adenocarcinoma of the urachus. *Urology* 2006;**67**, 423.el15–423.e17.
[45] Wadhwa P, Kolla SB, Hemal AK. Laparoscopic en bloc partial cystectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy for urachal adenocarcinoma. *Urology* 2006;**67**:837–43.
[46] Monzó Gardiner JI, García MF, Albornoz JM, Secin FP. Urachal adenocarcinoma treated with robotic assisted laparoscopy partial cystectomy. *Arch Esp Urol* 2013;**66**:608–13.
[47] Meeks JJ, Herr HW, Bernstein M, Al-Ahmadie HA, Dalbagni G. Preoperative accuracy of diagnostic evaluation of the urachal mass. *J Urol* 2013;**189**:1260–2.

V. Lescure.
A. Descazeaud (aurelien.descazeaud@chu-limoges.fr).
Service de chirurgie urologique, CHU de Limoges, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lescure V, Descazeaud A. Pathologie de l'ouraque. EMC - Urologie 2016;9(1):1-6 [Article 18-270-A-10].

IV - Urètre Masculin Et Pénis



Traumatisme de l'urètre antérieur : diagnostic et traitement

J. Biserte, J. Nivet

Les lésions traumatiques de l'urètre antérieur sont peu fréquentes, surtout dues à des traumatismes fermés, et rarement associées à des fractures du bassin ou à des polytraumatismes mettant en jeu le pronostic vital. Les lésions par chute à califourchon sont les plus fréquentes, l'urètre bulbaire, fixé, étant alors écrasé ou comprimé contre le bord inférieur de la symphyse pubienne. Le diagnostic de lésion urétrale est facilement suspecté grâce aux circonstances de l'accident, à la présence d'une urétrorragie ou d'une hématurie initiale, d'éventuelles difficultés mictionnelles et/ou d'hématome pénien, scrotal ou périnéoscrotal. Il doit toujours être confirmé et précisé par une urétrographie rétrograde, réalisée soit immédiatement, soit après quelques jours. Le traitement initial est la pose d'un cathéter vésical sus-pubien, si possible avant toute tentative de cathétérisme urétral ou même de miction. Les contusions urétrales ne nécessitent que la dérivation urinaire ou une sonde urétrale pendant quelques jours et guérissent habituellement sans séquelle. Le traitement des ruptures partielles et surtout totales reste controversé : dérivation sus-pubienne seule et traitement à distance, endoscopique ou chirurgical ouvert de la sténose urétrale qui se constitue dans la grande majorité des cas, et même toujours après rupture totale ; réalignement « urétroscopique » précoce et cathétérisme urétral prolongé (de 4 à 8 semaines selon la lésion), pour les ruptures partielles, plus discutable pour les ruptures totales ; urétrorraphie chirurgicale différée de quelques jours, attitude plutôt européenne et en particulier française pour les ruptures totales. Les traumatismes ouverts de l'urètre antérieur et les lésions urétrales associées à des fractures de verge (faux pas du coït) réclament une exploration chirurgicale et si possible une réparation immédiate. Après rupture de l'urètre antérieur, la principale séquelle est la sténose urétrale requérant très souvent un traitement chirurgical (urétrotomie interne endoscopique en cas de sténose courte, urétroplastie par lambeau pédiculé ou greffe libre en cas de sténose plus longue).

Mots clés : Urètre ; Traumatisme de l'urètre ; Cystostomie ; Endoscopie ; Sténose

Plan

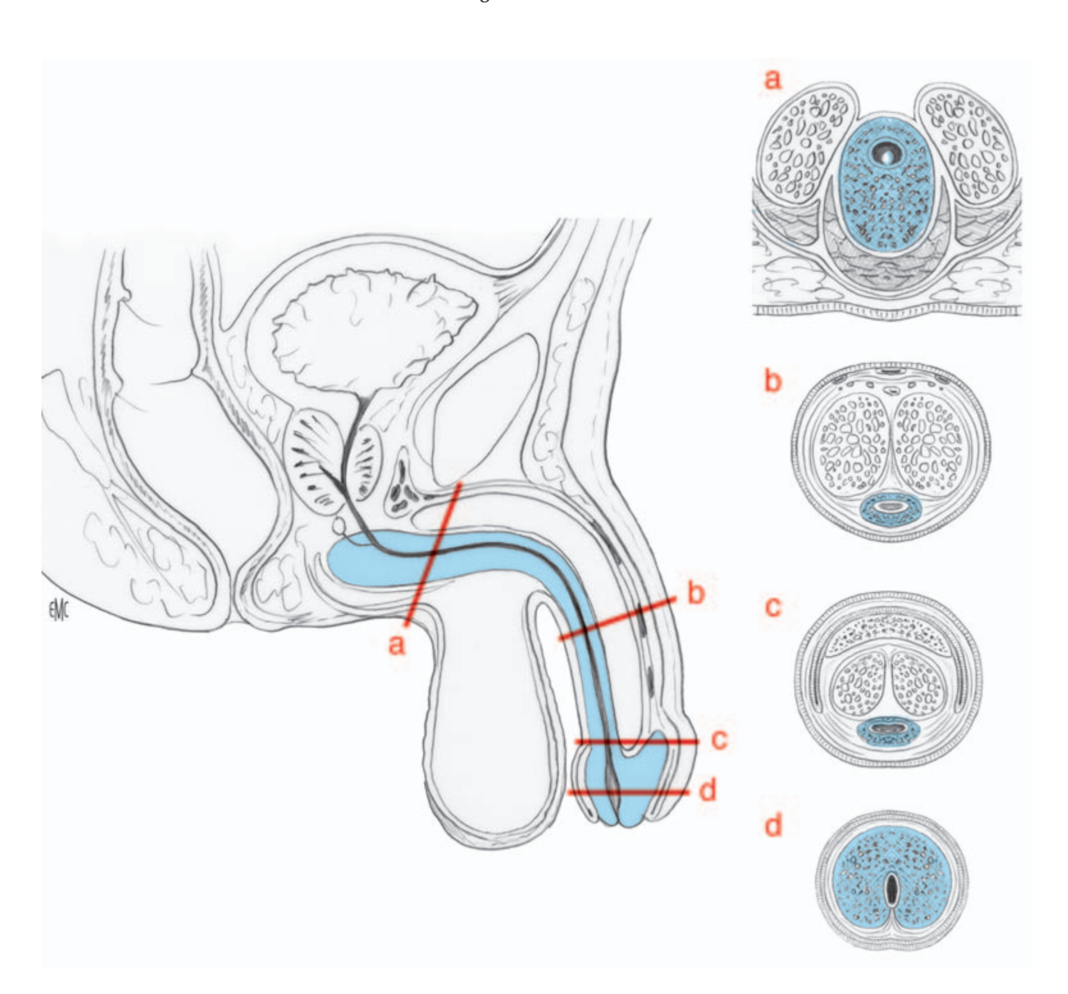


Figure 1. Coupes de l'urètre antérieur aux différents segments. a : urètre bulbaire ; b, c : urètre pénien ; d : fosse naviculaire.

Introduction

Les traumatismes de l'urètre antérieur représentent environ 10 % des traumatismes urogénitaux. À la différence des lésions de l'urètre postérieur, ces traumatismes s'inscrivent rarement dans un contexte vital ou de polytraumatisme et sont rarement associés à des fractures du bassin. Il s'agit dans la majorité des cas de traumatismes fermés atteignant souvent des sujets jeunes en pleine activité professionnelle et sexuelle. Si on inclut les traumatismes iatrogènes [1], ils sont cependant trois fois plus fréquents que les traumatismes de l'urètre postérieur, trois fois moins sinon [2]. Leur diagnostic, évoqué le plus souvent cliniquement par la présence d'une urétrorragie, repose sur l'urétrographie rétrograde. Si la prise en charge des contusions simples pose peu de problèmes, il n'en est pas de même pour les ruptures partielles et surtout les ruptures totales, qui peuvent être traitées immédiatement, en urgence différée, ou à distance au stade de sténose. À part se situent les lésions urétrales associées aux fractures des corps caverneux et les traumatismes ouverts, dont le diagnostic et la prise en charge sont spécifiques.

Anatomie [3-5]

Urètre

L'urètre est divisé en portions antérieure et postérieure séparées par le diaphragme urogénital. L'urètre antérieur mesure environ 15 cm chez l'homme adulte, et comprend successivement le bulbe urétral, l'urètre périnéal, la jonction pénoscrotale, l'urètre pénien ou pendulaire, la fossette naviculaire et le méat urétral. Après la dilatation bulbaire (sinus bulbaire), le calibre est presque constant jusqu'à une nouvelle augmentation à la fosse naviculaire, puis une diminution au méat, portion inextensible et la plus étroite de l'urètre antérieur. La portion fixe de l'urètre (périnéoscrotale et bulbaire), correspondant à la traversée du périnée antérieur, est plus exposée au traumatisme que la portion pénienne mobile, correspondant à la face inférieure de la verge.

L'urètre antérieur est entouré du corps spongieux qui participe à sa paroi et se répartit différemment selon la portion considérée. C'est un cylindre renflé en arrière et effilé en avant, où il se continue avec le tissu spongieux du gland. Le renflement postérieur, ou bulbe du pénis (bulbe spongieux), est développé en arrière de la pénétration de l'urètre. La face inférieure du bulbe est recouverte par les muscles bulbospongieux et l'aponévrose superficielle du périnée. Il y ainsi plus de tissu spongieux autour de l'urètre périnéobulbaire qu'autour de l'urètre pénien (Fig. 1).

Fascias

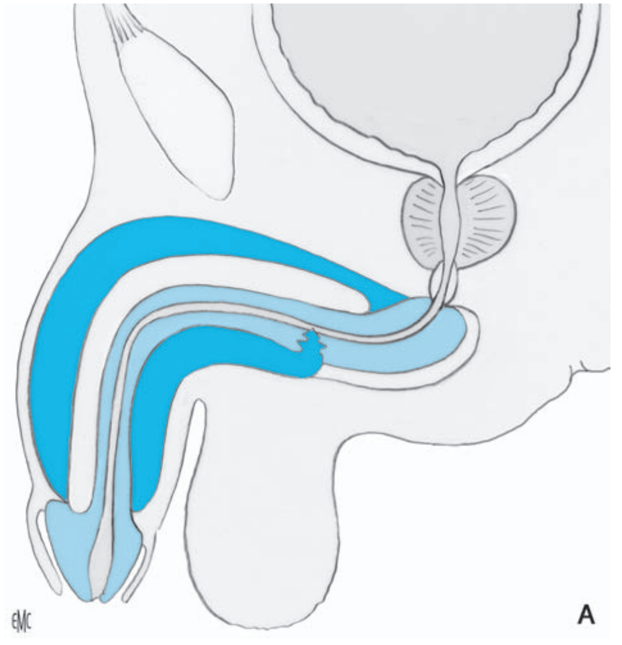
Fascia superficiel du pénis

C'est une couche de fibres musculaires lisses doublant en profondeur la peau pénienne et entourant lâchement le pénis. Il se connecte au fascia superficiel de la paroi abdominale antérieure (ou fascia de Scarpa) à la base du pénis. Dans le scrotum et dans le périnée, il se poursuit avec le fascia de Colles, et s'attache en arrière au centre tendineux du périnée et à la berge postérieure du diaphragme urogénital, latéralement aux ischions et aux branches ischiopubiennes.

Fascia profond du pénis (fascia pénien, de Buck)

C'est une enveloppe fibroélastique, mince couche dense, plus profonde que le fascia de Colles, qui entoure les corps érectiles et l'urètre, et recouvre les vaisseaux profonds du pénis.

Lors d'un traumatisme de l'urètre antérieur, si le fascia pénien est intact, l'extravasation (hématome ou urohématome) se produit le long du pénis, en manchon (Fig. 2). Si le fascia pénien est rompu, c'est le fascia de Colles qui limite l'extravasation : l'hématome est scrotal puis périnéal, en ailes de papillon, et peut se poursuivre sur la paroi abdominale antérieure et éventuellement jusqu'à la région sous-claviculaire (Fig. 3).



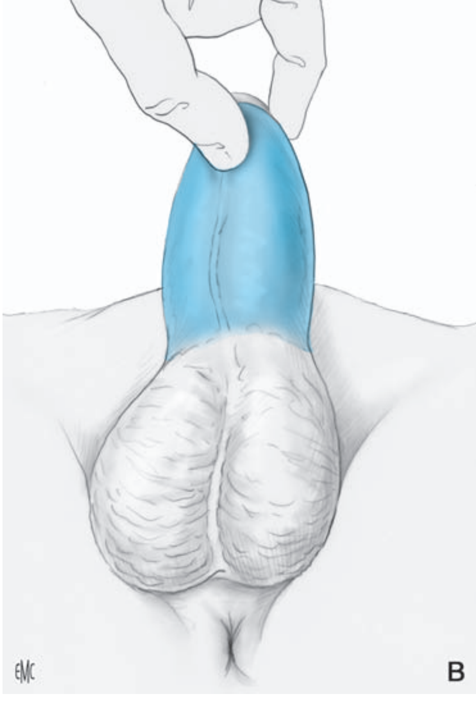
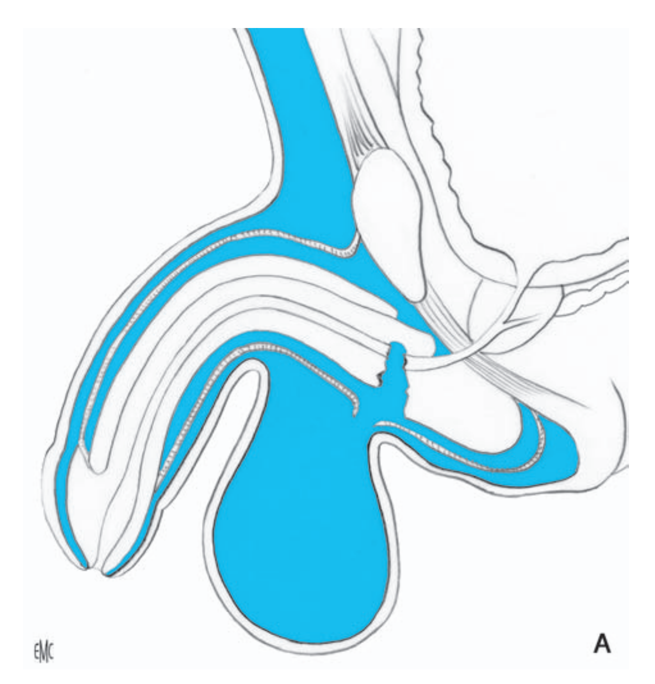


Figure 2.
A. Rupture de l'urètre avec fascia pénien intact : hématome pénien.
B. Hématome pénien.



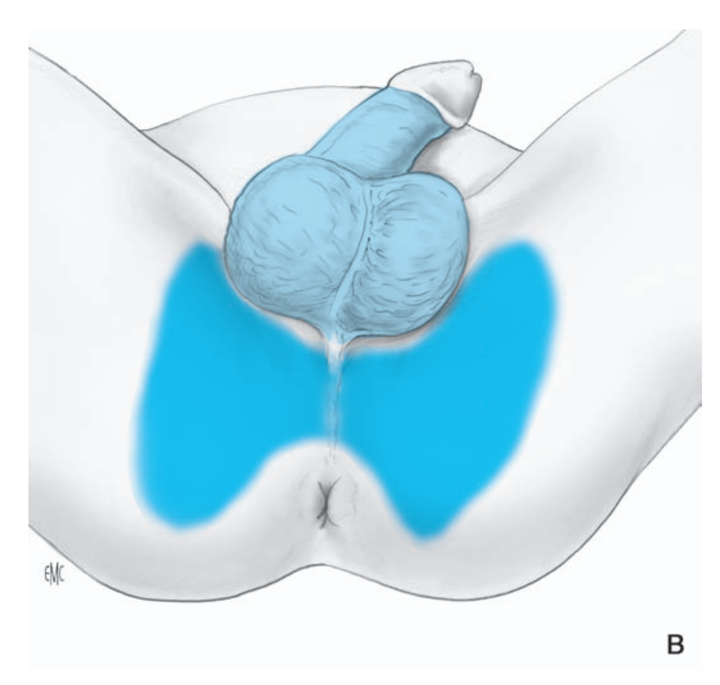


Figure 3.
A. Rupture de l'urètre, fascia pénien rompu : hématome scrotal ou périnéoscrotal.
B. Hématome périnéoscrotal.

Vascularisation de l'urètre

La vascularisation artérielle de l'urètre est assurée par des branches de l'artère pudendale interne (Fig. 4). Elle est double, proximale et distale ; l'urètre peut ainsi être détaché distalement ou proximalement :

- l'artère bulbo-urétrale est une branche proximale de l'artère pudendale ; elle pénètre dans le bulbe et y chemine parallèlement à l'urètre ; sa branche postérieure se dirige vers le bulbe, sa branche antérieure se dirige vers le corps spongieux et donne une artère urétrale ou artère inférieure du pénis, qui peut aussi naître de l'artère caverneuse ou de l'artère dorsale du pénis ;
- l'artère dorsale du pénis chemine à la face supérieure du corps caverneux en dehors de la veine dorsale profonde de la verge ; elle assure la vascularisation du gland, tout comme les branches terminales des artères caverneuses et bulbo-urétrales.

Le drainage veineux s'effectue par le plexus coronaire et la veine dorsale de la verge dans le plexus veineux prostatique (de Santorini) et dans les veines pudendales internes.

■ Étiologies des traumatismes de l'urètre antérieur

Traumatismes fermés

Les traumatismes fermés sont les plus fréquents des traumatismes non iatrogènes [6, 7]. Ils sont essentiellement provoqués par les chutes à califourchon (*straddle injury* des Anglo-Saxons) : l'urètre est écrasé ou comprimé contre la branche inférieure du pubis et en particulier le ligament arqué sous-pubien. La lésion siège à environ 1 cm en avant du bulbe. Il s'agit classiquement de la chute à califourchon sur un barreau d'échelle, mais aussi

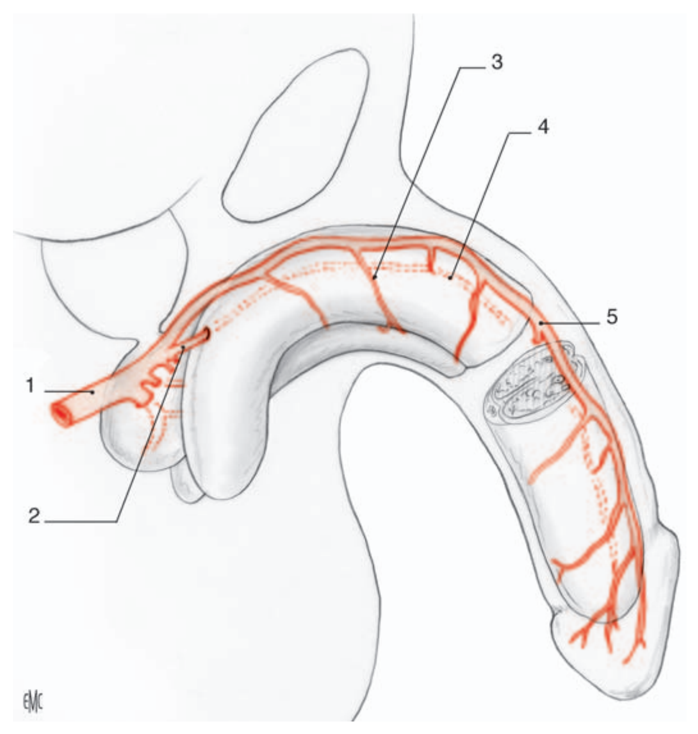


Figure 4. Vascularisation artérielle de l'urètre. 1. Artère pudendale interne ; 2. artère bulbo-urétrale ; 3. artère circonflexe ; 4. artère caverneuse ; 5. artère dorsale du pénis.

des traumatismes sur le bord d'une planche à roulettes, ou sur un guidon ou le cadre d'une bicyclette, ou encore le bouchon de réservoir d'essence d'un motocycle. Il peut aussi s'agir de traumatismes directs de type coup de pied au périnée. Ces traumatismes fermés sont rarement associés à des fractures du bassin et exceptionnellement à des ruptures de l'urètre membraneux.

Traumatismes ouverts

Les traumatismes pénétrants de la verge ou du périnée, nettement moins fréquents que les traumatismes fermés, sont par définition associés à des plaies péniennes, périnéales ou scrotales et parfois à des lésions rectales. Il s'agit de plaie par balle ou arme blanche, d'empalement, responsables plutôt de lésion de l'urètre périnéobulbaire, ou de morsure d'animaux, ou d'amputation de verge intéressant plutôt l'urètre pénien.

Traumatismes « sexuels »

Il s'agit de rupture des corps caverneux ou « faux pas du coït », résultant d'une flexion forcée ou d'une torsion de la verge en érection. Les ruptures des corps caverneux sont associées dans environ 20 % des cas à des ruptures de l'urètre, et siègent dans 50 % des cas à la jonction pénoscrotale et dans 25 % des cas à l'urètre pénien [8]. Les lésions urétrales sont le plus souvent partielles [9, 10].

Dans cette catégorie des traumatismes dits sexuels, on peut aussi mentionner les lésions de l'urètre antérieur par introduction de corps étranger, soit dans le but d'une stimulation sexuelle, soit chez des sujets présentant des troubles psychiatriques, ou encore des perforations de l'urètre par prothèse pénienne, lésions plus fréquentes si une sonde urétrale est laissée à demeure chez un patient porteur de prothèse.

Traumatismes iatrogènes

Ils sont en fait les plus fréquents, mais en général mineurs. Les examens ou la chirurgie endoscopique entraînent surtout des lésions du bulbe [1]. Le cathétérisme urétral agresse plutôt le méat urétral, la fosse naviculaire mais aussi le bulbe, par exemple ballon gonflé dans l'urètre ou retrait intempestif d'une sonde à ballonnet, ballonnet gonflé. Les autres traumatismes iatrogènes sont les lésions de l'urètre lors de la réalisation d'une circoncision [11, 12] ou de l'implantation d'une prothèse pénienne, et les ulcérations urétrales sur manchette de sphincter urinaire artificiel qui ont des mécanismes particuliers :

- les ulcérations précoces sont en fait des plaies de l'urètre méconnues au moment de la mise en place de la prothèse, ou parfois reconnues et suturées ;
- les ulcérations secondaires sont dues soit à une infection de la prothèse, soit à un traumatisme iatrogène (tentative de sondage sphincter fermé ou cathétérisme urétral prolongé, avec ou surtout sans désactivation du dispositif) ;
- les ulcérations tardives peuvent être dues à une atrophie progressive de la paroi urétrale au niveau de la manchette du sphincter urinaire artificiel.

Quel que soit le mécanisme de la lésion, ces ulcérations urétrales sur manchette doivent faire enlever la prothèse, le plus souvent en totalité. Un sphincter urinaire artificiel peut éventuellement être remis en place quelques mois plus tard après vérification de l'absence de sténose urétrale.

Les traumatismes iatrogènes de l'urètre antérieur sont parfois méconnus et expliquent notamment les sténoses secondaires du méat, de la jonction pénoscrotale ou de l'urètre bulbaire survenant dans 5 % des cas après une résection endoscopique prostatique.

Traumatismes de l'enfant

Chez l'enfant, les mécanismes sont globalement les mêmes que chez l'adulte [13-16], mais les lésions par chute à califourchon ou trauma direct du périnée sont proportionnellement plus fréquentes que chez l'adulte. Les accidents de la voie publique sont plus rares que chez l'adulte jeune. En revanche, l'urètre de l'enfant est plus fragile et donc plus sensible au traumatisme iatrogène, en particulier par sondage traumatique.

Pour certains [17, 18], l'association de fracture par chute à califourchon et de disjonction sacro-iliaque est plus fréquente chez l'enfant.

■ Lésions urétrales [19]

Contusion

Dans une contusion de l'urètre, il n'y a pas de rupture épithéliale, les fascias sont intacts et l'hématome est circonscrit. Un hématome sous-muqueux peut cependant provoquer une dysurie, voire une rétention aiguë d'urine.

Rupture partielle

La rupture partielle est une solution de continuité de la paroi urétrale avec atteinte plus ou moins importante du corps spongieux (une fois sur deux), mais persistance au minimum d'un pont muqueux entre les deux extrémités urétrales.

Rupture complète

Elle est plus rare ; il ne persiste aucun pont muqueux entre les deux extrémités qui sont plus ou moins rétractées.

■ Diagnostic clinique des lésions de l'urètre antérieur

Interrogatoire du blessé ou de son entourage

Il permet de préciser les circonstances de l'accident, souvent très évocatrices, l'existence de miction spontanée survenue depuis le traumatisme et ses modalités (normale, difficile, hématurie, douleur, modification locale ...), s'il y a eu tentative de sondage, ou la survenue au cours d'une érection.

Urétrorragie

Elle est présente dans au moins 75 % des cas [21-23] et pour certains quasi constante [10, 24]. Elle peut être remplacée par la présence de sang au méat urétral ou sur les sous-vêtements, ou encore seulement extériorisée par l'expression du gland.

> **Point fort**
>
> **Classification de Moore [20] appliquée à l'urètre antérieur :**
> • lésion de type 1 : contusion. Urétrocystographie rétrograde et mictionnelle normale ;
> • lésion de type 2 : élongation. Urétrocystographie rétrograde et mictionnelle normale ;
> • lésion de type 3 : rupture partielle. Extravasation en urétrocystographie, mais passage vésical du produit de contraste ;
> • lésion de type 4 : rupture complète. Extravasation de produit de contraste, mais pas de passage vésical ; écart interfragmentaire inférieur à 2 cm ;
> • lésion de type 5 : rupture complète avec écart interfragmentaire supérieur à 2 cm.

Hématurie initiale

Une hématurie initiale, en général de faible intensité, peut être également signalée s'il y a eu une miction depuis le traumatisme. Il n'y a cependant aucun parallélisme entre l'importance du saignement et la lésion ; notamment, une lésion minime du corps spongieux peut saigner abondamment.

Difficultés mictionnelles

Une dysurie, pouvant aller jusqu'à la rétention aiguë d'urine, peut être due à une compression de l'urètre par œdème ou hématome. En réalité, la rétention aiguë suggère plutôt une rupture complète. Une tentative de miction dans ces conditions peut s'accompagner d'une douleur et d'une augmentation du volume de la verge par extravasation d'urine.

Hématomes

Un hématome pénien, périnéal ou périnéoscrotal peut être présent en cas de rupture de l'urètre : hématome limité à la verge, en manchon plus ou moins expansif à la miction si le fascia pénien (de Buck) est intact, hématome qui peut s'étendre au scrotum, au périnée en ailes de papillon et à la paroi abdominale jusqu'à la fosse sous-claviculaire si le fascia pénien est rompu et limité alors par le fascia de Colles [2, 23].



Examen clinique

En dehors des modifications locales de la peau périnéale ou pénienne, de la présence d'une tuméfaction sensible ou d'un hématome, on recherche des lésions associées en cas de traumatisme pénétrant (au scrotum et au rectum), en réalisant notamment un toucher rectal.

Traumatismes iatrogènes

Ils sont en principe de diagnostic facile : ils se caractérisent par l'apparition d'une urétrorragie et souvent l'impossibilité du cathétérisme en cours ou l'inefficacité de la sonde à demeure mise en place. Il n'y a évidemment pas de lésion du fascia pénien et un hématome périurétral est rare. En revanche, une lésion rectale peut être associée en cas de traumatisme du bulbe urétral.

Diagnostic tardif ou méconnu

Le diagnostic d'une lésion de l'urètre antérieur peut aussi être tardif, réalisé au stade d'infection de l'hématome ou de l'urohématome, évoluant vers un phlegmon périurétral, une cellulite périnéale ou périnéoscrotale parfois gravissime et réclamant un traitement urgent (débridement chirurgical, drainage des urines par cystostomie sus-pubienne, antibiothérapie).

Le traumatisme de l'urètre antérieur, qu'il s'agisse de chute à califourchon ou de traumatisme iatrogène, peut enfin passer inaperçu, notamment chez l'enfant ; l'urétrorragie peut être minime, transitoire et non signalée ni remarquée. Ces lésions peuvent être responsables de la constitution ultérieure d'une sténose de l'urètre périnéal en particulier. Ainsi, dans l'étude de Park [25], 47 des 78 traumatismes de l'urètre bulbaire par chute à califourchon étaient traités au stade de sténose (mais certains d'entre eux avaient néanmoins fait l'objet d'un traitement initial).

■ Diagnostic paraclinique

Urétrographie rétrograde et mictionnelle (Fig. 5)

En cas de traumatisme fermé, le diagnostic de lésion de l'urètre antérieur repose sur l'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle [2, 26-29]. Cet examen est moins utile dans les autres cas : par exemple, un traumatisme iatrogène, une plaie évidente de urètre, en cas de lésion associée nécessitant une exploration chirurgicale immédiate, ou dans le cas d'une association de rupture des corps caverneux car ici aussi c'est l'exploration chirurgicale immédiate qui vérifie systématiquement l'urètre.

En dehors de ces circonstances, l'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle est à faire devant toute suspicion de rupture de l'urètre, avant toute tentative de sondage et même si possible avant toute tentative de miction. Une radiographie du bassin sans préparation débute l'examen : elle est le plus





Figure 5.
A, B. Rupture complète avec extravasation scrotale.

souvent normale. L'examen doit être réalisé stérilement, en utilisant un produit de contraste hydrosoluble. Une sonde à ballonnet 12 ou 14 F dont le ballonnet est gonflé de 1 à 2 ml dans la fosse naviculaire ou les derniers centimètres de l'urètre permet une injection prudente, lente, à basse pression, de 20 à 30 ml de produit de contraste, suivie sous radioscopie de manière à réduire au maximum l'éventuelle extravasation, éviter le reflux veineux qui pourrait masquer la lésion urétrale et ne pas provoquer de spasme du sphincter strié. Si la radioscopie n'est pas possible, des clichés successifs après injection répétée de 5 à 10 ml de produit de contraste sont réalisés. Des clichés en oblique à 30° sont nécessaires pour dérouler l'urètre périnéo-bulbaire. Un rinçage de l'urètre avec un sérum physiologique permet parfois de mieux voir l'extravasation de produit de contraste.

Si le blessé est déjà porteur d'un cathéter sus-pubien, on peut réaliser une cystographie antégrade associée ou non à l'urétrocystographie rétrograde. Si le blessé est déjà porteur d'une sonde vésicale, mais suspect de lésion urétrale, une urétrographie péricathéter ou une urétrographie mictionnelle peuvent être tentées.

Dans le cas d'une contusion ou d'une élongation de l'urètre, cette exploration radiographique est normale : il n'y a pas d'extravasation, tout au plus une diminution localisée du calibre de l'urètre ; le produit passe facilement dans la vessie.

En cas de rupture, on constate une extravasation de produit de contraste, provoquant une opacité floue diffusant dans le corps spongieux et entourant l'urètre en manchon, souligné parfois par une ligne claire. Le produit de contraste est ensuite lentement repris par les veines de drainage de la verge et peut gagner les plexus veineux pelviens. Si la rupture est partielle, il existe une opacification du segment urétral proximal et un passage vésical. Il n'y a aucun passage si la rupture est complète. L'extravasation peut se poursuivre vers le périnée ou le scrotum si le fascia pénien est rompu, avec opacification des veines de drainage.

Dans les traumatismes iatrogènes de l'urètre, la « fausse route » siège souvent au cul-de-sac bulbaire et se traduit par une image d'addition irrégulière dans l'axe de l'urètre périnéal.

Urétrocystoscopie

Cet examen n'a, pour la plupart des auteurs, pas sa place en urgence pour le diagnostic de lésion de l'urètre antérieur. Elle risque d'aggraver le traumatisme et d'augmenter l'extravasation, même si elle est réalisée dans les meilleures conditions et prudemment. L'examen endoscopique peut éventuellement être utile secondairement pour l'éventuelle évaluation d'une rupture partielle (et pour certains son traitement immédiat).

Cathétérisme urétral

De même, le cathétérisme urétral risque d'aggraver les lésions et classiquement de compléter une rupture partielle [23, 30-32], même si ce risque est peut-être plus théorique que réel [22]. Le cathétérisme peut aussi provoquer une infection et a pu être jugé responsable d'augmenter le risque de sténose ultérieure et/ou de rendre ces sténoses plus difficiles à traiter [25].

En fait, le cathétérisme urétral risque surtout d'être trompeur, car la sonde peut passer malgré une rupture totale ou buter sur une rupture partielle ou sur un spasme du sphincter strié [21, 33].

Échographie

L'échographie est peu utile dans le diagnostic de rupture de l'urètre antérieur. Elle évaluerait plutôt l'existence d'un hématome pelvien. Certains l'utilisent dans le cas de doute d'une rupture des corps caverneux. Enfin, l'échographie peut être intéressante pour la mise en place d'un cathéter sus-pubien. Une échographie abdominale est systématique en cas de traumatisme abdominal associé, à la recherche de signes d'hémopéritoine.

Tomodensitométrie. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'étude tomodensitométrique du pelvis et du périnée a peu d'intérêt, sauf en cas de fracture associée du bassin ou d'hématurie totale faisant rechercher une autre lésion de l'appareil urinaire. L'IRM n'a pas de place pour le diagnostic d'un traumatisme récent de l'urètre.

■ Évolution des lésions

L'extravasation d'urine fait surtout courir un risque d'infection, notamment en l'absence de diagnostic et/ou de drainage vésical.

La reprise de l'urétrorragie est une complication bénigne facilement contrôlée par une compression locale, de même qu'un hématome périnéal expansif.

À distance, le risque principal est celui de la constitution d'une sténose, en principe localisée à la zone traumatisée. Une fistule urétrocutanée peut être consécutive à un traumatisme pénétrant ou à une tentative de réparation chirurgicale immédiate. Une impuissance a parfois été signalée, rapportée à des lésions nerveuses périurétrales ou à des facteurs psychiques [34].

■ Traitement

En urgence, après la mise en condition du blessé si nécessaire, il faut, en cas de suspicion ou de certitude de lésion urétrale (qu'il s'agisse d'ailleurs de l'urètre antérieur ou postérieur), mettre en place, au besoin sous guidage échographique, un cathéter vésical sus-pubien et éviter absolument le cathétérisme urétral aveugle. L'urétrographie rétrograde est réalisée soit immédiatement (pour les Anglo-Saxons en particulier), soit après quelques jours. Sa réalisation immédiate n'est à vrai dire nécessaire que si l'on envisage un traitement précoce. Si on préfère un traitement en urgence différée ou secondaire, elle peut fort bien être réalisée après quelques jours.

Traumatismes fermés

La conduite à tenir dépend du type de la lésion diagnostiquée en urétrographie.

Contusion urétrale

La contusion urétrale guérit en général sans traitement particulier sans séquelle et le risque de sténose à distance est très faible.

Si les mictions sont possibles et faciles, il n'est pas nécessaire de drainer les urines. Un contrôle urétrographique est réalisé à distance (6 mois par exemple).

Si au contraire il existe une dysurie ou plus rarement dans ces lésions une rétention aiguë, on a le choix entre soit laisser le cathéter sus-pubien, soit le remplacer prudemment par une sonde vésicale. Le cathéter sus-pubien a l'avantage de permettre le contrôle urétrographique avant son ablation et de tester la reprise des mictions. Un contrôle urétrographique par le cathéter ou autour de la sonde urétrale est réalisé à 3 ou 4 jours. Le drainage est enlevé si les mictions sont faciles. Un contrôle ultérieur, par exemple à 6 mois, est nécessaire.

Rupture urétrale

Il est important de souligner que la réparation chirurgicale d'une rupture de l'urètre n'est pas forcément facile [31]. On risque de surestimer les lésions, en particulier les lésions du tissu spongieux dévitalisé, ce qui amènerait à un sacrifice trop important de tissu urétral et augmenterait le risque de sténose [25].

Rupture partielle

Cette lésion est le plus souvent traitée sans chirurgie immédiate. Le drainage vésical est réalisé de préférence par cathéter vésical sus-pubien. La conduite à tenir ultérieure dépend du résultat d'une nouvelle urétrographie réalisée le cinquième ou le septième jour :

- urétrographie normale (éventualité rare) : on peut procéder à une ablation du cathéter avec contrôle clinique et urétrographique à 6 mois et à 12 mois ;



Figure 6. Sténose post-traumatique typique.

- persistance d'une extravasation : on maintient le cathéter sus-pubien 7 à 10 jours supplémentaires avant un nouveau contrôle ;
- sténose urétrale courte sans extravasation : on peut mettre en place, après dilatation et sous contrôle endoscopique ou après urétrotomie interne, une sonde urétrale jusqu'à un nouveau contrôle urétrographique à 1 semaine environ.

Ying-Hao [33] propose une autre solution : le réalignement urétroscopique précoce.

Par analogie avec les résultats publiés du réalignement endoscopique dans les ruptures de l'urètre postérieur et considérant que dans les ruptures antérieures l'écart interfragmentaire est probablement moins important que dans les ruptures postérieures, en raison d'un urètre proximal moins mobile, il réalise, sous anesthésie locale, une urétroscopie jusqu'à la lésion, que l'endoscope ne franchit pas pour ne pas l'aggraver ; un guide métallique est alors passé jusque dans la vessie, sur lequel une sonde de Foley 22 F est mise en place et laissée 2 à 4 semaines. Ce geste a pu même être réalisé en urgence, toujours sous anesthésie locale, après échec d'une tentative de cathétérisme urétral dans quatre ruptures partielles. Sur 12 cas de rupture partielle, il observe, avec un recul de 56 mois en moyenne (de 39 à 85), une seule sténose modérée traitée par autodilatation avec une sonde 18 F une fois par semaine pendant quelques semaines. Les auteurs insistent sur le moindre coût de cette prise en charge.

Dans tous les cas, des contrôles ultérieurs réalisés à 6 mois et à 12 mois, voire au-delà, recherchent la constitution d'une sténose urétrale [23]. Le risque de sténose ultérieure varie selon les auteurs de 10 à ... 90 % [25, 35, 36] (Fig. 6).

Rupture complète

Comme pour les ruptures complètes de l'urètre postérieur, le choix thérapeutique est en théorie entre une réparation immédiate, une réparation différée de quelques jours, ou le maintien de la dérivation par cathéter sus-pubien et réparation tardive (entre 3 et 6 mois). Ce choix dépend des lésions associées, de l'importance de l'hématome, de l'importance de l'extravasation en urétrocystographie rétrograde, et surtout des habitudes de l'urologue. Presque tous les auteurs s'accordent pour éviter un abord chirurgical en urgence. Pourtant, dans sa série de 16 cas, Ying-Hao [33] a réalisé dans deux cas de rupture complète un réalignement endoscopique en urgence, après échec d'une tentative de cathétérisme urétral ; mais cette attitude est très innovante et le plus souvent le traitement n'est effectué que quelques jours après le traumatisme.

Trois attitudes peuvent être proposées :

- réalignement endoscopique précoce [33] ;
- réparation chirurgicale différée [10, 37, 38] ;
- réparation chirurgicale à distance [2, 25].

L'attitude la plus prudente est sûrement le maintien du drainage par cathéter sus-pubien suivi d'un contrôle urétrographique antégrade et rétrograde précoce ou tardif. En effet, un contrôle précoce peut parfois mettre en évidence une sténose incomplète et courte avec passage urétral, éventualité rare dans le cas d'une rupture complète ; un réalignement endoscopique sur sonde urétrale pourrait alors être tenté. Le plus souvent, le contrôle urétrographique met en évidence une obstruction complète. On maintient le cathéter sus-pubien 3 à 6 mois, puis on traite la sténose (par urétrorraphie terminoterminale si elle est courte, greffe cutanée libre ou pédiculée si elle est longue ou au maximum en réalisant une urétroplastie en deux temps).

Park et Mac Aninch [25] défendent cette attitude à propos d'une série de 78 cas de lésions de l'urètre antérieur dont 31 vus en urgence et 47 à distance du traumatisme.

Leurs arguments sont les suivants :

- pour les patients vus au moment du traumatisme, tous les cas ayant eu une tentative de traitement immédiat (six cas) ont évolué vers la sténose urétrale contre seulement (?) 22 des 25 cas (88 %) qui n'avaient eu qu'une dérivation par cathéter sus-pubien ;
- lorsqu'un geste a été réalisé initialement, le traitement des sténoses secondaires tendait statistiquement à être plus complexe qu'en l'absence de geste initial (plus de greffes ou de lambeaux pédiculés par rapport aux urétrorraphies terminoterminales, dont les résultats sont en général meilleurs) ;
- dans les 47 cas de lésion urétrale vue au stade de sténose, 46 (98 %) ont dû être opérés et là aussi des traitements plus complexes étaient nécessaires s'il y avait déjà eu un geste urétral au moment de l'accident ;
- enfin, les sténoses de diagnostic tardif étaient plus longues s'il n'y avait pas eu de dérivation sus-pubienne en urgence, peut-être par extravasation plus importante dans le tissu spongieux, source de réaction inflammatoire plus marquée.

Le réalignement endoscopique est également proposé par Ying-Hao [33] dans les ruptures complètes. La technique est la même que celle décrite pour les ruptures partielles. Le traitement est réalisé sous anesthésie locale. La sonde de drainage est laissée en place de 6 à 8 semaines. Sur les six cas de rupture complète ainsi traités, il n'observe, avec un recul de 56 mois, qu'une sténose modérée traitée par autodilatation. Cette équipe réaligne l'urètre très précocement, dans les heures qui suivent l'accident et sans dérivation sus-pubienne. Il paraît plus prudent de ne tenter ce geste qu'après quelques jours.

La troisième possibilité est donc la réparation chirurgicale en urgence différée, 4 à 7 jours après le traumatisme (après l'urétrographie). Le patient est installé en position de lithotomie. Une incision périnéale (verticale ou en U inversé) permet d'aborder l'urètre bulbaire, après dissection des muscles bulbospongieux séparés sur la ligne médiane. Les extrémités urétrales sont libérées de manière à effectuer une anastomose terminoterminale sans tension. L'excision des tissus contus doit être limitée. Les extrémités urétrales sont spatulées. La suture est réalisée à points séparés de monofil résorbable sur une sonde de Foley siliconée qui est laissée en place de 7 à 14 jours. Un contrôle radiographique est réalisé soit par le cathéter sus-pubien, soit après ablation de la sonde, soit même autour de la sonde. Si une fuite de produit de contraste est mise en évidence, la sonde est remise en place ou maintenue jusqu'à un nouveau contrôle une semaine plus tard. Les taux de succès de cette technique vont de 50 à 87,5 % selon les séries.



Traumatismes ouverts

Les traumatismes pénétrants réclament en général une exploration chirurgicale en urgence avec bilan de la lésion urétrale et recherche de lésions associées des organes génitaux externes et du rectum (Fig. 7).

Selon la lésion, deux types de traitements peuvent être appliqués.

Une suture primaire sans tension peut être réalisée sur une lésion partielle et/ou franche dans une plaie peu souillée ; une sonde de type Foley de préférence siliconée, charrière 14 F ou 16 F, est laissée en place entre 10 et 15 jours. Il faut s'évertuer à

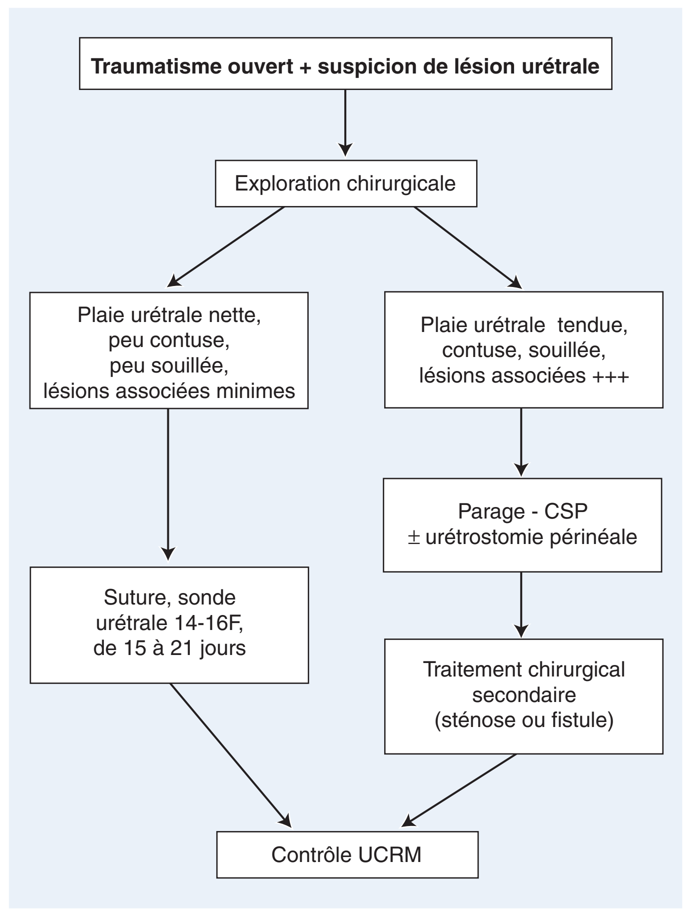


Figure 7. Arbre décisionnel. Conduite à tenir devant un traumatisme ouvert de l'urètre. CSP : cathéter sous-pubien ; UCRM : urétrocystographie rétrograde et mictionnelle.

interposer différents plans entre l'urètre et la peau. Une antibiothérapie est instituée. Un contrôle urétrographique est effectué après 10 à 15 jours. La sonde n'est définitivement enlevée que lorsqu'il n'y a plus d'extravasation.

À l'opposé, si la plaie est importante, sale, à berges contuses ou déchiquetées, ou avec perte de substance urétrale, la suture n'est pas possible et ne doit pas être tentée. Il faut alors éviter les manœuvres agressives de mobilisation urétrale ou de parage extensif du tissu spongieux, et préférer une cicatrisation dirigée sur sonde avec réparation secondaire de la fistule urétrocutanée ou même confection délibérée d'une urétrostomie cutanée qui sera refermée à distance.

Traumatismes iatrogènes

Il s'agit de fausse route de dilatation urétrale, de sondage ou de cathétérisme urétral par instrumentation aveugle. Le traumatisme est en général mineur, ne réclamant aucun traitement ou simplement le maintien pendant quelques jours d'une sonde vésicale à demeure. Si la mise en place de la sonde se révèle impossible, un cathéter sus-pubien est laissé en place quelques jours avant de réaliser un contrôle radiographique (par le cathéter et/ou par voie urétrale) avant son ablation. Une atteinte rectale par lésion du bulbe nécessite également la mise en place d'un cathéter sus-pubien mais va guérir le plus souvent sans séquelle.

En fait, le traitement des traumatismes iatrogènes est surtout préventif : éviter les manœuvres aveugles forcées ; éviter de gonfler le ballonnet sans s'être assuré qu'il est bien dans la vessie ; éviter les tractions intempestives sur la sonde à demeure ; utiliser des instruments adaptés au calibre de l'urètre et bien lubrifiés.

Corps étrangers de l'urètre

Le traitement consiste en l'ablation endoscopique sous anesthésie du corps étranger, la réalisation éventuelle d'une urétrographie de contrôle immédiate, la mise en place d'une sonde urétrale, voire d'un cathéter sus-pubien s'il existe une extravasation importante, suivie d'un contrôle radiographique quelques jours plus tard avant l'ablation du drainage.

Rupture de l'urètre au cours de la mise en place d'une prothèse pénienne

Le diagnostic est en général posé devant la perte brutale de résistance lors de la dilatation d'un corps caverneux, l'apparition d'une urétrorragie ou même l'apparition du dilatateur au méat urétral. L'intervention doit alors être arrêtée plutôt que de tenter une suture de la brèche qui restera fragile et ferait courir un risque d'érosion urétrale ultérieure. Un contrôle urétrographique est réalisé quelques mois plus tard, avant toute nouvelle tentative de mise en place de prothèse.

■ Rupture de l'urètre antérieur et fracture de verge

Les fractures de verges sont des accidents peu fréquents, représentant 0,25 % des urgences urologiques [39]. Vingt à 30 % d'entre elles intéressent le corps spongieux et 10 à 20 % l'urètre [40, 41]. En fait, la fréquence des lésions de l'urètre varie selon les séries de 0 à 38 % [40-42]. Il s'agit en général d'une rupture partielle, transversale, et beaucoup plus rarement d'une rupture complète [40, 41, 43-46].

Étiologie

La rupture de corps caverneux résulte d'un traumatisme sur une verge en érection. Classiquement, c'est le « faux pas du coït » : la verge bute violemment sur le pubis ou le périnée de la partenaire. Plus rarement, il s'agit d'une chute sur ou d'une torsion involontaire de la verge en érection. En pays islamique, ces lésions peuvent résulter d'une manipulation plus ou moins volontaire : la verge en érection est forcée manuellement vers le bas pour interrompre ou masquer une érection. Ce type de mécanisme s'accompagne exceptionnellement de lésion urétrale, aucun cas sur 68 pour Asgarri [47].

Diagnostic

Le diagnostic de fracture de verge est en général facile. Typiquement, le patient ressent une sensation de craquement avec douleur immédiate et détumescence. Rapidement, la verge augmente ensuite de volume et devient ecchymotique. Le fascia pénien étant généralement respecté, l'hématome est limité à la verge, qui présente un aspect et une coloration « aubergine », avec souvent déviation du côté opposé à la lésion.

La présence de sang au méat urétral, d'une hématurie initiale ou de difficultés mictionnelles doit faire suspecter une lésion de l'urètre, mais il peut y avoir urétrorragie sans rupture de l'urètre [9, 47]. Si une lésion de l'urètre est suspectée, aucune tentative de cathétérisme urétral ne doit être effectuée.

Si certains auteurs recommandent l'urétrographie systématique, la plupart ne la réalisent que s'il y a suspicion de lésion urétrale [42, 47, 48].

De même, si certains [49] recommandent une cavernographie systématique pour le diagnostic et la localisation précise de la lésion, la plupart des auteurs ne la réalisent pas tant le diagnostic est le plus souvent évident [50]. Il existe d'ailleurs de faux négatifs de la cavernographie [39, 51]. Le seul diagnostic différentiel est la très rare rupture de la veine dorsale de la verge qui peut simuler une fracture des corps caverneux [50, 52].

L'IRM a pu être recommandée dans les cas douteux [5, 53]. L'utilisation d'une antenne de surface donne un très bon contraste et une bonne résolution anatomique, en particulier pour la verge pendulaire. L'albuginée des corps caverneux a un très faible signal par rapport au fort signal du corps caverneux et du corps spongieux. La rupture est mieux vue en T1 sous la forme d'une discontinuité de l'albuginée [54, 55]. L'hématome donne un signal inhomogène de haute intensité en T1 et T2. Le contraste peut être amélioré par l'injection de gadolinium. Cependant, même si l'IRM peut aider au diagnostic et surtout

localiser la rupture, permettant pour certains de limiter l'incision chirurgicale réparatrice, elle n'est pas réalisée en routine, ne serait-ce que pour des problèmes d'accès.

L'échographie apparaît moins utile car les images obtenues peuvent être d'interprétation difficile [54-56] en raison de la présence d'un œdème et de l'hématome.

Traitement

Le traitement a longtemps été non chirurgical [57-59] : pansement compressif sur sonde à demeure ; refroidissement ; anti-infectieux ; médication antiérection ; antibiothérapie. Mais ce type de traitement expose à plus de complications qu'une chirurgie réparatrice immédiate [41, 42]. En 1983, Nicolaisen [9] comparait 24 ruptures des corps caverneux avec traitement conservateur (sept complications) à 20 traitements chirurgicaux (une seule complication). Ces complications sont des courbures résiduelles des fibroses persistantes, des abcès, des diverticules parfois pulsatiles des corps caverneux ou une dysfonction érectile.

L'association d'une lésion de l'urètre augmente les risques de complications à type notamment d'infection ou exceptionnellement de fistules urétrocaverneuses [60, 61] qui se manifestent par une hématurie ou des douleurs lors de l'érection.

Depuis Meares [62], le traitement standard d'une rupture des corps caverneux est chirurgical et effectué en urgence. Ce traitement chirurgical raccourcit le délai d'hospitalisation, le taux de complications et autorise éventuellement une reprise rapide de l'activité sexuelle. Dans de nombreuses séries [47, 63], les séquelles dépendent d'ailleurs du délai d'intervention.

L'incision peut être circonférentielle ou hémicirconférentielle dans le sillon balanopréputial, pénienne dorsale ou pénoscrotale. Une incision hémicirconférentielle peut être réalisée si la lésion est distale. Il est en général possible de localiser la rupture avant d'inciser par la palpation des corps caverneux. Le fourreau de la verge est rétracté. L'hématome est évacué. La lésion des corps caverneux est réparée au fil résorbable. La recherche de la lésion urétrale s'effectue en regard de la rupture des corps caverneux et peut être facilitée par la mise en place d'une sonde urétrale. Elle est suturée au fil résorbable en un ou deux plans. En l'absence de lésion de l'urètre, la sonde n'est laissée que 24 heures ; en cas de lésion urétrale, elle est laissée de 7 à 14 jours. Dans ce cas, un cathéter sus-pubien peut d'ailleurs être préféré. En fin d'intervention, la sonde urétrale est laissée en place entre 8 et 10 jours (Charrière 14 ou 16 F).

■ Conclusion

Le diagnostic de traumatisme fermé de urètre antérieur pose, sauf peut-être chez l'enfant où il peut passer inaperçu, peu de problèmes et l'urétrographie rétrograde réalisée au moindre doute, en urgence ou plutôt après quelques jours, permet de connaître le type de lésion. Sauf pour quelques rares partisans d'un traitement immédiat, par réalignement « urétroscopique » en particulier, le seul geste à réaliser en urgence est le drainage vésical par cathéter sus-pubien. La prise en charge ultérieure dépend de l'importance de la lésion :

- la contusion urétrale guérit le plus souvent sans séquelle après quelques jours de drainage par cathéter sus-pubien ou sonde vésicale ;
- la rupture partielle peut être soit traitée par alignement endoscopique immédiat ou plutôt à quelques jours du traumatisme, soit délibérément managée par le seul cathéter sus-pubien ; l'éventuelle sténose ultérieure nécessite une urétrotomie endoscopique ou un traitement chirurgical ;
- le consensus est encore moins atteint pour les ruptures complètes où s'opposent encore partisans d'un réalignement endoscopique immédiat, d'une urétrorraphie en urgence différée ou du maintien du cathéter sus-pubien et traitement de la sténose qui se constitue immanquablement.

Notre préférence va au réalignement endoscopique des ruptures partielles et à l'urétrorraphie des ruptures totales réalisée vers la fin de la première semaine après l'accident.

Quant aux traumatismes ouverts et aux lésions urétrales associées à des fractures de verge, tous les auteurs s'accordent sur la nécessité d'un traitement chirurgical immédiat.

■ Références

[1] Fenton AS, Morey AF, Aviles R, Garcia CR. Anterior urethral stricture, etiology and characteristics. *Urology* 2005;**65**:1055-8.

[2] Chapple C, Barbagli G, Jordan G, Mundy AR, Rodrigues-Netto N, Pansadoro V, et al. Consensus statement on urethral trauma. *BJU Int* 2004;**93**:1195-202.

[3] Kamina P. In: *Urètre masculin. Anatomie. Introduction à la clinique. Petit bassin et périnée. Rectum et organes génitaux Tome 1*. Paris: Maloine; 1995. p. 145-9.

[4] Bochereau G, Cathelineau X, Buzelin JM, Bouchot O. Urètre masculin, anatomie chirurgicale, voies d'abord, instrumentation. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Urologie-Gynécologie, 41-305, 1996 : 12p.

[5] Benoit G, Giulano F. Anatomie du pénis, des organes érectiles et de l'urètre. Editions techniques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier AS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-300-B-10, 1993 : 8p.

[6] Pierce JM. Disruption of the anterior urethra. *Urol Clin North Am* 1989; **16**:329-34.

[7] Corriere JN. Trauma to the lower urinary tract. In: *Adult and pediatric urology*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1993. p. 444-66.

[8] Mangin PH, Pascal B, Cukier J. Rupture de l'urètre par faux pas du coït. *J Urol* 1983;**89**:27-9.

[9] Nicolaisen GS, Melamud A, Williams RD, McAninch JW. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. *J Urol* 1983;**130**: 917-21.

[10] Trifa M, Njeh M, Bahloul A, Jemal S, Mhiri MN. Les ruptures traumatiques de l'urètre antérieur. À propos de 18 cas. *Ann Urol (Paris)* 1997;**31**:313-7.

[11] Smith DJ, Hamdy FC, Chapple CR. An uncommon complication of circumcision. *Br J Urol* 1994;**73**:459-60.

[12] Baskin LS, Canning DA, Snyder HM, Duckett JW. Surgical repair of urethral circumcision injuries. *J Urol* 1997;**158**:2269-71.

[13] Holland AJ, Cohen RC, McKertisch MF, Cass DT. Urethral trauma in children. *Pediatr Surg Int* 2001;**17**:58-61.

[14] Upadhyaya M, Freeman NV. Management of traumatic urethral disruption in children. Oman experience 1988-2000. *J Pediatr Surg* 2002;**37**:1451-5.

[15] Reinberg O, Yazbeck S. Major perineal trauma in children. *J Pediatr Surg* 1989;**29**:982-4.

[16] Baskin LS, McAninch JW. Childhood urethral injuries: perspectives on outcomes and treatment. *J Urol* 1993;**72**:241-6.

[17] Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: the unresolved controversy. *J Urol* 1999;**161**:1433-41.

[18] Chapple CR, Png D. Contemporary management of urethral trauma and the post traumatic stricture. *Curr Opin Urol* 1999;**9**:253-60.

[19] Goldman SM, Sandler CM, Corriere JN, McGuire EJ. Blunt urethral trauma: a unified, anatomical mechanical classification. *J Urol* 1997; **157**:85-9.

[20] Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, McAninch JW, Champion HR, Gennarelli TA, et al. Organ injury scaling III: Chest wall, abdominal, vascular, ureter, bladder and urethra. *J Trauma* 1992;**33**:337-9.

[21] Lim PH, Chng HC. Initial management of acute urethral injuries. *Br J Urol* 1989;**64**:165-8.

[22] Venn SN, Mundy AR. Immediate management of major trauma to urinary tract. *Eur Urol* 1998;**33**:4 (Curric Urol 3.1:1.8).

[23] Webster GD. Urethral injuries. In: Whitfield HN, Hendry WF, Kirby RS, Duckett JW, editors. *Textbook of genito-urinary surgery*. London: Blackwell Science; 1998. p. 1027-43.

[24] Benchekroun A, Alami M, Ghadouane M, Zanoud M, Nouini Y, Benslimane L, et al. Traumatisme de l'urètre antérieur : à propos de 23 cas. *Ann Urol (Paris)* 2002;**36**:150-3.

[25] Park S, McAninch JW. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcomes in 78 patients. *J Urol* 2004;**171**:722-5.

[26] Roy C. Traumatisme de l'urètre. In: Helenon O, editor. *Imagerie de l'appareil génito-urinaire*. Collection imagerie médicale Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005. p. 937-9.

[27] Helenon O, Hamida K, Augusti M. Radiologie de l'urètre pathologique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic – Urologie-Gynécologie, 34-410-A-20, 1998 : 18p.

[28] Sandler C, Corriere Jr. JN. Urethrography in the diagnosis of acute urethral injuries. *Urol Clin North Am* 1989;**16**:283-9.

[29] Dobrolowski ZF, Weglarz W. Treatment of posterior and anterior urethral trauma. *BJU Int* 2002;**89**:752-4.

[30] Corriere Jr. JN, Harris JD. Trauma to the lower urinary tract. In: *Adult and pediatric urology*. St Louis: CV Mosby; 1996. p. 563-86.

[31] Kiracofe HL, Pfister RR, Peterson NE. Management of non penetrating distal urethral trauma. *J Urol* 1975;**114**:57-62.

[32] Pierce Jr. JM. Disruptions of the anterior urethra. *Urol Clin North Am* 1989;**16**:329-34.

[33] Ying Hao S, Chuan Liang X, Xu G, Guo Qiang L, Jian Guo H. Urethrocopic realignment of ruptured bulbar urethra. *J Urol* 2000;**164**: 1543-5.

[34] Jardin A, Wagner G, Khoury S. In: *Erectile dysfonction*. Plymouth: Physobridge Distributors Ltd; 2000. p. 355-405.

[35] Wemeau L. Conduite à tenir dans les ruptures de l'urètre antérieur : à propos de 33 observations. *Acta Urol Belg* 1978;**46**:460-7.

[36] Cass AS, Godek CJ. Urethral injury due to external trauma. *Urology* 1978;**11**:607-11.

[37] Hosatte F, Faure G, Rambeaud JJ, Davin JL, Dufour C, Revol M. Lésions récentes de l'urèthre antérieur masculin : à propos de 17 observations. *Ann Urol (Paris)* 1986;**20**:187-90.

[38] Manunta A, Vincendeau S, Patard JJ, Lobel B, Guille F. Traumatismes récents de l'urètre masculin. *Ann Urol (Paris)* 2004;**38**:275-84.

[39] Morris SB, Miller MA, Anson KM. Management of penile fracture. *J R Soc Med* 1998;**91**:427-8.

[40] Gottenger EE, Wagner JR. Penile fracture with complex urethral disruption. *J Trauma* 2004;**49**:339-41.

[41] Tsang T, Demby AM. Penile fracture with uretral injury. *J Urol* 1992; **147**:466-8.

[42] Fergany AF, Angermeier KW, Mongue DK. Review of Cleveland Clinic experience with penile fractures. *Urology* 1999;**54**:352-5.

[43] Pavard D, Grise P, Dadoun D. Rupture complète de l'urètre et fracture bilatérale des corps caverneux. *Ann Urol (Paris)* 1988;**22**:426-30.

[44] Hengt CT, Brooks AJ. Penile fracture with complete urethral rupture. *Asian J Surg* 2003;**26**:126-7.

[45] Touitti D, Ameur A, Beddouch A, Oukheira H. La rupture de l'urètre au cours des fractures de verge. À propos de 2 observations. *Prog Urol* 2000;**10**:465-8.

[46] Bennani S, Dakir M, Debbagh A, Hafiani M, el Moussaoui A, el Mrini M, et al. La rupture traumatique des corps caverneux. *Prog Urol* 1998;**8**:548-52.

[47] Asgari MA, Hosseini SY, Safarinejad MR, Samadzadeh B, Bardideh AR. Penile fractures: evaluation, therapeutic approaches and long term results. *J Urol* 1996;**155**:148-9.

[48] Zargooshi J. Penile fracture in Kermanshal, Iran: report of 172 cases. *J Urol* 2000;**164**:364-6.

[49] van der Horst C, Martinez Portillo FJ, Bannowsky A, Seif C, Juenemann KP. Penile fractures: controversy over surgical or conservative treatment. *BJU Int* 2003;**92**:349-50.

[50] Karadeniz T, Topsakal M, Ariman A, Erton H, Basak D. Penile fracture: differencial diagnosis, management and outcome. *Br J Urol* 1996;**77**: 279-81.

[51] Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia RJ. Urethrography and cavernography imaging in a small series of penile fracture: a comparison with surgical findings. *Urology* 1998;**51**:616-9.

[52] Nicely ER, Costabile RA, Moul JW. Rupture of the deep dorsal vein of the penis during sexual intercourse. *J Urol* 1992;**147**:150-2.

[53] Patard JJ, Desgrandchamps F, Ollier P, Duffas JP, Cussenot O, Teillac P, et al. The value of MRI in ruptures of the corpus cavernosum. *Prog Urol* 1993;**3**:1024-7.

[54] Fedel M, Venz S, Andreessen R, Sudhoff F, Loening SA. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. *J Urol* 1996;**155**:1924-7.

[55] Rahmouni A, Hoznek A, Duron A, Colombel M, Chopin DK, Mathieu D, et al. Magnetic resonance imaging of penile fracture: aid to diagnosis. *J Urol* 1995;**153**:1927-8.

[56] Barozzi L, Pavlica P, Balzani E, Belmonte G, Trebbi F. Echography and magnetic resonance of the penis Part 1. Anatomy. *Radiol Med (Torino)* 1994;**87**:814-21.

[57] Thompson RF. Rupture of the penis. *J Urol* 1954;**71**:226.

[58] Pryor JP, Hill JT, Packham DA, Yates-Bell AJ. Penile injuries with particular reference to injury to the erectile tissue. *Br J Urol* 1981;**53**: 42-6.

[59] Jonas O, Evans C, Krishnamurti G. Surgical treatment in mechanical devices. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, editors. *Erectile dysfunction*. Plymouth: Physobridge Distributors Ltd; 2000. p. 355-405.

[60] Hanif G, Motiwala MG. Uretro cavernous fistula following sexual intercourse. *J Urol* 1993;**149**:371.

[61] Hargreaves DG, Plail RO. Fracture of the penis causing a corporo urethral fistula. *Br J Urol* 1994;**73**:97.

[62] Meares Jr. ER. Traumatic rupture of the corpus cavernosum. *J Urol* 1971;**105**:407-9.

[63] Esterlilt A, Chaimowitsch G, Tzabari A, Shental J. Fracture of the penis: results of an immediate surgical approach. *Urol Int* 1996;**57**:62-4.

Pour en savoir plus

Lynch TH, Martinez-Pineiro L, Plas E, Serafetinides E, Turkeri L, Santucc RA, et al. EAU guidelines on urological trauma. *Eur Urol* 2005;**47**:1-5.

Armenakas NA, Mc Aninch JW. Acute anterior urethral injuries : diagnosis and initial management. In: Mc Aninch JW, editor. *Traumatic and reconstructive urology*. Philadephia: WB Saunders; 1996. p. 543-58.

Mc Aninch JW. Traumatic injury to the urethra. *J Trauma* 1981;**21**:291-7.

Fried FA, Rutlegerruteger A. A state wide, population based analysis of the frequency and outcome of genito-urinary injury in a series of 215220 trauma patients. *J Urol* 1995;**153**:314 (abstract).

Resnick MI, Mc Aninch JW. Eds. Genitourinary trauma. *Urol Clin North Am* 2006;**33(1)**:73-110.

J. Biserte (jbiserte@chru-lille.fr).
J. Nivet.
Service d'urologie, hôpital Claude Huriez, CHRU Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Biserte J., Nivet J. Traumatisme de l'urètre antérieur : diagnostic et traitement. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-330-A-11, 2006.



Diagnostic et traitement des ruptures de l'urètre postérieur

K. Bensalah, A. Manunta, F. Guillé, J.-J. Patard

Les traumatismes de l'urètre postérieur sont en général observés lors de traumatismes majeurs avec fracture du bassin. La présentation clinique associe classiquement urétrorragie et globe vésical. La prise en charge en urgence consiste à drainer les urines par voie sus-pubienne et à rechercher des lésions traumatiques associées (abdominale, orthopédique, neurochirurgicale) relevant d'un traitement urgent. L'examen d'imagerie de référence est l'urétrocystographie rétrograde qui est faite quelques jours après le traumatisme. Elle permet de localiser et de classer la rupture urétrale. Le traitement des ruptures de l'urètre a évolué au fil du temps. La réparation immédiate par voie ouverte n'est plus d'actualité. Le cathéter sus-pubien peut être laissé en place en attendant la résorption de l'hématome. Une sténose urétrale, allant souvent jusqu'à l'oblitération, survient alors dans tous les cas et sera traitée par résection-anastomose à 3 mois. De plus en plus, les patients sont pris en charge par un réalignement précoce endoscopique qui a l'avantage de diminuer l'incidence des sténoses urétrales de 50 %. L'impuissance et l'incontinence urinaire secondaires au traumatisme et/ou au traitement surviennent dans 20 % et 10 % des cas respectivement. La surveillance doit être régulière et prolongée.

Mots clés : Traumatisme de l'urètre ; Urètre postérieur

Plan

Introduction

La prise en charge des traumatismes de l'urètre postérieur reste controversée. Les lésions de l'urètre postérieur surviennent en général dans un contexte de traumatisme violent avec fracas du bassin. Il s'y associe souvent des lésions viscérales et/ou orthopédiques majeures qui doivent être traitées en priorité.

Ce sont des lésions traumatiques graves qui, du fait de leurs complications potentielles, peuvent compromettre la continence et la vie sexuelle de patients souvent jeunes.

Le but du traitement est de rétablir la continuité urétrale tout en minimisant les risques de complications. Plusieurs approches ont été décrites. Si les techniques anciennes et classiques privilégiaient la réparation ouverte chirurgicale immédiate ou différée, les techniques endoscopiques occupent une place croissante dans le traitement des ruptures de l'urètre.

Anatomie [1, 2]

L'urètre est le canal par lequel l'urine s'écoule de la vessie lors de la miction. Il commence au col de la vessie et se termine à l'extrémité de la verge. Il est divisé en plusieurs segments désignés par les éléments avec lesquels il entre en rapport (Fig. 1) :

- l'urètre prostatique : c'est la portion initiale de l'urètre dans laquelle il traverse la glande prostatique de la base au sommet. Il est entouré au niveau du col vésical par un épaississement de fibres musculaires détrusoriennes qui constituent le sphincter lisse de l'urètre ;
- l'urètre membraneux : c'est le segment qui traverse le diaphragme urogénital (anciennement appelé aponévrose moyenne du périnée). Il entre en rapport à ce niveau avec le sphincter strié de l'urètre. Dans les fractures du bassin avec déplacement, l'urètre peut être rompu par cisaillement avec les bords des feuillets aponévrotiques du diaphragme urogénital. La proximité du sphincter strié explique l'incontinence urinaire qui peut compliquer les traumatismes de l'urètre postérieur ;
- l'urètre spongieux : c'est la partie de l'urètre contenue dans le corps spongieux du pénis. Elle comprend deux segments : périnéal et pénien.

L'urètre postérieur regroupe les parties prostatique et membraneuse. L'urètre antérieur correspond à la partie spongieuse. Le segment postérieur ainsi que la partie périnéale de l'urètre antérieur sont fixes du fait de connexions urétrales avec la prostate et le périnée. Cette fixité explique les traumatismes indirects engendrés par les fractures déplacées du bassin.

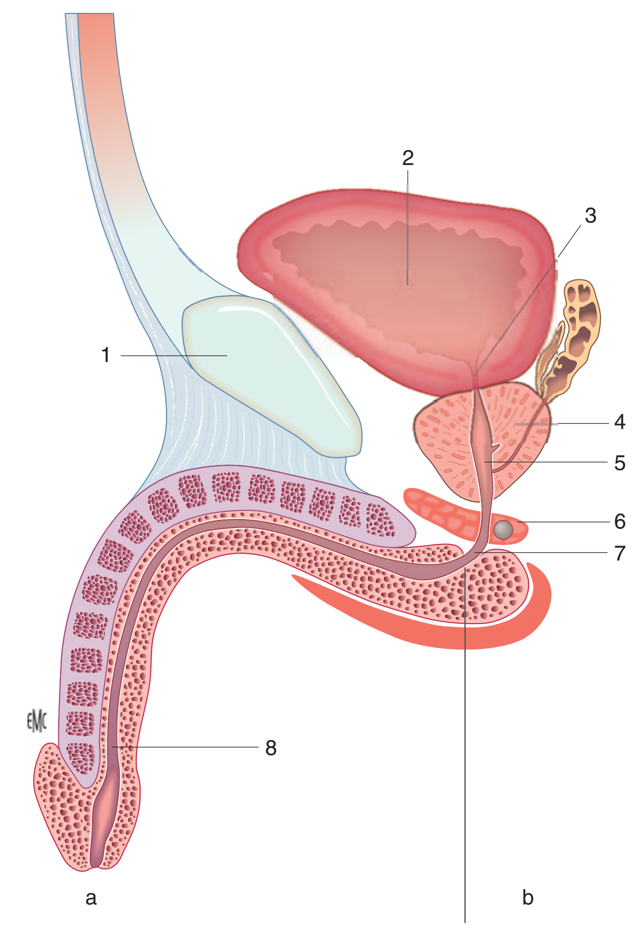


Figure 1. Représentation schématique des différents segments urétraux sur une coupe sagittale du petit bassin. a. Urètre antérieur ; b. urètre postérieur ; 1. pubis ; 2. vessie ; 3. col vésical ; 4. prostate ; 5. urètre prostatique ; 6. sphincter strié de l'urètre ; 7. urètre membraneux ; 8. urètre spongieux (contenu dans le corps spongieux).

■ Comment fait-on le diagnostic de traumatisme de l'urètre postérieur ?

Présentation clinique : quand doit-on suspecter une atteinte de l'urètre postérieur ?

Le contexte est celui d'un traumatisme violent. Il s'agit le plus souvent d'un accident de la route, d'une chute élevée ou d'une compression externe sévère (par exemple lorsqu'une personne se retrouve « enterrée » sous des gravas ou des planches). Une fracture pelvienne est présente dans plus de 90 % des cas. À l'inverse, 5 à 25 % des hommes avec une fracture du bassin ont une lésion de l'urètre postérieur [3, 4]. Le déplacement brutal des os pelviens entraîne la mobilisation traumatique de la prostate par le biais des ligaments puboprostatiques. L'urètre postérieur qui est fixe peut alors être déchiré, en général juste au-dessus du diaphragme urogénital [5, 6]. De façon plus rare, le traumatisme peut être direct par un fragment osseux.

Les signes cliniques de traumatisme urétral sont bien connus :

- l'urétrorragie, c'est-à-dire la présence de sang au niveau du méat urétral, en dehors de la miction est présente chez 50 % des patients ;
- l'impossibilité d'uriner éventuellement associée à un globe vésical ;
- l'hématome périnéal en « ailes de papillon » qui signe la rupture du diaphragme urogénital mais qui n'est pas toujours présent notamment au début. Il peut ensuite s'étendre au scrotum et au pénis.

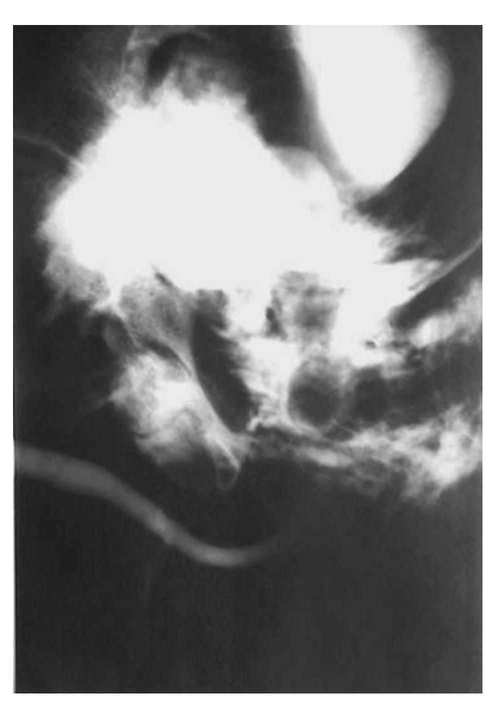


Figure 2. Urétrographie rétrograde montrant un traumatisme urétral de grade II.

La présence d'un de ces signes doit faire suspecter une rupture de l'urètre postérieur et proscrire toute tentative de sondage urétral qui peut majorer une lésion partielle.

Le toucher rectal est systématique en cas de traumatisme du bassin. Lors d'une rupture complète de l'urètre, le bloc prostatovésical est ascensionné et la cavité se remplit de sang et d'urine ce qui donne à la palpation une masse rénitente en lieu et place de la prostate.

Enfin, compte tenu de la violence du choc, le patient est souvent polytraumatisé et il faut donc faire un examen clinique complet et systématique à la recherche de lésions associées (abdominale, neurochirurgicale, orthopédique) relevant d'un traitement urgent.

Dans un nombre non négligeable de cas, le traumatisme urétral peut passer inaperçu au milieu de toutes les autres atteintes traumatiques et une sonde vésicale avoir été mise en place dans l'hématome. L'urologue est alors souvent appelé devant l'absence de diurèse.

Bilan d'imagerie et classification du traumatisme

Le bilan radiologique fait en urgence comprend la radiographie de bassin qui montre souvent une fracture du bassin et en apprécie le type et le déplacement. Un scanner abdominal sera demandé au moindre doute en cas de suspicion de traumatisme d'organe intra-abdominal. En cas de non-disponibilité du scanner, il faut faire une échographie abdominale. Ce bilan initial doit permettre de déceler les lésions intra-abdominales associées et de préciser l'état du haut appareil urinaire et du réservoir vésical.

Concernant la lésion urétrale, l'examen le plus informatif est l'urétrographie rétrograde (Fig. 2). L'examen est réalisé en insérant une sonde de Foley 14 Ch dans la fossette naviculaire et en injectant 25 à 30 ml de produit de contraste. Les clichés sont pris en oblique pour analyser l'urètre sur toute sa longueur. Cet examen est systématique dans les pays anglo-saxons. Il comporte cependant un risque de contamination ascendante de l'hématome pelvien et il est préférable qu'il soit fait 3 à 10 jours après le traumatisme. Il peut être couplé à une cystographie mictionnelle lorsqu'un cathéter sus-pubien a été mis en place (Fig. 3).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'a pas de rôle dans la prise en charge en urgence des lésions de l'urètre postérieur. En revanche, elle peut être utile dans la réparation à

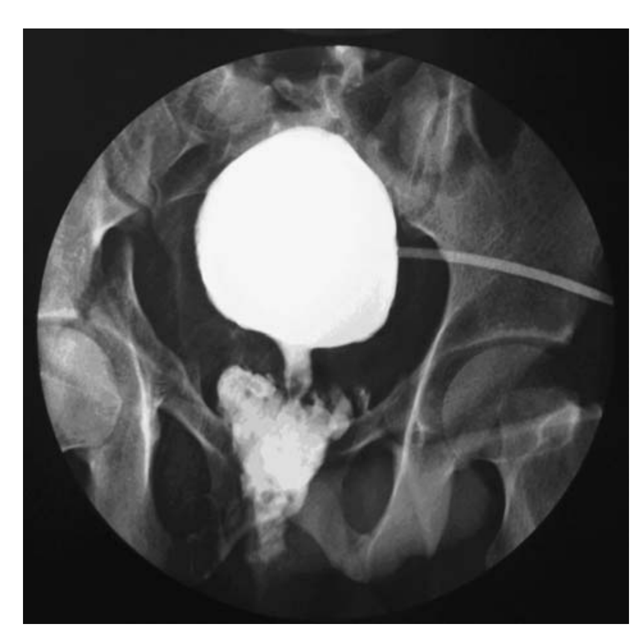


Figure 3. Cystographie montrant une extravasation de produit de contraste sur une rupture totale de l'urètre membraneux.

Tableau 1.
Classification de McCallum et Colapinto.

Type	Aspect lésionnel
I	Étirement de l'urètre sans rupture
II	Rupture de l'urètre membraneux au-dessus du diaphragme urogénital. L'extravasation du produit de contraste est limitée au-dessus du diaphragme urogénital
III	Rupture de l'urètre membraneux et du fascia urogénital. Le produit de contraste fuse dans le périnée

distance des sténoses post-traumatiques car elle permet d'apprécier avec précision la longueur de la sténose (avec une approximation de 0,5 cm) et le déplacement vers le haut de l'apex prostatique guidant ainsi le geste chirurgical [7].

La classification la plus communément employée est celle de Colapinto et McCallum (Tableau 1) [8]. Elle est basée sur l'urétrographie rétrograde. Elle a été modifiée par Goldman et al. qui lui ont ajouté un grade IV correspondant à une atteinte du col vésical [9]. Cependant, l'urétrographie ne permet pas de localiser de façon précise l'extravasation du produit de contraste et ne différencie pas de façon certaine les ruptures complètes des ruptures partielles [10, 11]. L'intérêt de cette classification en pratique clinique apparaît ainsi limité.

Principes thérapeutiques

Le traitement des ruptures de l'urètre postérieur est controversé. Son but est de rétablir la continuité urétrale tout en minimisant les risques de complications (impuissance, incontinence urinaire, sténose urétrale).

Gestes d'urgence

Le plus fréquemment, les traumatismes de l'urètre sont dus à un choc violent et le patient a des lésions associées qui doivent être prises en charge avant tout geste urologique. Il n'y a pas d'urgence à faire le diagnostic de rupture de l'urètre. En cas de suspicion d'atteinte urétrale postérieure (urétrorragie, et/ou prostate ascensionnée au toucher rectal), il faut simplement mettre en place un cathéter sus-pubien 12 Ch. Ce geste ne doit pas être fait à l'aveugle car l'hématome pelvien modifie les repères anatomiques et gêne la reconnaissance clinique du globe vésical. Il faut s'aider de l'échographie et/ou du scanner qui permettent de repérer la vessie (qui peut être ascensionnée) et d'apprécier sa réplétion. Une fois le drainage vésical assuré, le traitement de la rupture urétrale comprend plusieurs alternatives thérapeutiques.

Les éventuelles lésions traumatiques associées seront prises en charge, en fonction du degré d'urgence, par les équipes concernées.

Approche ancienne : la réparation chirurgicale immédiate

Elle consistait à explorer et réaligner d'emblée en chirurgie ouverte tout traumatisme de l'urètre postérieur. Elle n'est pratiquement plus utilisée car elle comporte de nombreux inconvénients par rapport aux méthodes modernes. Elle entraînait un taux important d'impuissance, d'incontinence et de sténose urétrale [10]. Les patients étaient souvent instables hémodynamiquement et le saignement gênait considérablement le geste chirurgical. Elle transformait un hématome pelvien fermé en un hématome ouvert majorant ainsi le risque infectieux pouvant conduire à une nécrose urétrale [12].

La réparation immédiate reste cependant d'actualité en cas d'atteinte majeure du col vésical, de plaie rectale ou d'atteinte vasculaire pelvienne [13].

Approche classique : la réparation chirurgicale à distance

Introduite par Johanson [14] puis reprise par Morehouse [15], elle consiste à dériver les urines par un cathéter sus-pubien puis à réparer par voie ouverte 3 à 6 mois plus tard la sténose de l'urètre qui survient inévitablement [16].

L'intervention consiste en une résection de la lésion traumatique suivie d'une urétrorraphie terminoterminale par voie périnéale exclusive [17-19]. Les extrémités proximale et distale de l'urètre sont repérées puis mobilisées. Elles sont recoupées en zone saine et spatulées. L'anastomose est faite à points séparés de fil résorbable sans tension. Si la mobilisation de l'urètre distal est insuffisante pour la confection de l'anastomose, trois autres procédés permettent de raccourcir la distance entre l'extrémité distale saine de l'urètre bulbaire et le site anastomotique membraneux : les corps caverneux peuvent être écartés, une ostéotomie du pubis peut être réalisée et enfin une modification du trajet de l'urètre distal entre un des corps caverneux et l'ischion peut être effectuée [20]. L'anastomose est intubée par une sonde de Foley 18 Ch qui est maintenue en place 10 à 15 jours sous couvert d'une cystostomie de sécurité qui permet, par une cystographie, de vérifier la cicatrisation urétrale lors du retrait de la sonde. Exceptionnellement des sténoses longues et complexes peuvent nécessiter un double abord périnéal et abdominal ou une urétroplastie [21].

L'intervention est au mieux planifiée par une urétrographie rétrograde couplée à une cystographie antégrade par le cathéter sus-pubien ce qui permet de localiser de façon précise la zone traumatique et d'apprécier la longueur de l'hiatus entre les deux extrémités urétrales. L'IRM peut compléter le bilan radiologique standard en renseignant sur la longueur de la sténose et le déplacement vers le haut de l'apex prostatique qui, s'il est important, peut nécessiter un abord sus-pubien [7].

Ses avantages par rapport à la technique ancienne sont :

- d'éviter une chirurgie importante chez un patient traumatisé ;
- de diminuer le risque d'infection de l'hématome pelvien ;
- d'éviter la mobilisation de la prostate et de l'urètre membraneux pouvant entraîner un traumatisme des nerfs érecteurs [22]. Elle a ainsi permis de diminuer l'incidence des trois complications majeures par rapport à l'approche ancienne [15].

Ses inconvénients sont une période prolongée de dérivation urinaire et la survenue inévitable (97 à 100 %) d'une sténose/oblitération de l'urètre nécessitant un ou plusieurs gestes de reconstruction urétrale [23].



Figure 4. Aspect endoscopique de l'urètre membraneux traumatisé.

Approche moderne : le réalignement endoscopique

Plus récemment, le développement des techniques endo-urologiques a favorisé l'émergence du réalignement endoscopique précoce. Il est recommandé par de nombreux auteurs [13, 23-26].

Le réalignement a lieu dès que possible si le traumatisme de l'urètre est isolé. Il est différé si l'hémodynamique est instable ou en présence d'une autre lésion menaçant le pronostic vital. Il peut éventuellement se faire en même temps qu'un geste orthopédique. Pour certains, il doit être réalisé dans les 2 semaines qui suivent le traumatisme afin que la cicatrisation ne soit pas trop avancée [27]. Il faut s'assurer de la stérilité des urines et débuter une antibiothérapie adaptée si besoin. L'intervention débute toujours par une urétroscopie qui ne met parfois en évidence qu'un étirement, voire une rupture partielle de l'urètre. Si cette lésion est franchissable, un guide est laissé en place pour la pose d'une sonde de Foley 18 Ch. Dans les autres cas, l'approche est double, sus-pubienne et urétrale. Le cathéter est retiré après avoir mis en place un guide 0,038. Le trajet est dilaté avec les dilatateurs d'Amplatz jusqu'à 24 Ch. La gaine d'Amplatz est mise en place. Elle est utilisée pour passer un fibroscope souple ou rigide qui explore la vessie, le col et l'urètre postérieur jusqu'au site lésionnel (Fig. 4). Simultanément, une urétroscopie explore l'urètre antérieur jusqu'au traumatisme. Dans certains cas les cystoscopes se rencontrent et l'on peut passer l'urétroscope rétrograde dans la vessie. Dans les autres cas, on passe un guide ou une sonde urétérale à travers le canal opérateur du cystoscope sus-pubien. Le guide est visualisé par l'urétroscope rétrograde, attrapé avec une pince à biopsie et externalisé au niveau du méat urétral. Le guide permet ensuite d'insérer une sonde de Foley dont l'extrémité a été recoupée. Le cathéter sus-pubien est laissé en place 3 jours. La sonde vésicale est retirée au bout de 6 semaines. Une cystographie mictionnelle s'assure de l'intégrité urétrale.

Les avantages du réalignement sont sa réalisation facile et son caractère peu invasif. L'urètre est réaligné sans majorer l'hématome pelvien ce qui produit des sténoses/oblitérations plus courtes et mieux alignées. La plupart des séries publiées rapportent une diminution de l'incidence des sténoses/oblitérations d'environ 50 % (Tableau 2). De plus, les sténoses qui se forment



Figure 5. Aspect de sténose après réalignement endoscopique d'une lésion traumatique de l'urètre membraneux.

après réalignement semblent être moins sévères que les sténoses qui se forment après cathéter sus-pubien seul (Fig. 5) [29, 30]. La réparation éventuelle est ainsi facilitée car l'alignement est mieux respecté avec une fibrose périurétrale moins importante. Ces sténoses sont la plupart du temps maîtrisées par urétrotomie endoscopique avec seulement 10 % de patients nécessitant une urétroplastie secondaire [4, 12, 28]. Des résultats moins encourageants ont été rapportés par d'autres équipes [31].

En cas de lésion de type I (étirement vésical), une sonde vésicale est mise en place pendant 5 à 7 jours. La plupart du temps ce type de lésion guérit sans séquelles. De la même façon les ruptures partielles sont traitées par une sonde vésicale qui peut être insérée d'emblée par voie rétrograde sans forcer ou sous contrôle endoscopique.

Finalement quelle technique choisir ?



Il n'y a évidemment pas d'attitude tranchée et la prise en charge (Fig. 6) dépend de multiples facteurs : habitudes de l'équipe, lésions associées, plateau technique...

La réparation chirurgicale à distance a été la technique de référence dans les années 1980-1990. Les résultats publiés sont bons mais à nuancer par le fait qu'il s'agit d'une chirurgie difficile réalisée le plus souvent dans des centres de référence par des chirurgiens entraînés [25]. Si tel est le cas, le taux de succès est remarquablement élevé à plus de 95 % [32]. Le principal inconvénient de cette approche thérapeutique est que la quasi-totalité des patients traités par cathéter sus-pubien nécessiteront un geste de résection-anastomose à distance, qui est techniquement difficile et peut se révéler hasardeux. La technique du réalignement endoscopique évite ce type de chirurgie dans 50 % des cas [25]. De plus, les sténoses survenant après réalignement sont plus faciles à traiter. Le plus souvent une simple urétrotomie endoscopique suffit [23].

Tableau 2.
Résultats du réalignement endoscopique précoce pour rupture de l'urètre postérieur.

Série	Patients (*n*)	Incontinence (%)	Impuissance (%)	Sténose (%)
Elliott et Barrett [24], 1997	57	4	21	33
Guillé et al. [28], 1991	5	20	0	60
Herschorn et al. [13], 1992	16	0	42	54
Jepson et al. [12], 1998	8	38	13	50
Moudouni et al. [23], 2001	29	0	4	48
Mouraviev et al. [25], 2004	59	18	34	49

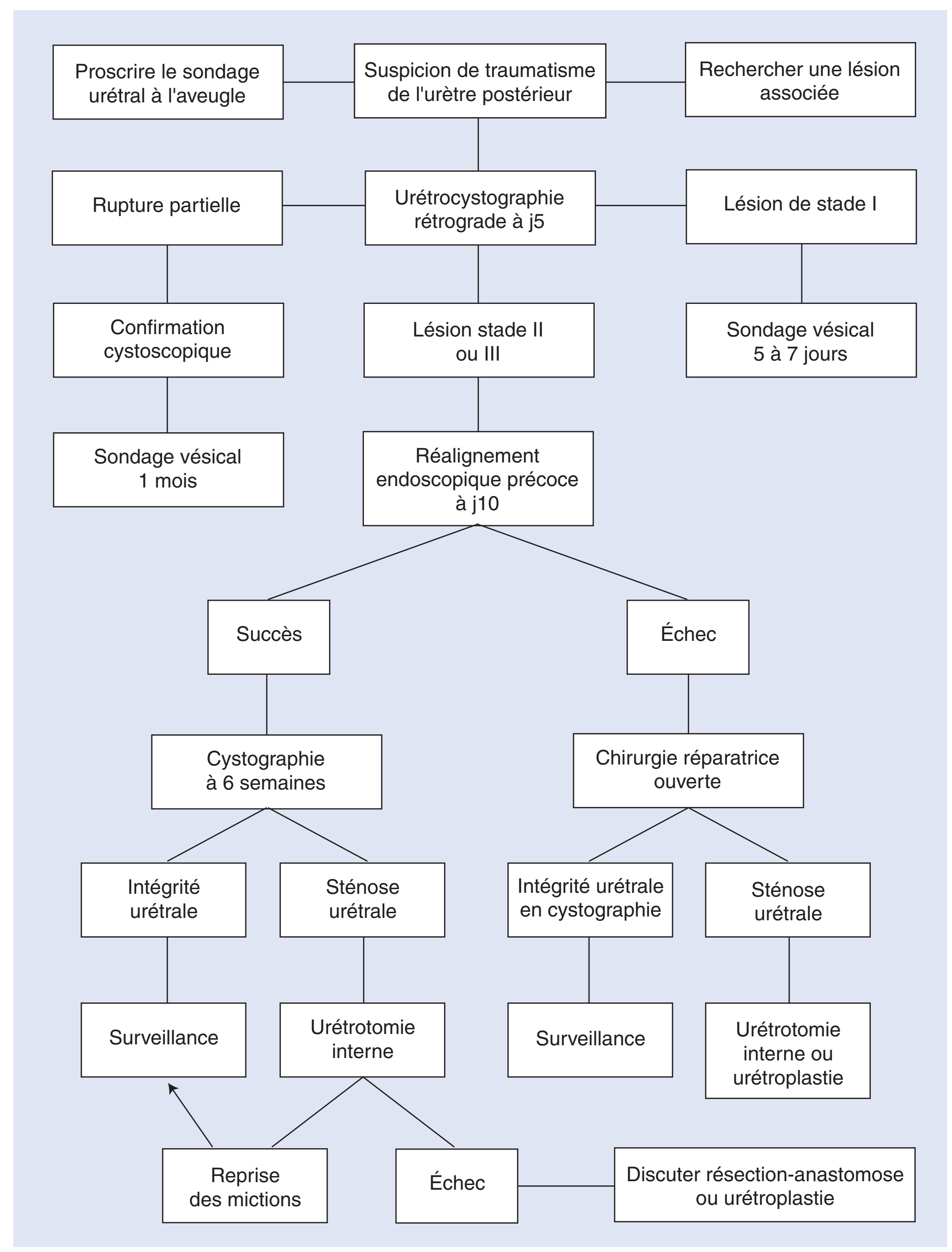


Figure 6. Arbre décisionnel. Algorithme résumant la prise en charge des traumatismes de l'urètre postérieur.

Les taux d'incontinence observés après réalignement sont d'environ 5 à 10 % [4, 12, 24, 33] dans les séries récentes, ce qui est superposable aux 5 à 12 % en cas de traitement chirurgical [22, 34]. L'incontinence dépend de la présence d'une lésion associée du col vésical ainsi que de sa longueur [35]. Par ailleurs, les patients atteints d'un traumatisme de l'urètre postérieur ont un risque élevé d'incontinence postopératoire s'ils ont une résection endoscopique dans les années qui suivent.

Concernant l'impuissance, les taux rapportés sont comparables entre traitement endoscopique et traitement chirurgical à distance (22 % versus 19 %) [3, 12]. Les troubles de l'érection semblent de toute façon être plus en rapport avec le traumatisme initial plutôt qu'avec le traitement et il est important de prévenir le patient et de noter dans l'observation une éventuelle impuissance avant tout acte thérapeutique.

Mouraviev et al. ont récemment publié leurs résultats sur une série de 191 patients avec une rupture de l'urètre postérieur [25]. Il s'agissait de traumatismes violents puisque 50 % des patients sont décédés et 76 % avaient un traumatisme pelvien majeur ; 57 ont été traités par réalignement précoce ; 39 ont une réparation à distance. Le suivi était de 8,8 ans. Une sténose urétrale est survenue chez 100 % des patients laissés en cathéter sus-pubien et chez 49 % des patients réalignés précocement. L'impuissance et l'incontinence étaient moins fréquentes dans le groupe traité endoscopiquement. Le nombre d'interventions était plus élevé dans le groupe de réparation à distance (3,1) que dans le groupe réaligné (1,6). Les auteurs concluent à un avantage significatif du traitement endoscopique, surtout en ce qui concerne l'incidence des sténoses urétrales. Cette étude reflète l'opinion de la majorité des auteurs : le réalignement endoscopique précoce est une méthode simple, non invasive, qui ne majore pas l'incidence des complications et permet d'éviter la sténose urétrale dans 50 % des cas. Cette opinion n'est bien sûr pas partagée par tous : Husmann [31] décrit une sténose urétrale récidivante sur 16 patients réalignés sur 17. Asci note une petite augmentation du taux d'incontinence (10 % par rapport à 6 %) en cas de réalignement par rapport aux patients traités à distance [36] et d'autres rapportent des taux plus élevés d'impuissance et d'incontinence après réalignement qu'après chirurgie ouverte [37].

Enfin, il existe inévitablement des biais dans la comparaison des traitements. Les patients sélectionnés pour un réalignement peuvent être plus stables hémodynamiquement et donc avoir un traumatisme moins important et ainsi une lésion urétrale

moins prononcée que dans le groupe traité par cathéter. En cas d'échec du réalignement et de mise en place de cathéter sus-pubien, la lésion urétrale peut avoir été majorée par la tentative de réalignement et ainsi rendre le traitement chirurgical à distance plus difficile.

Surveillance

Les patients doivent être suivis tous les ans par un examen clinique, une débitmétrie et la mesure du résidu postmictionnel en échographie. En cas de diminution du débit ou d'augmentation du résidu, il faut faire une urétrocystographie rétrograde ou une cystoscopie à la recherche d'une sténose qui sera en première intention traitée par urétrotomie interne.

Conclusion

Les ruptures de l'urètre sont des traumatismes graves qui doivent être pris en charge par une équipe entraînée. Dans l'urgence, il faut surtout écarter une lésion traumatique associée relevant d'un traitement plus urgent et drainer les urines par voie sus-pubienne. L'examen de référence est l'urétrographie rétrograde éventuellement couplée à une cystographie.

Le traitement vise à rétablir la continuité urétrale. Il est de plus en plus précoce par réalignement endoscopique. La chirurgie ouverte à distance est considérée en cas d'échec du réalignement. Elle n'est pratiquée d'emblée que si une révision chirurgicale s'impose en raison de lésions périnéales associées. Elle doit être réservée à des centres entraînés.

Points essentiels

- Les traumatismes de l'urètre postérieur sont des lésions graves.
- Le patient est souvent polytraumatisé et il faut rechercher dans l'urgence des lésions traumatiques associées (abdominales, orthopédiques, neurochirurgicales) qui relèvent d'un traitement plus urgent.
- Les urines doivent être dérivées en urgence par voie sus-pubienne en s'aidant de l'échographie au moindre doute.
- L'examen d'imagerie de référence est l'urétrographie rétrograde faite dans les jours suivant le traumatisme éventuellement couplée à une cystographie.
- La réparation chirurgicale ouverte d'emblée n'est plus d'actualité.
- En cas de traitement par cathéter sus-pubien seul, une sténose urétrale survient dans 100 % des cas. Elle est alors traitée à distance par chirurgie ouverte périnéale.
- Le réalignement endoscopique est une technique simple, peu invasive qui diminue de moitié l'incidence des sténoses urétrales.
- Une surveillance régulière et prolongée est nécessaire après tout traumatisme de l'urètre postérieur.

Références

[1] Rouvière H, Delmas A. Urètre chez l'homme. In: *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*. Paris: Masson; 1992. p. 555-61.

[2] Leguerrier A, Chevrant-Breton O. *Petit bassin*. Paris: Heures de France; 1994.

[3] Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, Orabi SS. Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. *Br J Urol* 1996;**77**: 876-80.

[4] Guille F, Cippola B, el Khader K, Lobel B. Early endoscopic realignment for complete traumatic rupture of the posterior urethra--21 patients. *Acta Urol Belg* 1998;**66**:55-8.

[5] Sandler CM, Corrière Jr. JN. Urethrography in the diagnosis of acute urethral injuries. *Urol Clin North Am* 1989;**16**:283-9.

[6] Dobrowolski ZF, Weglarz W, Jakubik P, Lipczynski W, Dobrowolska B. Treatment of posterior and anterior urethral trauma. *BJU Int* 2002;**89**: 752-4.

[7] Narumi Y, Hricak H, Armenakas NA, Dixon CM, McAninch JW. MR imaging of traumatic posterior urethral injury. *Radiology* 1993;**188**: 439-43.

[8] Colapinto V, McCallum RW. Injury to the male posterior urethra in fractured pelvis: a new classification. *J Urol* 1977;**118**:575-80.

[9] Goldman SM, Sandler CM, Corrière Jr. JN, McGuire EJ. Blunt urethral trauma: a unified, anatomical mechanical classification. *J Urol* 1997; **157**:85-9.

[10] Morehouse DD, Mackinnon KJ. Management of prostatomembranous urethral disruption: 13-year experience. *J Urol* 1980;**123**:173-4.

[11] Ennemoser O, Colleselli K, Reissigl A, Poisel S, Janetschek G, Bartsch G. Posttraumatic posterior urethral stricture repair: anatomy, surgical approach and long-term results. *J Urol* 1997;**157**:499-505.

[12] Jepson BR, Boullier JA, Moore RG, Parra RO. Traumatic posterior urethral injury and early primary endoscopic realignment: evaluation of long-term follow-up. *Urology* 1999;**53**:1205-10.

[13] Herschorn S, Thijssen A, Radomski SB. The value of immediate or early catheterization of the traumatized posterior urethra. *J Urol* 1992; **148**:1428-31.

[14] Johanson B. The reconstruction in stenosis of the male urethra. *Z Urol* 1953;**46**:361-75.

[15] Morehouse DD, Belitsky P, Mackinnon K. Rupture of the posterior urethra. *J Urol* 1972;**107**:255-8.

[16] McAninch JW. Traumatic injuries to the urethra. *J Trauma* 1981;**21**: 291-7.

[17] Webster GD, Sihelnik S. The management of strictures of the membranous urethra. *J Urol* 1985;**134**:469-73.

[18] Mundy AR. Urethroplasty for posterior urethral strictures. *Br J Urol* 1996;**78**:243-7.

[19] Koraitim MM. The lessons of 145 posttraumatic posterior urethral strictures treated in 17 years. *J Urol* 1995;**153**:63-6.

[20] Webster GD, MacDiarmid SA. Posterior urethral reconstruction. In: *Reconstructive urology*. Oxford: Blackwell scientific publishers; 1993.

[21] Webster GD, Goldwasser B. Perineal transpubic repair: a technique for treating post-traumatic prostatomembranous urethral strictures. *J Urol* 1986;**135**:278-9.

[22] Koch MO. Primary realignment of prostatomembranous urethral disruptions. *Semin Urol* 1995;**13**:38-44.

[23] Moudouni SM, Patard JJ, Manunta A, Guiraud P, Lobel B, Guille F. Early endoscopic realignment of post-traumatic posterior urethral disruption. *Urology* 2001;**57**:628-32.

[24] Elliott DS, Barrett DM. Long-term follow-up and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. *J Urol* 1997;**157**: 814-6.

[25] Mouraviev VB, Coburn M, Santucci RA. The treatment of posterior urethral disruption associated with pelvic fractures: comparative experience of early realignment versus delayed urethroplasty. *J Urol* 2005;**173**:873-6.

[26] Patterson DE, Barrett DM, Myers RP, DeWeerd JH, Hall BB, Benson Jr. RC. Primary realignment of posterior urethral injuries. *J Urol* 1983;**129**:513-6.

[27] Cohen JK, Berg G, Carl GH, Diamond DD. Primary endoscopic realignment following posterior urethral disruption. *J Urol* 1991;**146**: 1548-50.

[28] Guillé F, Cipolla B, Leveque JM, Guirassy S, Olivo JF, Lobel B. Early endoscopic realignment of complete traumatic rupture of the posterior urethra. *Br J Urol* 1991;**68**:178-80.

[29] Gheiler EL, Frontera JR. Immediate primary realignment of prostatomembranous urethral disruptions using endourologic techniques. *Urology* 1997;**49**:596-9.

[30] Ku JH, Kim ME, Jeon YS, Lee NK, Park YH. Management of bulbous urethral disruption by blunt external trauma: the sooner, the better? *Urology* 2002;**60**:579-83.

[31] Husmann DA, Wilson WT, Boone TB, Allen TD. Prostatomembranous urethral disruptions: management by suprapubic cystostomy and delayed urethroplasty. *J Urol* 1990;**144**:76-8.

[32] Flynn BJ, Delvecchio FC, Webster GD. Perineal repair of pelvic fracture urethral distraction defects: experience in 120 patients during the last 10 years. *J Urol* 2003;**170**:1877-80.

[33] Kielb SJ, Voeltz ZL, Wolf JS. Evaluation and management of traumatic posterior urethral disruption with flexible cystourethroscopy. *J Trauma* 2001;**50**:36-40.

[34] Morey AF, McAninch JW. Reconstruction of posterior urethral disruption injuries: outcome analysis in 82 patients. *J Urol* 1997;**157**:506-10.

[35] Iselin CE, Webster GD. The significance of the open bladder neck associated with pelvic urethral distraction defects. *J Urol* 1999;**162**:347-51.

[36] Asci R, Sarikaya S, Buyukalpelli R, Saylik A, Yilmaz AF, Yildiz S. Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. *Scand J Urol Nephrol* 1999;**33**:228-33.

[37] Koraitim MM. Pelvic fracture urethral injuries: the unresolved controversy. *J Urol* 1999;**161**:1433-41.

K. Bensalah.
A. Manunta.
F. Guillé.
J.-J. Patard (jean-jacques.patard@univ-rennes1.fr).
Hôpital Pontchaillou, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bensalah K., Manunta A., Guillé F., Patard J.-J. Diagnostic et traitement des ruptures de l'urètre postérieur. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-340-A-10, 2006.



Rétrécissements de l'urètre masculin

W. Oosterlinck, N. Lumen

Les rétrécissements de l'urètre masculin représentent une maladie encore souvent mal traitée. Cet article est une revue sur le sujet incorporant anatomie, étiologies, pathologie, symptômes, diagnostic et traitements de la maladie. Il est basé sur une expérience personnelle dans un centre de référence pour chirurgie de l'urètre depuis 30 ans ainsi qu'une revue de la littérature réalisée par PubMed de 1992 jusqu'à novembre 2008.

Mots clés : Urètre masculin ; Urétrotomie ; Urétroplastie

Plan

Introduction

Le rétrécissement de l'urètre masculin est probablement la plus ancienne des affections urologiques connues. L'étiologie la plus importante dans les pays en voie de développement reste l'urétrite infectieuse, surtout par maladie vénérienne. Dans les pays développés les causes iatrogènes sont devenues les plus fréquentes. Pendant la deuxième partie du XXe siècle les urologues ont imaginé plusieurs solutions pour résoudre les rétrécissements simples ainsi que les cas les plus compliqués. En dépit de ces progrès, les traitements des rétrécissements demeurent souvent problématiques. Les urologues peuvent être responsables de traitements inefficaces par manque d'expérience de la chirurgie urétrale.

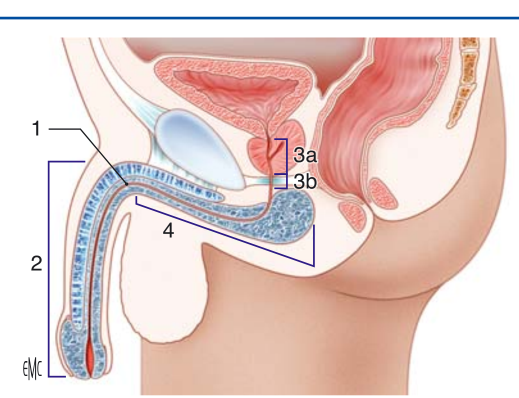


Figure 1. Les différentes parties de l'urètre. 1. Angle pénoscrotal ; 2. urètre pénien ; 3. urètre postérieur (a : prostatique ; b : membraneux) ; 4. urètre bulbaire.

Cet article traite de l'étiologie, des symptômes, du diagnostic et des principes de thérapeutiques. Pour une description approfondie des techniques il faut se référer aux articles précédemment publiés par les mêmes auteurs [1, 2].

Anatomie

Il est important de connaître les termes exacts pour chaque partie de l'urètre. L'urètre masculin comporte trois portions successives depuis le col vésical jusqu'au méat : l'urètre prostatique, l'urètre membraneux et l'urètre antérieur ou spongieux. Le dernier contient l'urètre bulbaire et, à partir de l'angle pénoscrotal, l'urètre pénien. La pathologie de l'urètre prostatique se confond avec la pathologie prostatique et n'est pas traitée dans cet article (Fig. 1).

Étiologies

En 1981, une revue de 20 articles publiés entre 1969 et 1980 rassemblant 1 549 cas de rétrécissements de l'urètre montrait que la cause la plus fréquente de sténose était infectieuse (40 %) [3]. L'étiologie vénérienne est devenue depuis lors beaucoup moins fréquente et a laissé la place aux urétrites non

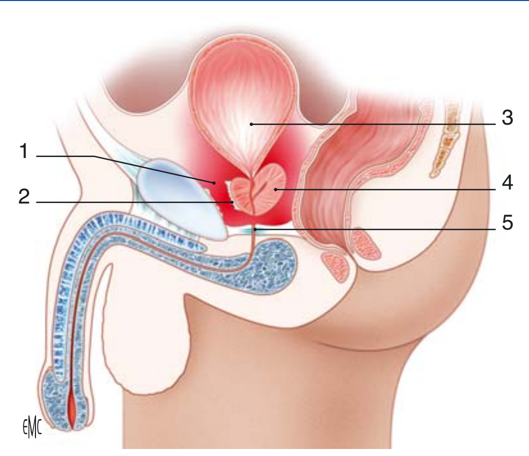


Figure 2. Situation habituelle après rupture de l'urètre postérieur dans les fractures du bassin. 1. Hématome pelvien ; 2. ligaments puboprostatiques rompus ; 3. vessie comprimée et déplacée par les hématomes ; 4. prostate ; 5. urètre membraneux.

spécifiques. Quand on compare les périodes 1965-75 et 1976-81, il en ressort clairement une très nette augmentation de l'étiologie iatrogène. Une origine traumatique, non iatrogène, est rapportée dans 20 % des cas, principalement liée à des accidents de circulation et de travail. Dans la moitié des cas l'origine reste inconnue. Dans une revue de notre propre série de 268 urétroplasties entre 2001 et 2008 et d'autres séries récentes [4, 5], l'origine iatrogène est devenue la cause la plus fréquente. Dans les pays africains, l'urétrite infectieuse reste la cause prédominante [6-8]. Le lichen sclérosant du gland, avec extension à l'urètre peut être aussi une cause de sténose urétrale rétroméatique.

Traumatismes externes

L'urètre membraneux est particulièrement menacé au cours des fractures du bassin : le déplacement des structures osseuses peut entraîner un phénomène de cisaillement, provoquant une rupture partielle ou totale de l'urètre membraneux. L'hémorragie provoquée par la fracture du bassin a tendance à écarter les deux segments de l'urètre. La résorption de l'hématome, qui n'est jamais tout à fait complète et prend plusieurs mois, risque de figer les deux extrémités de l'urètre dans un double décalage, frontal et sagittal (Fig. 2).

La chute à califourchon et/ou le traumatisme direct sur le périnée exposent aux ruptures de l'urètre bulbaire par choc direct, l'urètre étant écrasé contre la symphyse pubienne. Le traumatisme provoque une rupture du corps spongieux et un hématome périnéal important. La cicatrisation de la lésion urétrale évolue souvent vers la constitution d'une sténose plus ou moins tardive.

Le faux pas du coït expose à la rupture de l'urètre pénien, en général associée à une rupture des corps caverneux si le traumatisme est assez brutal.

Traumatismes iatrogènes

Dans les pays développés ils sont actuellement responsables d'un grand nombre de rétrécissements de l'urètre masculin [3-5]. Ils peuvent être la conséquence d'une manipulation transurétrale inadéquate avec sondes ou instruments, mais aussi de manipulations bien conduites. Avant n'importe quelle manipulation transurétrale il faut se demander si elle est utile ou nécessaire. Chez les jeunes, les interventions pour cure d'hypospadias sont aussi une cause non négligeable de rétrécissement secondaire de l'urètre.

En dehors du traumatisme direct de l'urètre par passage de sonde ou d'instrument, le rétrécissement peut être la suite d'une inflammation initiée par une sonde à demeure. La toxicité directe du latex ou le biofilm qui se forme autour de la sonde après quelques jours peuvent être responsables des phénomènes inflammatoires, conduisant à court terme à un rétrécissement.

Plus rare, l'ischémie du tissu spongieux au cours d'une intervention sous hypothermie ou en circulation extracorporelle (interventions neurochirurgicale ou chirurgie cardiaque) peut être la source de rétrécissements atteignant la totalité de l'urètre antérieur. Depuis une dizaine d'années, le traitement du cancer de la prostate devient une cause de fréquence croissante (prostatectomie radicale, radiothérapie, brachythérapie).

■ Symptomatologie et diagnostic

Les plaintes d'un patient porteur d'un rétrécissement de l'urètre attirent l'attention sur un phénomène obstructif du bas appareil urinaire et ses complications. Le symptôme qui apparaît le plus souvent est la diminution du débit du jet d'urine. Néanmoins tous les degrés sont possibles, depuis la miction normale jusqu'à la rétention totale. En cas de sténose discrète le débit peut rester normal grâce à une hypertrophie compensatrice du détrusor. Parfois le patient est inconscient de ses ennuis, car la dysurie s'est installée très progressivement. Il peut exister une altération de la forme du jet urinaire, par exemple en arrosoir, surtout en cas de sténose rétroméatique.

Il faut aussi penser à une sténose de l'urètre en présence d'infections prostatiques ou épididymaires répétitives.

De même, le développement d'une instabilité vésicale est assez exceptionnel, contrairement à ce qui existe pour d'autres causes d'obstruction du bas appareil urinaire.

Les troubles de l'éjaculation sont possibles, quoique peu fréquents. Enfin, d'autres symptômes peuvent apparaître tels que la pollakiurie, l'hématurie, mais la plupart du temps ils sont la conséquence d'une complication de la sténose, tels une urétrite, un calcul, une prostatite aiguë ou chronique, une orchiépididymite.

Il faut donc, au cours de l'anamnèse, essayer de dépister le facteur étiologique de la sténose.

Débitmétrie urinaire

On estime que pour un adulte, un débit inférieur à 10 ml/s est insuffisant, la normale étant supérieure à 15 ml/s. La valeur-limite en dessous de laquelle un traitement est nécessaire est mal établie. La forme de la courbe de débitmétrie est assez typique (Fig. 3).

La débitmétrie présente également un intérêt pour suivre l'évolution de la lésion après traitement.

Examen physique

Le diagnostic d'une sténose méatique ou rétroméatique peut se faire par une bougie de calibre Charrière 16, ou moins, bien lubrifiée. Mais une exploration par imagerie reste nécessaire pour explorer le reste du trajet urétral. Plus rarement, il est possible de palper une induration le long de l'urètre. L'examen comporte aussi un toucher rectal, ainsi qu'un examen des organes génitaux externes où l'on peut trouver éventuellement des nodules épididymaires séquellaires d'épididymites préalables.

Endoscopie

Une fibroscopie urétrovésicale permet de faire rapidement le diagnostic de sténose mais les examens d'imagerie sont néces-

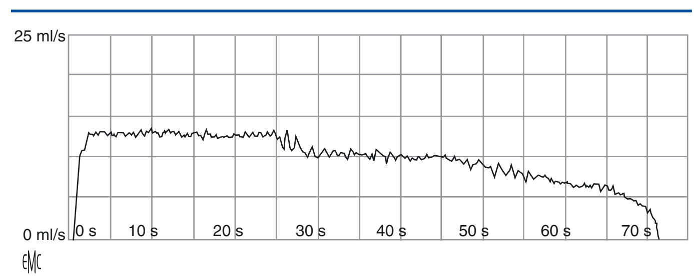


Figure 3. Débitmétrie urinaire obstructive, typique pour rétrécissements de l'urètre avec un plateau du débit à une certaine valeur.





Figure 4.
A. Le court rétrécissement de la région bulbaire est masqué par la superposition du produit de contraste.
B. Un cliché gauche-droite a été nécessaire pour le démontrer.

saires pour compléter le bilan. Certaines sténoses serrées empêchent le passage du fibroscope et limitent l'exploration de l'urètre proximal.

Imagerie

Urétrographie permictionnelle

Elle peut être réalisée à la fin d'une urographie intraveineuse ou par remplissage de la vessie par voie rétrograde durant l'urétrographie rétrograde. Il est rare que le patient ne puisse pas relaxer son sphincter externe durant cet examen qui nécessiterait une ponction sus-pubienne.

Une urétrographie permictionnelle peut renseigner sur l'existence d'un rétrécissement urétral, mais détermine assez difficilement sa longueur, de même que la présence d'une éventuelle deuxième sténose en aval. La dilatation en amont du rétrécissement urétral est bien mise en évidence, mais la diminution de débit du produit de contraste au-delà de la sténose masque la lumière réelle de l'urètre. Il est donc impératif, surtout en cas de doute, d'associer à cette urétrographie permictionnelle une urétrographie ascendante ou rétrograde. Ces deux examens conjugués renseignent parfaitement sur l'état de l'urètre en vue d'une intervention chirurgicale dont la technique peut différer selon la localisation, la longueur, la multiplicité et le degré de sténose [9].

Une dilatation présténotique, particulièrement dans la région de l'urètre bulbaire, peut masquer un rétrécissement ou donner l'impression que celui-ci est beaucoup plus court qu'en réalité. Dès lors il est souvent utile, voire nécessaire, de réaliser un cliché permictionnel et rétrograde en profil gauche-droite (Fig. 4).

L'observation directe du remplissage de l'urètre en scopie peut être utile dans les cas douteux. Certains rétrécissements ne s'accompagnent pas de dilatation en amont. Il faut alors suspecter une rigidité totale de l'urètre et par conséquent un rétrécissement sur toute la longueur de celui-ci (Fig. 5).





Figure 5.
A. Cysto-urétrographie permictionnelle : pas de dilatation typique. On pourrait diagnostiquer un court rétrécissement.
B. Urétrographie rétrograde : montre la même zone étroite et irrégulière dans l'urètre pénien. En fait, tout l'urètre doit être considéré comme malade puisqu'il n'y a pas de dilatation présténotique comme on pourrait s'y attendre dans les deux directions.

L'urétrographie rétrograde connaît des limites techniques. Le changement de position du malade et la traction pénienne peuvent altérer l'image radiologique. La longueur de l'urètre bulbaire est souvent sous-estimée (jusqu'à 50 %) [7]. Enfin, l'examen ne donne pas d'information sur l'extension de la fibrose au tissu spongieux périurétral.

Échographie urétrale

Afin de compléter l'urétrographie, on utilise l'échographie urétrale [8]. La sonde échographique linéaire à 7,5 MHz est appliquée au niveau du périnée. L'urètre apparaît sous la forme d'une bande hypoéchogène de 8 à 10 mm de diamètre après injection de sérum physiologique par une sonde Foley placée au niveau du méat urétral.

L'urètre bulbaire est exploré en plaçant la sonde d'échographie dans le plan sagittal du périnée. Cet accès permet de mesurer avec précision la longueur de la sténose urétrale.

L'évaluation échographique semble être utile en préopératoire, particulièrement lors d'une anastomose terminoterminale, car l'indication de la technique dépend considérablement de la longueur de la sténose (Fig. 6).

La fibrose du tissu spongieux est un facteur important à considérer dans le choix thérapeutique, c'est aussi un facteur pronostique. L'échographie permet d'objectiver la fibrose du tissu spongieux qui devient épais, irrégulier et hyperéchogène autour de l'urètre.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utile en cas de sténose d'origine tumorale. Cet examen montre l'extension éventuelle dans les corps caverneux, ce qui entraîne une chirurgie beaucoup plus extensive.

■ Traitement

Dilatations

Elles représentent l'un des plus anciens procédés urologiques. Pendant des siècles les urologues ont développé des instruments



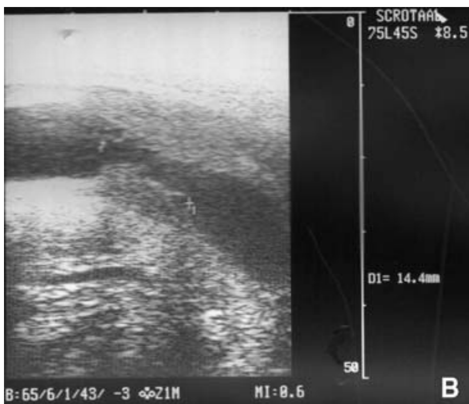


Figure 6.
A. Urétrographie rétrograde d'une sténose courte de l'urètre bulbaire : 10 mm.
B. Échographie de la sténose : l'urétrographie a sous-estimé la longueur de la sténose qui est en effet de 14,4 mm à l'image échographique.

pour franchir les rétrécissements et les dilater progressivement. Les dilatations ne sont pas à considérer comme un traitement définitif. Bien qu'elles soient réalisées avec prudence, de façon progressive, elles provoquent une rupture de la muqueuse à l'endroit le moins cicatrisé. Lors des mictions, de l'urine diffuse dans la plaie en provoquant une sclérose des tissus périurétraux et donc une récidive du rétrécissement à court ou long terme. On ne peut donc espérer un effet durable que dans 20 % des cas [7]. Chez les autres patients, il est nécessaire de poursuivre de manière indéfinie les dilatations, avec une fréquence souvent de plus en plus rapprochée. Finalement, le rétrécissement devient plus étendu et étroit.

Les complications à craindre sont les hémorragies du corps spongieux et les septicémies. Il est prudent de ne pas dilater en cas d'infection urinaire.

Les autodilatations n'échappent pas à ces complications et sont à considérer comme un traitement palliatif temporaire. Toutefois, les dilatations peuvent être utiles chez les sujets âgés et fragiles.

Traitement endoscopique

L'urétrotomie interne est la forme de base du traitement transurétral des sténoses de l'urètre, dont l'idée est très ancienne, née en France (Civiale, 1817 ; Maisonneuve, 1848). Le principe de l'urétrotomie interne diffère essentiellement des dilatations urétrales, celles-ci entraînent une distension de l'anneau fibreux, d'où apparition de fissures et de ruptures involontaires. Par l'urétrotomie interne, on incise la sténose sur toute sa longueur, jusqu'en tissu sain. L'endroit et la profondeur de la section sont variables. Après l'urétrotomie apparaissent des bords de plaie béants, entre lesquels peut se réaliser une réépithélialisation.

Tableau 1.
Facteurs pronostiques pour le traitement endoscopique des sténoses de l'urètre.

Favorable	Défavorable
Sténose courte (< 2cm)	Sténose longue
Bulbaire	Multiple
Fibrose périurétrale négligeable	Pénienne
Première urétrotomie	Prononcée
Plus large que Char. 15	2 urétrotomies préalables
Récidive tardive	Fibrose périurétrale prononcée
	Récidive précoce

Urétrotomie interne sous contrôle de la vue

Lorsque les premiers résultats de l'urétrotomie interne sous contrôle de la vue ont été publiés, un sérieux espoir est apparu. Cependant, ce succès ne paraît pas devoir être attribué uniquement aux résultats favorables obtenus par cette technique. Un manque d'expérience en chirurgie plastique de l'urètre est aussi à la base de cet emploi fréquent de l'urétrotomie. La facilité d'apprentissage de la technique de l'urétrotomie interne, la relative simplicité de l'intervention, le fait qu'elle puisse être souvent appliquée chez des malades ambulatoires sans complications majeures, expliquent l'attrait de cette technique. Certains considèrent l'urétrotomie endoscopique comme le traitement de choix, ou au moins le traitement de première intention.

Résultats et facteurs pronostiques

Il existe des facteurs pronostiques importants comme la longueur, la localisation, le nombre de sténoses, l'extension de la fibrose périurétrale, la période sans récidives et le nombre d'urétrotomies préalables.

Les rétrécissements de moins de 2 cm s'accompagnent des meilleurs résultats. On observe près de 80 % de succès pour les rétrécissements de moins de 1 cm. Au-delà de 1,5 cm, le taux de bons résultats baisse à près de 20 %. Beaucoup d'autres études confirment ce facteur pronostique [9-16]. Steenkamp et al. [7] ont calculé que pour chaque centimètre de longueur en plus, le risque relatif pour développer une récidive augmente d'un facteur 1,22 (Tableau 1).

Indications

Les bonnes indications de l'urétrotomie endoscopique sont donc les sténoses courtes, de moins de 1 cm, uniques, de l'urètre bulbaire, encore peu serrées, traitées pour la première fois.

À l'inverse, on ne peut guère espérer un succès durable en cas de sténose longue de plus de 2 cm, difficilement franchie, multiple, incisée déjà deux fois préalablement, avec une récidive précoce, et intéressant l'urètre pénien.

Analyse coût-bénéfice

Vu la probabilité de récidive et donc de réintervention, on peut se demander si le coût de l'urétrotomie interne est plus satisfaisant comparé au prix d'une intervention chirurgicale ouverte avec un pourcentage de succès plus élevé. Le prix du traitement endoscopique semble significativement supérieur. Le coût total du traitement ne serait finalement en faveur de l'urétrotomie qu'en cas de pourcentage de succès définitif dépassant les 60 % [17].

Endoprothèses urétrales métalliques expansibles et grillagées

Elles maintiennent la perméabilité de la lumière urétrale après l'incision. Elles peuvent être intéressantes lorsque la sténose est courte et qu'il peut y avoir prolifération épithéliale à partir des deux extrémités. En cas de sténoses plus importantes, le tissu de granulation peut proliférer entre les mailles aux dépens de l'épithélium et l'espace sera entièrement comblé par du tissu fibreux [18, 19]. Elles ne constituent certainement pas une

solution susceptible de remplacer les techniques d'urétroplastie dans les cas de sténoses compliquées et multiopérées. Elles sont donc presque abandonnées.

Endoprothèses spiralées

Les endoprothèses spiralées sont constituées de spires jointives qui empêchent l'obstruction par du tissu de granulation. Elles risquent de provoquer une hyperplasie muqueuse à leurs extrémités. Elles sont plus faciles à retirer en cas d'échec.

La mise en place des prothèses spiralées peut prévenir la rétraction de la plaie lors de la cicatrisation urétrale, mais celle-ci peut durer 2 ans. Il faut donc maintenir les prothèses pendant tout ce temps. L'expérience de Yachia avec les endoprothèses métalliques confirme qu'il est nécessaire de laisser la prothèse en place pendant 10 à 12 mois [20]. L'endoprothèse étant complètement étanche, la lumière urétrale ne peut pas être envahie, il y a formation d'une sorte de capsule lisse qui sert de lumière lors du retrait de la prothèse. L'endoprothèse est laissée suffisamment pour prévenir la rétraction fibreuse qui se poursuit pendant de longs mois dans ces lésions. Yachia est pour l'instant le seul à avoir présenté les résultats obtenus avec la technique qu'il a mise au point. Il faut d'abord que ces premiers résultats positifs soient confirmés [21].

Vaporisation du rétrécissement au laser

Bien avant d'appliquer la technique du laser, certains proposaient de réséquer les rétrécissements de l'urètre par voie transurétrale qui ne donnait toutefois que de très mauvais résultats. Le courant électrique brûlait les tissus trop profondément et la lumière se rétrécissait ensuite plus vite et plus fortement qu'avant. La technique au laser agit moins en profondeur et elle détruit donc moins les tissus que l'incision avec le courant électrique. La technique au laser permet l'ouverture complète par vaporisation de tous les tissus cicatriciels de la lumière urétrale. Mais simultanément, elle supprime l'intégralité de l'épithélium qui assure normalement le rétablissement de la lumière de l'urètre. Il faut donc que l'intervention se fasse à partir des bords de la plaie : plus ces derniers sont écartés, moins le résultat est satisfaisant. L'application de la technique au laser ne change en rien ce principe. Dans des cas sélectifs, où le rétrécissement est très court, on peut s'attendre à ce que le rapprochement des deux extrémités se déroule mieux qu'avec l'urétrotomie classique. Lorsque les rétrécissements sont très longs, on peut s'attendre à de moins bons résultats qu'avec l'urétrotomie ordinaire, surtout si l'épithélium a disparu sur toute la longueur du rétrécissement traité [22].

Nouvelles endoprothèses

Un groupe finlandais a développé une endoprothèse spiralée résorbable en polyglycol, le matériau dans lequel sont fabriqués les fils chirurgicaux [23]. La prothèse se résorbe en 10-12 mois et s'expand encore un peu après avoir été mise en place. Elle se résorbe lentement et n'a pas à être retirée. Elle fait appel aux mêmes principes que l'endoprothèse spiralée proposée par Yachia.

Conclusion

Beaucoup considèrent l'urétrotomie endoscopique comme un moyen qui peut remplacer l'urétroplastie. Même lorsque l'on considère les pourcentages de succès les plus élevés, il reste encore au moins 30 % des patients qui doivent subir d'autres urétrotomies ou des dilatations. Les urétrotomies endoscopiques ressemblent plus, dès lors, à des dilatations déguisées qu'à un traitement curatif. L'usage et l'enthousiasme exagérés suscités par l'urétrotomie endoscopique ont, semble-t-il, mené à une expérience insuffisante de la chirurgie de l'urètre, et par là, ont aggravé la désaffection de celle-ci.

L'urétrotomie sous contrôle de la vue constitue un remarquable apport à l'urologie qui permet de résoudre certaines difficultés attachées à des formes de sténoses courtes au niveau de l'urètre membraneux, et ceci d'une manière fort élégante. Il faut respecter ses limites dans le but d'en voir faire un usage plus précis, et par conséquent meilleur.

■ Traitement chirurgical

Le choix est très vaste et dépendant de facteurs comme la localisation et la longueur des sténoses, la coexistence de plusieurs d'entre elles, la qualité du corps spongieux et des tissus environnants, le type d'intervention antérieure, les cicatrices présentes et finalement la cause de la sténose (par exemple après traumatisme du bassin).

Diagnostic

Un diagnostic correct est la première étape intervenant dans le choix de la technique. Une bonne anamnèse, un rapport détaillé des interventions antérieures, une inspection minutieuse des organes génitaux externes sont à la base du choix de la technique. Les lignes de sutures antérieures, les cicatrices, la fibrose du tissu spongieux méritent toute notre attention.

Délai pour opérer un rétrécissement

Après toute exploration instrumentale de l'urètre (dilatation, urétrotomie), il est indispensable de respecter un délai de 3 mois avant une chirurgie correctrice de l'urètre, sinon le rétrécissement n'est pas nettement délimité et la correction chirurgicale peut alors porter sur une longueur insuffisante. En attendant, il est parfois nécessaire de mettre une dérivation urinaire suprapubienne.

Une dilatation, même de faible amplitude, quelques jours avant l'intervention est susceptible de déchirer la lumière urétrale suffisamment pour qu'un Béniqué large puisse ensuite passer sans difficulté à travers le rétrécissement. Après cela, il est impossible de repérer l'extrémité distale de la sténose et le chirurgien se trouve alors dans une situation embarrassante.

Préparation préopératoire

Il faut toujours veiller à ce que les urines du patient soient stériles avant de l'opérer car l'infection est une des causes importantes d'échec. En général, dans le cas d'un rétrécissement non compliqué et relativement récent, cela ne pose pas de problème. En revanche, en présence de sténoses anciennes, il n'est pas rare de trouver une prostatite associée. Il est conseillé de contrôler le sédiment urinaire 1 semaine avant l'intervention et d'administrer l'antibiotique approprié 24 heures avant. Cela est également préférable chez les patients porteurs d'un cathéter sus-pubien. Chez ces patients, en l'absence de signe infectieux, il est tout à fait inutile d'administrer une antibioprophylaxie continue car cela a pour unique résultat la sélection de germes résistants qui pourront être responsables de l'échec de l'intervention.

Techniques

Anastomose terminoterminale

Appelée encore urétroplastie anastomotique, c'est de loin la meilleure technique pour le traitement des sténoses urétrales courtes car l'urètre malade est remplacé par son propre tissu sans interposition de matériel étranger. Les bons résultats immédiats restent bons à long terme [24-27]. Cette technique est donc fortement conseillée mais ses indications sont très restreintes. C'est la technique standard pour le traitement des ruptures de l'urètre après fracture du bassin. Dans cette indication, on peut gagner jusqu'à 8 cm par clivage des corps caverneux à hauteur du pubis, associé à l'ablation de la portion inférieure de la symphyse. Cette technique peut difficilement s'appliquer en cas de sténose courte dans la portion plus distale de l'urètre. Le clivage des corps caverneux entraîne en effet un risque certain de dysfonction érectile. Les troubles de l'éjaculation sont provoqués par le fait que l'urètre n'est plus entouré par les muscles bulbaires. C'est pourquoi, à ce niveau on compte uniquement sur l'élasticité de l'urètre de part et d'autre de la sténose, qui ne peut donc dépasser une longueur maximale de 2 cm. De plus, l'urètre sain doit encore être spatulé sur environ 1 cm des deux côtés de la sténose et il est parfois

nécessaire de recouper les deux extrémités avasculaires et fibreuses de l'urètre, ce qui entraîne encore une perte supplémentaire de tissu. Il arrive ainsi qu'une anastomose termino-terminale prévue en préopératoire doive être remplacée en cours d'intervention par une reconstruction par substitution tissulaire.

Urétroplasties par greffes libres

Lorsqu'un morceau de peau ou de muqueuse est totalement coupé de son apport sanguin dans la zone donneuse et transposé à un autre endroit, on parle de greffe.

Quand une urétroplastie termino-terminale n'est plus indiquée, les greffons libres constituent la technique la plus simple pour traiter la majorité des sténoses urétrales simples de l'urètre membraneux jusqu'au méat. Ils peuvent être prélevés sur une longueur illimitée au niveau du prépuce grâce à un prélèvement spiralé. On peut également utiliser la face dorsale du pénis, la muqueuse buccale ou, dans des cas exceptionnels, la muqueuse vésicale.

Un greffon libre fonctionne cependant nettement moins bien comme tube. Au niveau du méat, un greffon libre donne de moins bons résultats que dans le cas d'une sténose bulbaire. Une moins bonne couverture de la partie antérieure du pénis et l'apparition d'une infection à proximité immédiate du méat urétral en sont peut-être les causes [28].

Muqueuse buccale

Depuis quelques années on recommande fortement l'utilisation de muqueuse buccale au lieu de la peau en provenance du pénis [29-33] mais il n'existe encore aucune justification scientifique à cette recommandation. On ne dispose jusqu'à présent d'aucune étude comparative randomisée. Néanmoins, la muqueuse buccale est un bon greffon pour remplacer l'urètre.

Il faut cependant rester conscient des inconvénients de l'utilisation de la muqueuse buccale. Alors que la peau pénienne est présente en quantité suffisante dans le champ opératoire de l'urologue, l'utilisation de muqueuse buccale implique la création d'un second site opératoire, ce qui allonge la durée de l'intervention et requiert éventuellement le recours à des spécialistes plus familiarisés avec la cavité buccale. On ne peut pas non plus nier que la plaie au niveau de la bouche soit désagréable pour le patient dans les jours suivant l'intervention et puisse provoquer à long terme une cicatrice gênante [34-37]. Les plaintes sont directement liées aux dimensions de la plaie.

L'utilisation de muqueuse buccale constitue néanmoins un élargissement bienvenu des possibilités lorsque la peau génitale n'est pas disponible.

Dans la technique originale, le greffon libre est positionné « ventralement » au niveau de l'urètre sténosé qui est ouvert. Barbagli [38] a eu l'idée de placer la greffe sur le versant dorsal, contre les corps caverneux. Il y voyait comme avantage une meilleure fixation, immobile, de la greffe contre son lit d'où doit provenir la vascularisation en évitant de cette façon des sacculations. Le choix entre la position ventrale ou dorsale de la greffe est avant tout une question de bon sens.

Il est connu que l'utilisation de greffes libres au niveau de l'urètre pénien et au niveau de la région pénoscrotale très mobile donne plus de complications que dans sa portion plus proximale. Ici, le recouvrement avec le corps spongieux, qui est tout fin, est impossible et la vascularisation de la greffe dépend donc du tissu sous-cutané qui, à cet endroit, est très mobile. On peut donc supposer qu'ici, le positionnement dorsal de la greffe est avantageux.

Urétroplastie par lambeau pédiculé

Les greffons pédiculés portent leur propre vascularisation et ne doivent donc pas avoir recours à la vascularisation des tissus environnants pour survivre et se défendre contre l'infection. Un bon lambeau pédiculé emmène sa propre vascularisation dans la région sténosée et reste dès lors indépendant des tissus environnants. Même si elle est réalisée avec des tissus fibreux, l'anastomose peut « survivre ». Prélevés sur le prépuce ou sur le fourreau pénien, ils peuvent, en fonction de la longueur du pénis, être amenés jusqu'au bulbe. Ils conviennent aussi bien comme tube que comme « patch ».

Un lambeau pédiculé peut guérir pratiquement tous les rétrécissements urétraux depuis le méat jusqu'à l'urètre membraneux. Cette technique devrait être connue de tous les chirurgiens concernés par la chirurgie urétrale, dans la mesure où elle est la seule technique en un temps qui permette de faire face à certaines destructions urétrales embarrassantes. Cette technique a néanmoins certains inconvénients qui font que nous ne la considérons pas comme une méthode de premier choix dans les cas primaires simples.

Urétroplasties en deux temps

Vu les succès des urétroplasties en un temps, les indications pour opérer en deux temps sont devenues rares. Il s'agit presque exclusivement de réinterventions, souvent itératives, chez des patients qui n'ont plus de peau saine au niveau de la verge, à la vascularisation fiable.

Presque toutes les techniques d'urétroplastie en deux temps sont dérivées de la technique originale de Johanson. C'est à lui que revient le mérite d'avoir appliqué au rétrécissement urétral le principe du lambeau cutané enfoui. C'est pourquoi il semble essentiel de décrire brièvement cette opération originale (Fig. 7).

En principe, on anastomose à la sténose ouverte, soit la peau du pénis, soit la peau du scrotum, selon la localisation de la sténose comme le schéma l'illustre clairement. On ne passe au deuxième temps qu'au plus tôt après 3 mois et seulement si les tissus paraissent bien sains et s'il n'y a pas de récidive de sténose. Le but ici est de refermer l'urètre « marsupialisé ».

Urétroplastie par greffe libre en grillage dermoépidermique ou préputial

Appelée aussi urétroplastie « meshgraft », cette technique, surtout décrite et appliquée par Schreiter [39] est une variable utile de la technique en deux temps qui évite les désavantages de la peau scrotale.

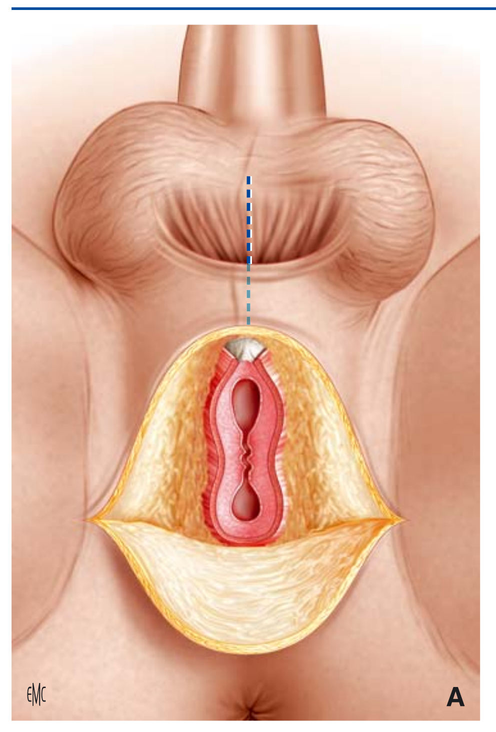
Périnéostomie définitive

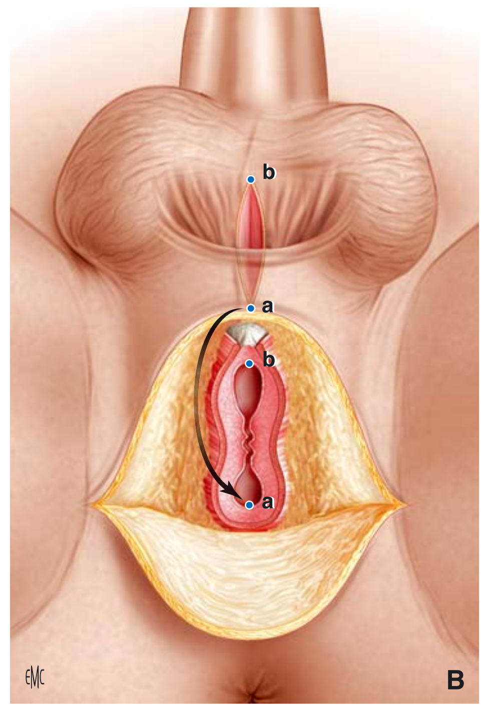
L'urétroplastie en deux temps est actuellement uniquement utilisée en cas de situations compliquées, principalement chez les patients ayant déjà subi plusieurs interventions. Parmi ces patients, beaucoup sont contents avec le résultat obtenu après le premier temps opératoire et ne souhaitent plus de reconstruction pour ne plus encourir le risque d'une nouvelle sténose. Cette situation est très bien acceptée, principalement chez les personnes âgées.

Choix de la technique

Les résultats étant comparables, quelle est alors la technique la plus appropriée ? À nouveau, s'il s'agit d'une première opération, on choisit la technique la moins délabrante, qui laisserait encore d'autres possibilités par la suite. Car il faut bien se rendre compte que des récidives peuvent survenir tôt ou tard chez un nombre non négligeable de patients. La technique de l'anastomose termino-terminale est le premier choix pour les sténoses très courtes, mais non applicable dans beaucoup de cas. La greffe libre est un premier choix dans la région de l'urètre bulbaire mais une greffe à partir du prépuce ou du dos du pénis peut se trouver en abondance dans le champ opératoire, et être très appropriée. À ce niveau, le corps spongieux peut bien recouvrir la greffe et offrir un excellent lit vascularisé. À hauteur de l'urètre pénien, le recouvrement de la greffe est beaucoup plus problématique et, dans ce cas, le placement du greffon à la face dorsale de l'urètre ouvert, contre les corps caverneux, semble plus indiqué. Lorsqu'il n'est plus possible de trouver une peau de bonne qualité au niveau du pénis, la muqueuse buccale constitue un excellent matériel de substitution.

En cas de sténose de l'urètre pénien, on peut immédiatement opter pour un « flap » pédiculé parce que ce dernier apporte sa propre vascularisation et ne dépend donc plus de son recouvrement. Il est également plus résistant aux infections.





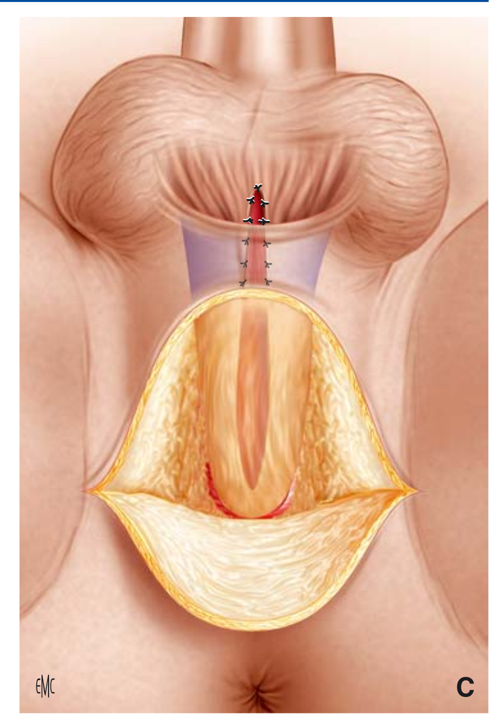


Figure 7. Premier temps de l'urétroplastie de Johanson pour un rétrécissement profond.
A. Invagination de la peau scrotale.
B. Résultat final.
C. Situation peropératoire.

Le choix devient plus difficile s'il s'agit de réinterventions : les cicatrices et la fibrose périurétrale imposent des restrictions. Il faut alors tenir compte du trajet des cicatrices et des techniques précédemment utilisées. Par exemple, un pédicule vasculaire est impossible à disséquer deux fois. Dans ce cadre, les sténoses de l'urètre pénien posent les problèmes les plus compliqués. La greffe buccale fixée dorsalement peut être une bonne alternative dans ces situations. Si la peau du dos du pénis est intacte, la technique de Perovic peut être utilisée.

Dans ces cas compliqués, plusieurs fois opérés, le « flap » scrotal reste une solution mais uniquement chez les patients dont le scrotum convient à ce genre de chirurgie. Lorsque la totalité de l'urètre doit être remplacée et que la peau du pénis est intacte, un flap cutané préputial peut convenir en dernier recours. Les opérations en deux temps ont toujours une place dans les cas très compliqués.

La connaissance de la plupart des techniques décrites ci-dessus est vraiment nécessaire pour tout chirurgien qui désire se lancer dans la chirurgie de l'urètre (Tableau 2). La combinaison de plusieurs techniques est également parfois nécessaire. Cette connaissance est impossible pour la plupart des urologues et il en découle ainsi que cette chirurgie devrait être réservée à des centres de référence.

Localisations et conditions spéciales de sténoses urétrales

Reconstruction tardive des rétrécissements postérieurs

Ces rétrécissements se caractérisent par :

- leur localisation dans la région sphinctérienne et/ou au-dessus du diaphragme urogénital ;
- la présence fréquente d'un manque important de substance entre l'apex de la prostate et l'urètre distal ;
- des hématomes, une infection et des échecs de réalignement antérieurs. Ceci aboutit à une fibrose importante de toute la région et il n'est pas facile de reconnaître les différents éléments anatomiques dans la région supradiaphragmatique. Des déplacements osseux consécutifs aux fractures peuvent rendre la voie d'accès encore plus difficile ;
- des lésions associées : traumatismes scrotopérinéaux qui rendent la peau de cette région peu utilisable et compliquent encore l'accès par cette voie et qui empêchent même le recours à certaines techniques.

Rétrécissement du méat

Un rétrécissement du méat peut être une partie d'un rétrécissement de tout l'urètre antérieur ou être la seule localisation. Il peut exister seulement au méat dans la fosse naviculaire ou dans tout le trajet transglandulaire. Il peut être la conséquence du lichen sclérosant. Chaque situation mérite une solution individualisée.

Bien qu'un rétrécissement du méat soit généralement considéré comme une affection plutôt mineure et bénigne, il est néanmoins difficile d'obtenir un résultat fonctionnel et esthétique parfait. Cependant, la complication la plus ennuyeuse est le jet urinaire dispersé qui oblige le patient à uriner en position assise.

Dans les rétrécissements prononcés, il est difficile de définir l'étendue du rétrécissement vers l'amont. L'urétrographie montre la dilatation de tout l'urètre, mais elle estime mal la longueur exacte du rétrécissement. Celle-ci ne devient évidente qu'après ouverture du méat. Dès lors, lorsque commence une méatoplastie, quelle qu'elle soit, il faut être capable d'utiliser une technique qui permette de corriger des rétrécissements plus longs que ce que l'on avait initialement prévu.

On doit s'efforcer de reformer un gland d'apparence normale, sans pont cutané entre les deux moitiés de gland, avec abouchement de l'urètre au sommet. La plupart des techniques décrites ne referment pas le gland et donnent de moins beaux résultats. Il existe actuellement une tendance à diminuer l'utilisation des flaps cutanés qui créent un méat quelque peu hypospade.

■ Conclusion

En chirurgie de l'urètre, succès et échecs se côtoient constamment. Néanmoins, la chirurgie est la seule solution valable pour la majorité des sténoses urétrales, vu les résultats décevants du traitement endoscopique. Le respect méticuleux des principes de

Tableau 2.
Récapitulatif des indications des différentes techniques.

Technique	Localisation	Longueur	Première intervention	Réintervention	Présence d'infection résistante	En tube (remplacement total)	Remarque
Terminoterminale	TL	Max 2 cm	++	+	+	NA	Réinterventions uniquement quand l'urètre n'a pas été mobilisé extensivement précédemment
Greffes libres	TL [a]		++	+	-	-	
- prépuces		Illimité					Réintervention quand le lit receveur est bien vascularisé
- dos du pénis		± 10 cm					
- muqueuse buccale		± 15 cm°					Quand le prépuce n'est plus présent
Onlay ventral	B						
Onlay dorsal	P						
Lambeaux pédiculés							
- prépuce transversal	TL	8 à 10 cm	-	++	+	++	Nécessité de disposer de 2,5 cm de longueur pour confectionner un tube (cf. circonférence de la verge)
- pénien longitudinal	P	± 12 cm	+	++	+	-	
- face dorsale de la verge	P	± 8 cm	-	++	+	-	
- scrotaux	TL	Illimité	-	+	+	++	Après épilation ou en cas de scrotum lisse
Deux temps	TL	Illimité	-	+	++	++	
Meshgraft	TL	Illimité	-	+	++	++	

TL : toute la longueur ; NA : non applicable ; P : pénien ; B : bulbaire ; ++ : conseillé ; + : indication possible, mais pas le premier choix ; - : contre-indiqué.
[a] Idéal au niveau bulbaire. Moins de succès dans l'urètre pénien.

transfert tissulaire, de guérison des plaies et des lambeaux pédiculés est essentiel pour obtenir des résultats optimaux. Cependant, même dans ces conditions, les échecs restent fréquents.

Incontestablement l'opération type anastomotique, avec mobilisation extensive de l'urètre, donne les meilleurs résultats mais cette technique est réservée aux rétrécissements courts.

Toutes les autres techniques sont suivies de plus de 20 % d'échecs, fortement dépendants du type de sténose à traiter. Il est donc très conseillé de prévoir la possibilité d'une réintervention. Choisir la technique la moins invasive, en épargnant le plus de peau pénienne est indiqué. Au niveau de l'urètre pénien et du méat, l'emploi de la technique d'onlay dorsal est préférable quand une greffe libre est employée. Dans les réinterventions, les lambeaux pédiculés sont préférés. Le choix et l'exécution de toutes ces techniques méritent une grande expérience retrouvée principalement dans des centres de référence.



■ Références

[1] Oosterlinck W, Lumen N. Traitement endoscopique des sténoses de l'urètre. *Ann Urol (Paris)* 2006;**40**:255-66.

[2] Oosterlinck W, Lumen N, Van Cauwenberghe G. Traitement chirurgical des sténoses de l'urètre : aspects techniques. *Ann Urol (Paris)* 2007;**41**:173-207.

[3] De Sy WA, Oosterlinck W, Verbaeys A. Le traitement du rétrécissement de l'urètre masculin. *Acta Urol Belg* 1981;**49**:101-4.

[4] Fenton AS, Morey AF, Aviles R, Garcia CR. Anterior urethral strictures: etiology and characteristics. *Urology* 2005;**65**:1055-8.

[5] Barbagli G, Guazzoni G, Lazzeri M. One-stage bulbar urethroplasty: retrospective analysis of the results in 375 patients. *Eur Urol* 2008;**53**:828-33.

[6] Ahmed A, Kalayi GD. Urethral stricture at Ahmadu Bello University Teaching Hospital, Zaria. *East Afr Med J* 1998;**75**:582-5.

[7] Steenkamp JW, Heyns CF, De Kock ML. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 1997;**157**:98-101.

[8] Tazi K, Nouri M, Med Moudouni S, Koutani A, Benatyaa A, Hachimi M, et al. Traitement des sténoses inflammatoires de l'urètre par urétrotomie endoscopique. *Ann Urol (Paris)* 2000;**34**:184-8.

[9] Verbaeys A, De Sy W. Radiologic evaluation of urethral diseases. *Eur Urol* 2000;**37**:752-8.

[10] Morey A, McAnich J. Role of preoperative sonourethrography in the evaluation of anterior urethral strictures. *J Urol* 1995;**154**:72-6.

[11] Choudhary S, Singh P, Sundar E, Kumar S, Sahai A. A comparison of sonourethrography and retrograde urethrography in evaluation of anterior urethral strictures. *Clin Radiol* 2004;**59**:736-42.

[12] Pansadoro V, Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior strictures: long-term follow-up. *J Urol* 1996;**156**:73-8.

[13] Albers P, Fichtmer J, Brühl P, Müler S. Long-term results of internal urethrotomy. *J Urol* 1996;**156**:1611-4.

[14] Guirrassy S, Simakan N, Balde S, Bah I, Diabata I, Diallo M. L'urétrotomie interne endoscopique dans le traitement des sténoses de l'urètre masculin au service d'urologie du CHU Ignace Deen. *Ann Urol (Paris)* 2001;**35**:167-71.

[15] Fourcade R, Mathieu F, Chatelain C, Jardin A, Richard F, Kuss R. Endoscopic internal urethrotomy for treatment of urethral strictures. *Urology* 1981;**18**:33-7.

[16] Heyns C, Steenkamp J. De Kock M. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilatation or internal urethrotomy useful? *J Urol* 1998;**160**:356-8.

[17] Rourke K, Jordan G. Primary urethral reconstruction: the cost minimized approach to the bulbous urethral stricture. *J Urol* 2005;**173**:1206-10.

[18] Baert L. Verhamme L, Van Poppel H, Vandeursen H, Baert J. Long-term consequences of urethral stents. *J Urol* 1993;**150**:853-5.

[19] Sertcelik N, Sagnak L. Imamoglu, Ternel M, Tuygun C. The use of self-expanding metallic urethral stents in the treatment of recurrent bulbar urethral strictures: long-term results. *BJU Int* 2000;**86**:686-9.

[20] Yachia D. The use of urethral stents for the treatment of urethral strictures. *Ann Urol (Paris)* 1993;**27**:245-50.

[21] Sikafi ZH. Self-expanding, selfretraining temporary urethral stent (Urocoil) in the treatment of recurrent urethral strictures: preliminary results. *Br J Urol* 1996;**77**:701-4.

[22] Becker H, Miller J, Noske H, Klask J, Weidner W. Transurethral laser urethrotomy with argon laser: experience with 900 urethrotomies in 450 patients from 1978 to 1993. *Urol Int* 1995;**55**:150-3.

[23] Isotola T, Tammela TL, Valimaa T, Tormala P. Bioabsorbable self-expandable, self-reinforecd polyglycolactic urethral stent for recurrent urethral strictures: a preliminary report. *J Urol* 1998;**160**:2033-6.

[24] Andrich DE, Dunglison N, Greenwell TJ, Mundy R. The long-term results of urethroplasty. *J Urol* 2003;**170**:90-2.

[25] Martinez-Pineiro JA, Càrcamo P, Garcia Matres MJ, Martinez-Pineiro L, Iglesias JR, Rodriguez Ledesma JM. Excision and anastomotic repair for urethral stricture disease: experience with 150 cases. *Eur Urol* 1997;**32**:433-41.
[26] Santucci RA, Mario LA, McAninch JW. Anastomotic urethroplasty for bulbar urethral stricture: analysis of 168 patients. *J Urol* 2002;**167**:1715-9.
[27] Micheli E, Ranieri A, Peracchia G, Lembo A. End-to-end urethroplasty: long-term results. *BJU Int* 2002;**90**:68-71.
[28] Wessells H, McAninch JW. Use of free grafts in urethral stricture reconstruction. *J Urol* 1996;**155**:1912-5.
[29] Bhargava S, Chapple CR. Buccal mucosal urethroplasty: is it the new gold standard? *BJU Int* 2004;**93**:1191-3.
[30] Pansadoro V, Emiliozzi P, Gaffi M, Scarpone P, DePaula F, Pizzo M. Buccal mucosa urethroplasty in the treatment of bulbar urethral strictures. *Urology* 2003;**61**:1008-10.
[31] Meneghini A, Cacciola A, Cavaretta L, Abatangelo G, Ferrarrese P, Tasca A. Bulbar urethral stricture repair with buccal mucosa graft urethroplasty. *Eur Urol* 2001;**39**:264-7.
[32] Andrich DE, Mundy AR. Substitution urethroplasty with buccal mucosal-free grafts. *J Urol* 2001;**165**:1131-4.
[33] Elliot SP, Metro MJ, McAnnich JW. Long-term follow-up of ventrally placed buccal mucosa onlay graft in bulbar urethral reconstruction. *J Urol* 2003;**169**:1754-7.
[34] Dublin N, Stewart LH. Oral complications after buccal mucosal graft harvest for urethroplasty. *BJU Int* 2004;**94**:867-9.
[35] Greenwell TJ, Andrich DE, Mundy AR. The morbidity of mucosal graft harvest for urethroplasty and the effect of non-suture of the graft site on post-operative pain. *J Urol* 2004;**171**:A240, 63.
[36] Jang TL, Medendorp A, Gonzalez CM. Comparison of donor site intra-oral morbidity following buccal mucosal graft harvesting for urethral reconstruction. *J Urol* 2004;**171**:A241, 63.
[37] Wood DN, Allen SE, Andrich DE, Greenwel TJ, Mundy AR. The morbidity of buccal mucosal graft harvest for urethroplasty and the effect of nonclosure of the graft harvest site on postoperative pain. *J Urol* 2004;**172**:580-3.
[38] Barbagli G, Selli C, Tosto A. Dorsal free graft urethroplasty. *J Urol* 1996;**155**:123-6.
[39] Hoch V, Noll F, Schreiter F. Uréthroplastie par greffe libre en grillage dermo-épidermique ou préputial : urétroplastie meshgraft. *Ann Urol (Paris)* 1993;**27**:220-7.

W. Oosterlinck, Professeur d'urologie (willem.oosterlinck@ugent.be).
N. Lumen, Urologue.
Service d'urologie, Hôpital universitaire de Gand, De Pintelaan, 185, B9000 Gand, Belgique.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Oosterlinck W., Lumen N. Rétrécissements de l'urètre masculin. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-370-A-10, 2010.



Phimosis

J. Biserte

Le phimosis est la plus fréquente des affections liées au prépuce. Il faut distinguer le phimosis congénital, parfois associé à des adhérences préputiales, qui est pratiquement la règle à la naissance et disparaît spontanément vers l'âge de 3 à 4 ans, et le phimosis acquis ou de l'adulte, qui nécessite habituellement un traitement. Le diagnostic de phimosis repose sur la simple observation chez l'enfant. Chez l'adulte, un phimosis peut être un phimosis congénital qui n'a pas disparu, un phimosis inflammatoire sur posthite aiguë ou un phimosis cicatriciel (en raison d'infections locales récidivantes, de manœuvres de rétractions forcées, ou de la présence de lésions de lichen scléroatrophique). Les complications du phimosis sont les infections locales et le paraphimosis. Il est rare qu'un phimosis entraîne une véritable gêne mictionnelle. Le traitement de première intention du phimosis congénital et même peut-être de certains phimosis acquis est médical, par application de corticoïdes locaux (dont le taux de succès est de l'ordre de 80 %). Le traitement chirurgical (circoncision, posthectomie partielle ou plastie du prépuce) est réservé aux échecs ou aux contre-indications du traitement médical.

Mots clés : Prépuce ; Phimosis ; Syndrome de Kindler

Plan

Introduction

Le prépuce est un capuchon cutanéomuqueux très innervé, assurant la couverture anatomique du gland de la verge. Son rôle est de protéger le méat urétral et d'éviter les frottements au niveau du gland, lui-même très riche en récepteurs sensitifs.

Dans certaines communautés religieuses (juive et musulmane notamment) tous les garçons subissent une circoncision plus ou moins précoce. Et si dans certains pays (Amérique du Nord en particulier) 60 à 90 % de la population masculine est circoncise, on estime que 80 % de la population masculine mondiale conserve son prépuce.

Parmi les affections liées au prépuce, le phimosis est de très loin la plus fréquente et la plus banale et pourtant elle suscite encore de nombreuses controverses : faut-il traiter les phimosis de l'enfant et si oui à partir de quel âge ? Quant peut-on considérer qu'un phimosis devient pathologique ? Quel en est le meilleur traitement ? Sur ce dernier point, depuis une dizaine d'années les traitements topiques locaux ont fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité, même si le nombre de traitements chirurgicaux demeure actuellement encore très élevé.

Définition

Le phimosis se définit comme une étroitesse du prépuce et en particulier de l'anneau distal, empêchant plus ou moins sa rétraction ; il résulte d'une disproportion entre la largeur du prépuce et le diamètre du gland. Il peut s'accompagner d'adhérences balanopréputiales et/ou d'une brièveté du frein de la verge, celle-ci entraînant une déviation ventrale du gland à la rétraction du prépuce.

On peut parler de phimosis constitutionnel ou physiologique par opposition au phimosis acquis. Dans ce dernier cas, la rétraction préputiale était possible antérieurement mais ne l'est plus. On parle de phimosis serré si la rétraction du prépuce est complètement impossible, ou de phimosis peu serré si la rétraction du prépuce est possible mais aboutit à la constitution d'un anneau de striction plus ou moins marqué. Cet anneau de striction peut n'exister et n'être gênant que lors d'une augmentation du diamètre de la verge, provoquée par exemple par une érection ou la mise en place d'une sonde urétrale.

Histoire naturelle du prépuce

Chez le fœtus, la différenciation génitale se produit de la 9e à la 13e semaine. Le développement du prépuce commence à la 8e semaine et sera complet à la 16e semaine. Il s'agit d'abord d'un capuchon dorsal qui deviendra circulaire au moment de la constitution définitive de l'urètre. À ce moment, la muqueuse du prépuce est en continuité avec celle du gland.

À la naissance, il est en général impossible de découvrir le gland. Ce phimosis physiologique va disparaître progressivement et spontanément vers l'âge de 3-4 ans en raison d'une kératinisation progressive. Un processus de desquamation et d'exfoliation du tissu épithélial sous-jacent va séparer les deux surfaces glanulaires et préputiales, provoquant la lyse des adhérences physiologiques [1]. Le smegma, qui s'accumule sous le prépuce, est le résultat de sécrétions glandulaires (petites glandes qui se situent au niveau de la couronne balanique) et surtout de débris épithéliaux desquamés. Ce processus, associé aux érections spontanées, aboutit à la disparition, en général vers l'âge de 3-4 ans, du phimosis physiologique.

Les travaux d'Oster [2] font référence en la matière : vers la fin de la première année, la rétraction du prépuce derrière le sillon balanopréputial est possible une fois sur deux. La séparation complète du gland et du prépuce est achevée dans 37 % des cas à l'âge de 6 ans même s'il existe encore un phimosis. Le pourcentage de phimosis passe de 8 % à l'âge de 6-7 ans, à 3 % à l'âge de 12-13 ans et 1 % au-delà de 16 ans. Vers l'âge de 3 à 4 ans, 80 à 90 % des prépuces sont rétractables [3].

En 1998, Branger [4] publie une enquête réalisée en milieu scolaire français :

- chez 500 enfants de classe maternelle (âge moyen 3 ans 7 mois) le prépuce est normal dans 69 % des cas ; il existe des adhérences balanopréputiales dans 28 % des cas dont 10 % d'adhérences importantes, et un phimosis vrai dans 2,6 % des cas (4,5 % si on ajoute les enfants déjà opérés de phimosis) ;
- chez 450 enfants scolarisés en classes primaires (âge moyen 10 ans 10 mois) le prépuce est normal dans 89 % des cas, il existe des adhérences dans 10 % des cas dont 3 % d'adhérences importantes et un phimosis vrai dans 1,1 % des cas (6,5 % si on ajoute les enfants déjà opérés).

Une enquête chez 1 015 garçons chinois de 0 à 18 ans publiée en 2006 [5] confirme cette diminution progressive du phimosis physiologique qui passe de 64 % chez les enfants de 0 à 3 ans à 7,66 % chez les adolescents de 11 à 18 ans.

Au Japon [6], l'incidence d'un prépuce complètement rétractable augmente progressivement de 0 % à 6 mois à 63 % vers 11-15 ans, tandis que celle d'un anneau préputial étroit diminue de 84 à 9 %.

Il faut donc admettre que, quelle que soit la race ou l'ethnie, le prépuce n'est pratiquement jamais complètement rétractable à la naissance (et le méat urétral n'est visible qu'une fois sur deux), tandis qu'à 6 mois, 20 % des prépuces peuvent être rétractés et 90 % à 3 ans.

La présence du prépuce a été parfois jugée responsable de la survenue d'infections urinaires, y compris chez les enfants ne présentant pas de malformation urinaire congénitale. Ainsi Wiswell [7], grand partisan de cette idée, estimait que 0,9 % à 4,2 % des enfants non circoncis présentaient des infections urinaires. Toutefois, ces infections urinaires se produisent essentiellement pendant les 3 premiers mois de vie, et plus particulièrement pendant le 1er mois. Il a été par ailleurs calculé qu'il fallait réaliser 100 à 200 circoncisions pour éviter une seule infection urinaire ou une seule hospitalisation pour infection urinaire. Le risque est peut-être un peu supérieur chez les enfants présentant des malformations urinaires graves (valves de l'urètre postérieur, reflux vésicorénal de haut grade), chez lesquels la survenue d'infections urinaires malgré une antibioprophylaxie bien conduite peut faire envisager une circoncision.

Gunsar [8] a étudié la flore périurétrale et du sillon balanopréputial chez les enfants avant et après circoncision. Il confirme que la flore périurétrale provient d'une probable colonisation à partir de la flore existant dans le sillon banalopréputial et que cette colonisation est significativement diminuée après circoncision.

Quant à la relation entre présence du prépuce et cancer épidermoïde de la verge, elle est retrouvée dans la plupart des études [9]. Le cancer épidermoïde de verge est rare chez l'homme circoncis mais sa fréquence reste globalement faible et la présence du prépuce n'est pas le seul facteur retrouvé. Interviennent également des facteurs géographiques, la présence ou non d'un phimosis, la fréquence et le type d'activité sexuelle, la consommation de cigarettes et surtout probablement les défauts d'hygiène locale.

Diagnostic

Chez l'enfant

Le phimosis est presque toujours bien toléré et représente essentiellement une gêne esthétique aux yeux des parents et de la mère en particulier. La principale complication est la survenue de posthite ou de balanoposthite par surinfection du smegma, responsable de douleurs, d'un œdème du prépuce qui est inflammatoire, et d'un écoulement par l'orifice préputial. Ces posthites ou balanoposthites répondent en général bien à un traitement antiseptique local. Elles peuvent cependant être responsables d'une évolution cicatricielle qui transformera un phimosis physiologique en un phimosis pathologique, cicatriciel [10].

Le phimosis peut être associé à un pénis enfoui (la recherche à la palpation des corps caverneux confirme qu'il existe en fait un pénis normal) ou même à un hypospadias. Il existe en effet une forme rare d'hypospadias à prépuce complet circulaire associé à un orifice souvent très large situé dans ou un peu en deçà du sillon balanopréputial ; cela justifie une vérification systématique avant toute circoncision (puisque le prépuce pourrait être utilisé pour la correction des anomalies).

Chez l'adulte

On peut opposer trois catégories de phimosis :

- le phimosis « congénital » ou phimosis constitutionnel existant depuis l'enfance et qui n'a jamais disparu. Cette éventualité est assez rare. Il s'agit le plus souvent de phimosis peu serrés qui n'entraînent de gêne qu'au moment de la rétraction du prépuce au cours d'une érection. Par définition c'est ce type de phimosis, peu serré, permettant la rétraction du prépuce et de l'anneau préputial jusque dans le sillon banalopréputial, qui peut être responsable d'un paraphimosis si le recalottage n'a pas été réalisé ;
- le phimosis inflammatoire résultant d'une posthite aiguë, à germe banal (cocci, agent mycotique) ou dans le cadre de maladies sexuellement transmissibles (Tableau 1). La guérison du processus infectieux fait disparaître le phimosis ;
- le phimosis acquis : alors que le prépuce était auparavant normal, il devient non rétractable car cicatriciel et fibreux. Ceci peut être consécutif à un ou plusieurs traumatismes (en particulier des manœuvres de rétractions forcées et répétées

Tableau 1.
Maladies sexuellement transmissibles susceptibles de provoquer un phimosis.

Chancre syphilitique : papule ou pustule indolore évoluant vers une ulcération indurée indolore et régulière
Chancre mou (du prépuce) : papule érythémateuse sensible qui s'érode en 2 à 3 jours en un ulcère douloureux
Herpès génital : vésicules ou ulcérations multiples douloureuses ou prurigineuses
Lymphogranulomatose vénérienne (*Chlamydia trachomatis*) : vésicule primaire associée à des adénopathies satellites (d'abord inguinales)
Donovanose (granulome inguinal) : ulcération à l'emporte-pièce non douloureuse si non surinfectée sans adénopathie
Condylomatose génitale : lésions exophytiques en crête de coq, parfois planes, papulaires ou maculaires, acidophiles
Balanites à germes banals

du prépuce provoquant des ulcérations stellaires et aboutissant à une rétraction progressive de l'anneau préputial) ou à des infections locales récidivantes. Ces posthites récidivantes sont en général liées à un défaut d'hygiène locale mais doivent classiquement faire rechercher un état diabétique ou prédiabétique.

Il est enfin classique de se méfier dans ces conditions de l'existence d'un carcinome épidermoïde du gland, ou surtout du sillon balanopréputial ou de la face interne du prépuce qui provoquerait, par rétraction progressive, la constitution d'un phimosis. Cette lésion est en principe palpable, si elle est recherchée !

C'est pourquoi on a pu dire que « *le phimosis acquis de l'adulte cache certes le gland, mais aussi le diabète, le cancer* » (et un chancre syphilitique mais ceci est devenu rare).

Phimosis et lichen scléroatrophique

Le phimosis acquis peut enfin être secondaire à l'existence d'un lichen scléroatrophique (lichen sclérosus et atrophicus ou balanitis xerotica-obliterans des Anglo-Saxons). Cette dermatose chronique d'étiologie inconnue, peut-être auto-immune, atteint la peau pénienne mais se localise surtout au niveau du gland et du prépuce, intéressant parfois le méat urétral et les derniers millimètres de l'urètre antérieur. Elle touche en général des hommes jeunes de 25 à 30 ans et entraîne au début un prurit du gland ou du pénis, des fissurations spontanées ou secondaires aux rapports, des difficultés progressives au décalottage et à l'érection, un phimosis ou un paraphimosis. À l'examen, il existe des zones blanches et scléreuses. Le prépuce devient épais, adhère progressivement au gland par des synéchies. L'atteinte de la muqueuse du gland entraîne souvent une sténose du méat. À la palpation, l'urètre distal est parfois induré.

Ce lichen scléroatrophique était classiquement considéré comme rare chez l'enfant, mais parfois responsable de phimosis acquis parfois aigu concernant le prépuce distal. Cette rareté peut probablement être remise en question à la lumière de travaux plus récents [11].

Pour Shankar [12], l'étude de pièces de posthectomie pour phimosis cicatriciel met en évidence dans 84 % des cas des lésions de lichen scléroatrophique.

Pour Kiss [13], l'incidence du lichen scléroatrophique est très sous-estimée chez l'enfant puisque l'étude de 1 170 pièces de circoncision révèle dans 40 % des cas des lésions de lichen (et même jusqu'à 76 % pour les enfants de 9 à 11 ans ou 93 % s'il s'agissait de phimosis acquis).

Enfin pour Gargollo [14], le diagnostic de lichen scléroatrophique histologiquement prouvé n'avait jamais été posé cliniquement pour 42 enfants opérés pendant une période de 10 ans.

Syndrome de Kindler [15-17]

Récemment décrit, ce syndrome associe une poïkilodermie progressive associée à une atrophie cutanée diffuse, à des bulles des extrémités et à une photosensibilité cutanée. Cette pathologie génétique est supportée par une anomalie du bras court du chromosome 20 (20p12.3). On retrouve également une leucokératose des muqueuses oro-ano-génitales et il existe un phimosis, voire une sténose méatique chez 80 % des garçons.

■ Complications

Infections locales

Les infections locales provoquées par la présence d'un phimosis s'observent aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Chez l'enfant il s'agit d'une infection du smegma mais chez l'adulte comme chez l'enfant, cette infection locale est favorisée par l'impossibilité d'une hygiène locale due au phimosis. Ces infections, surtout récidivantes, peuvent donc être à la fois cause et conséquence du phimosis et aggraver progressivement un phimosis préexistant.

Paraphimosis

C'est une complication des phimosis moyennement serrés pour lesquels la rétraction du prépuce est possible (même si elle est parfois difficile ou douloureuse) et lorsque l'anneau préputial se coince dans le sillon balanopréputial. Si le prépuce n'est pas rapidement replacé, cet anneau entraîne une constriction, gênant le retour veineux et provoquant donc un œdème distal du prépuce et du gland, œdème qui augmentera encore la constriction. Le paraphimosis est une urgence chirurgicale. Il peut entraîner, en l'absence de traitement, une ischémie, voire une nécrose du prépuce mais exceptionnellement du gland. On sait que ce type d'incident peut également se produire sur un prépuce peu serré mais laissé rétracté chez un patient porteur d'une sonde vésicale, d'où la recommandation de toujours replacer le prépuce après mise en place d'une sonde à demeure. Le paraphimosis peut également se produire après un rapport sexuel lorsque le prépuce n'a pas été repositionné.

Gêne mictionnelle

La question de la gêne mictionnelle que peut provoquer un phimosis reste posée. Cette situation est probablement très rare, concernant surtout des phimosis acquis, avec orifice punctiforme et en particulier chez l'adulte. Chez l'enfant, même la ballonnisation du prépuce sur un phimosis physiologique n'est probablement pas un signe d'obstruction. Pour Griffiths [18], cette ballonnisation s'observe chez 30 % des jeunes garçons. Pour Babu [19] qui a comparé des enfants présentant ou non une ballonnisation mictionnelle du prépuce, il n'existe aucun signe objectif d'obstruction en débitmétrie, en échographie ou en mesurant le résidu postmictionnel mais peut-être simplement des modifications mineures du flux urinaire.

Chez l'adulte, un phimosis très serré et scléreux peut être responsable de dysurie mais il faut toujours se poser la question d'une autre cause associée.

■ Traitement

Traitement médical

Depuis un peu plus de 10 ans, de nombreuses études ont permis de confirmer la possibilité de traiter un phimosis par des applications topiques locales.

Différents protocoles ont pu être appliqués. En dehors de l'âge du traitement, la question est de savoir à quels types de phimosis ce traitement peut s'adresser.

Le plus souvent c'est le valérate de bétaméthasone à 0,05 ou 0,06 % qui a été utilisé (Tableau 2). Les différents auteurs [20-31] préconisent en général deux applications quotidiennes (plus rarement une ou trois). La durée de traitement est en moyenne de 4 semaines (plus rarement une seule semaine ou 6 semaines) avec possibilité d'un deuxième cycle de traitement en cas d'échec. Les manœuvres de rétraction du prépuce sont commencées à des dates variables, parfois immédiatement, parfois au bout de 5 ou 7 jours, voire 2 semaines, et même dans certaines études ne sont pas recommandées. Les taux de succès, avec des suivis qui vont jusqu'à 18 mois, s'échelonnent entre 79 et 96 %.

Dans quelques études, le taux de récidives est signalé mais reste faible (2 à 4 %). Lund [31] publie une étude randomisée comparant la bétaméthasone 2 fois par jour pendant 4 semaines à un placebo. Au bout de 4 semaines, le traitement est efficace dans 74 % avec la bétaméthasone contre 44 % avec le placebo (et dans les deux cas des manœuvres de rétraction). Le taux de succès à 18 mois est de 85 % avec la bétaméthasone. Pour Marques [28] et Orsola [25], les taux de succès sont pratiquement identiques quel que soit le type de phimosis, physiologique ou acquis. Pour Orsola [25] notamment, les taux de succès sont les mêmes en cas de phimosis peu serrés, serrés non rétractiles ou en « trou d'aiguille ». Tous les auteurs s'accordent pour signaler l'absence d'effet secondaire. Il n'y a pas non plus d'atrophie cutanée. Golubovic [22] avait déjà prouvé dès 1996 qu'il n'y avait pas de modification sérique de la cortisolémie du matin pendant ces traitements.

Tableau 2.
Traitement du phimosis par application de bétaméthasone.

	Nombre de cas	Nombre d'applications/j	Durée en semaines	Manœuvres de rétraction	Succès %	Récidive %	Suivi en mois
Kikiros (1993) [20]	42	2/4	2/4	j1	79	14	2,5
Wright (1994) [21]	111	2	4/8	Non	80	_	2
Golubovic (1996) [22]	20	2	4	j14	95	_	10,5
Chu (1999) [23]	276	2	2	j1	95	_	1
Monsour (1999) [24]	24	2	4	Non	67	4	1
Orsola (2000) [25]	137	2	4/8	j5	91	2	6
Elmore (2002) [26]	27	2	4/8	_	92	_	2
Ashfield (2003) [27]	194	2	6	_	87	_	3
Marques (2005) [28]	70	2	4-16	_	94	_	1
Zampieri (2005) [29]	247	2/1	1	j7	96	_	_
Yang (2005) [30]	35	2	4/8	j1	81	_	3
Lund (2005) [31]	137	2	4/8	_	85	_	18

Tableau 3.
Traitement du phimosis par application de clobétasol.

	Nombre de cas	Nombre d'applications/j	Durée en semaines	Manœuvres de rétraction	Succès %	Récidive %	Suivi en mois
Jorgensen (1993) [33]	54	1	4-12	j1	70	_	45
Lindhagen (1996) [34]	27	1	4-8	j7	89	6	6
Ter Meulen (2001) [35]	91	2	4	j14	74	7	11
Iken (2002) [32]	108	2	1/3	j10	92	_	14
Yang (2005) [30]	35	2	4/8	j1	77	_	5

Tableau 4.
Autres traitements locaux du phimosis.

		Nombre de cas	Nombre d'applications/j	Durée en semaines	Manœuvres de rétraction	Succès %	Récidive %	Suivi en mois
Triamcinolone	Webster (2002) [36]	69	2	4	_	82	_	1-12
	Ng (2001) [37]	_	2	6	_	84	_	_
Estrogènes	Muller (1993) [38]	27	2	3	j1	93	_	1
	Yanagisawa (2000) [39]	15	1	2-8	Non	87	_	2
	Mori (2004) [40]	50	2	4	_	82	_	_
Diclofénac	Atilla (1997) [41]	32	3	4	j1	71	_	1

Pour Zampieri [29], qui compare les applications de corticoïdes avec manœuvres de rétraction aux seules manœuvres de rétraction, le taux de succès (96 % dans son étude avec les corticoïdes, quel que soit le type de phimosis) dépend surtout de l'adhérence des parents au traitement.

Ashfield [27] ne note pas de différence selon le type (87 % de succès qu'il s'agisse de phimosis physiologique, de lichen scléroatrophique ou de phimosis sur antécédents d'infections locales).

D'autres auteurs ont utilisé le clobétasole, dermocorticoïde de classe 2, c'est-à-dire modérément puissant, alors que la bétaméthasone est un corticoïde de classe 3 [32-35] (Tableau 3).

Ter Meulen [35], avec le propionate de clobétasole à 0,06 % 2 fois par jour pendant 1 mois, manœuvres de rétraction à partir du 14e jour, obtient 74 % de succès sans effet secondaire.

Iken [32] – même produit, étude prospective de 108 enfants de 5,9 ans d'âge moyen, applications 2 fois par jour, manœuvres à partir du 10e jour et éventuellement un deuxième cycle de traitement – obtient 82 % de bons résultats au bout d'un premier traitement et 92 % après le deuxième traitement (le suivi dans cette étude est de 14 mois en moyenne).

Yang [30] a comparé la bétaméthasone et le clobétasole sur des protocoles identiques (deux applications par jour pendant 4 semaines suivies d'un éventuel deuxième traitement). Il conclut à une efficacité comparable des deux produits. L'élément clé du succès est pour lui aussi la compliance au traitement plutôt que l'âge ou la sévérité du phimosis.

Certains auteurs ont utilisé la triamcinolone (Tableau 4). Webster [36] obtint 82 % de succès mais seulement 67 % en cas de phimosis cicatriciels et deux échecs en cas de lichen scléroatrophique. Il note une tendance à une diminution du taux de succès chez les enfants plus âgés, mais la différence n'est pas significative.

Ng [37] utilise la triamcinolone à 0,02 % : deux applications par jour pendant 4 à 6 semaines. Le taux de succès à 4 semaines est de 58 % et passe à 84 % à 6 semaines. Il conclut à une efficacité identique de la triamcinolone et de la bétaméthasone à condition d'utiliser un protocole à 6 semaines.

Quant au coût du traitement médical par rapport au traitement chirurgical, il est bien entendu nettement moindre, estimé à environ 800 $ contre 2 500 à 3 200 $ pour la circoncision aux États-Unis [42, 43].

Le mécanisme d'action des corticoïdes résulterait de leur activité anti-inflammatoire locale. Ces produits pourraient restaurer l'équilibre de la synthèse du collagène par les fibroblastes, et améliorer l'élasticité du prépuce. Il existe probablement aussi un effet d'humidification.

Enfin plus rarement ont été utilisées des pommades aux œstrogènes [38-40] avec des protocoles superposables (deux applications par jour pendant 4 semaines) (Tableau 4). Les taux

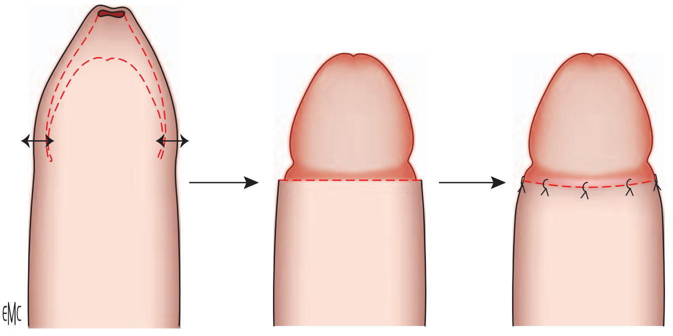


Figure 1. Circoncision ou posthectomie totale.

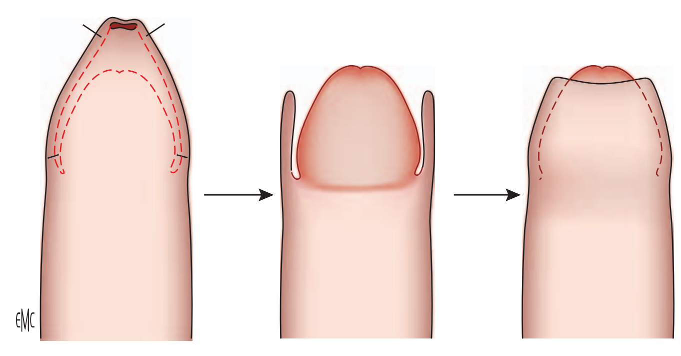


Figure 2. Posthectomie partielle.

de succès sont de 82 à 87 % avec cependant des effets secondaires (une gynécomastie et même une atrophie testiculaire) [38].

Enfin l'effet du traitement local doit parfois être complété par une libération des adhérences préputiales qui peut être effectuée après application de pommade anesthésique locale (EMLA®).

Il est possible de traiter un lichen scléroatrophique avec le clobétasole [44, 45]. Une étude était également effectuée avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (diclofénac) [41].

Traitement chirurgical

Selon le désir des parents, l'état et la longueur du prépuce, le caractère plus ou moins serré du phimosis ou l'existence de lésions cicatricielles, voire de lésions de lichen scléroatrophique, on peut être amené à choisir entre circoncision, posthectomie partielle ou plastie du prépuce.

Circoncision ou posthectomie totale (Fig. 1)

Elle consiste en l'ablation totale du prépuce (peau et muqueuse étant sectionnées à 2-3 mm du sillon balanopréputial). Lorsque la circoncision est réalisée en milieu chirurgical, les complications sont exceptionnelles. Lorsqu'elle est réalisée de manière « artisanale », des complications existent, au premier rang desquelles des hémorragies, des hématomes, mais aussi des infections, des amputations partielles ou totales du gland, exceptionnellement des fistules urétrales (par blessure du canal urinaire ou coagulation trop appuyée au niveau du frein). La sténose du méat qui s'observe parfois après circoncision serait due soit à une ischémie provoquée par la section de l'artère du frein, soit à une irritation locale du méat urétral découvert par la posthectomie. Après circoncision, il peut exister une hypersensibilité du gland pendant quelques semaines [46].

Posthectomie partielle (Fig. 2)

Elle est utilisée en cas de volonté de conservation du prépuce, à condition qu'il soit suffisamment long. Elle consiste en une section a minima du versant cutané du prépuce alors que la muqueuse est sectionnée, comme dans la circoncision, à quelques millimètres du sillon balanopréputial. Il faut en effet éviter que la zone de suture circonférentielle puisse repasser au-dessus du gland où elle risquerait de se rétrécir. Cette intervention, forcément réalisée en milieu chirurgical, connaît moins de complications graves que la circoncision dite rituelle.

Plasties du prépuce

Enfin il existe plusieurs propositions chirurgicales de plastie du prépuce, dont le point commun est la conservation de celui-ci.

- La plus utilisée est la plastie de Duhamel (Fig. 3) : il s'agit d'une incision dorsale longitudinale de l'anneau préputial suivie, après décollement sous-cutané, d'une suture transversale. À distance de l'intervention, le résultat esthétique est en général correct. Il faut parfois lui associer une plastie d'allongement du frein. Cette intervention peut être effectuée sous anesthésie locale.
- Certains auteurs réalisent une incision ventrale du prépuce, selon le même principe que la plastie de Duhamel, arguant du fait que cette technique permet de mieux préserver l'aspect de la verge [47].
- Ont également été décrites des plasties en Z de l'anneau préputial [48], des triples incisions radiaires [49], ou une plastie hélicoïdale [50]. Ces interventions plastiques ne donnent en général de bons résultats qu'en cas de phimosis moyennement serrés.

Traitement du paraphimosis

Le paraphimosis est une urgence. Son traitement doit surtout être préventif (recalottage immédiat et systématique, en particulier si l'anneau préputial est un peu étroit). Une fois l'œdème apparu, il est en général encore possible d'effectuer une réduction manuelle nécessitant cependant une réduction préalable de l'œdème par compression, moucheture à l'aiguille permettant de résorber l'œdème. Certains auteurs ont proposé des injections de hyaluronidase ou des applications de sucre en grains pendant 1 à 2 heures. En cas d'échec de ces manœuvres, il faut intervenir et réaliser une incision dorsale de l'anneau suivie, uniquement si l'état local le permet, du traitement immédiat du phimosis. Ce traitement chirurgical peut être réalisé sous bloc pénien ou sous anesthésie générale.

■ Indications

En dehors des pays où la circoncision est réalisée systématiquement à la naissance, et en dehors des circoncisions dites rituelles, et même s'il existe encore des divergences, l'accord s'est progressivement fait sur les points suivants [51, 52].

- Respect du phimosis physiologique du nouveau-né (aucune manœuvre de rétraction à la naissance, comme cela a pu être recommandé pendant un certain temps).

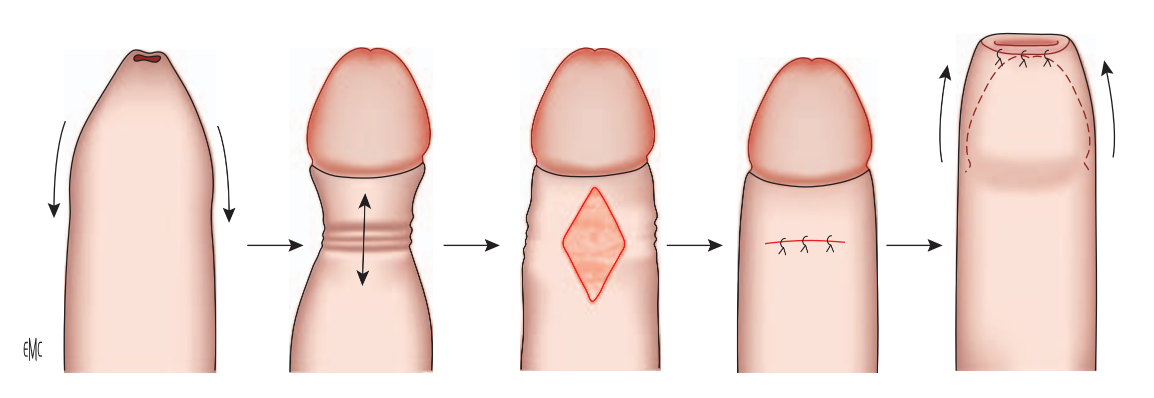


Figure 3. Plastie dorsale du prépuce.

- Respect des adhérences balanopréputiales isolées jusqu'à l'âge de 3 voire 5 ans. En l'absence de complication et si les adhérences persistent au-delà, on pourra les libérer après application locale de crème anesthésique locale type EMLA® en évitant toute manœuvre de rétraction forcée.
- Pas de traitement médical (ou encore moins chirurgical) du phimosis avant l'âge de 3 ans (6 ans pour certains).
- Si un traitement est nécessaire, il doit s'agir en première intention d'un traitement topique local utilisant plutôt un dermocorticoïde de classe 2 ou de classe 3, et ce même pour les phimosis paraissant scléreux. Un échec d'un premier cycle de traitement ou une récidive du phimosis peut nécessiter une deuxième tentative de traitement médical.
- Le traitement chirurgical est réservé aux échecs du traitement médical. Le choix entre circoncision, posthectomie partielle ou plastie préputiale dépend du type de phimosis (les prépuces courts, les phimosis serrés seront plutôt traités par circoncision) mais aussi du désir des parents.
- En dehors de ces indications, la circoncision n'a pas d'intérêt médicalement parlant (ni en matière d'infection urinaire, ni en traitement préventif des infections urinaires chez un enfant de plus de 3 mois, ni en prévention du très rare cancer épidermoïde de verge). Son seul intérêt serait de faciliter l'hygiène locale qui reste en fait facile à enseigner et à réaliser avec un prépuce intact et rétractable.

■ Conclusion

Vu sous l'angle de l'évolution des espèces, on pourrait considérer que le phimosis physiologique et les adhérences balanopréputiales ont pour rôle de retarder dans l'espèce humaine le début de l'activité sexuelle et donc de la procréation, constituant une sorte de « virginité préputiale » masculine. Historiquement on sait cependant que le phimosis de Louis XVI, dont il a très longtemps repoussé le traitement chirurgical, est considéré, du fait d'une maternité tardive laissant à son épouse, la reine Marie-Antoinette désœuvrée, le loisir de se livrer à des fêtes trop fréquentes et mal perçues, comme une des causes de la Révolution Française...

> *Point fort*
>
> **Traitement du phimosis : les règles**
>
> • Respect du phimosis congénital et des adhérences balanopréputiales au moins jusque l'âge de 3 ans.
>
> • Jamais de manœuvre de rétraction forcée.
>
> • Le traitement de première intention du phimosis congénital est médical (corticoïdes locaux).
>
> • Le traitement chirurgical du phimosis s'adresse aux échecs du traitement médical et au phimosis acquis très scléreux.



■ Références

[1] Deibert GA. The separation of the prepuce in the human penis. *Anat Rec* 1993;**57**:387-9.

[2] Oster J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. *Arch Dis Child* 1968;**43**:200-3.

[3] Gairdner D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. *BMJ* 1949;**2**:1433-7.

[4] Branger B, Sable A, Picherot G, Freour I, Merot J, Moison S, et al. Que faire devant les adhérences préputiales. *Concours Med* 1998;**120**: 310-3.

[5] Wang MH, Wang ZX, Sun M, Jiang X, Hu TZ. Analysis of shape and retractability of the prepuce in 1 015 Chinese boys aged from 0 to 18 years old. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;**12**:249-50.

[6] Kayaba H, Tamura H, Kitajima S, Fujiwara Y, Kato T. Analysis of shape and retractability of the prepuce in 603 Japanese boys. *J Urol* 1996; **156**:1813-5.

[7] Wiswell TE. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. *Pediatrics* 2000;**105**:860-2.

[8] Gunsar C, Kurutepe S, Alparslan O, Yilmaz O, Daglar Z, Sencan A, et al. The effect of circumcision status on periurethral and glanular bacterial flora. *Urol Int* 2004;**72**:212-5.

[9] Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005;**116**:606-16.

[10] Weisberger G. Faut-il décalotter les garçons? Le point de vue du chirurgien. *Med Enf* 1995;**15**:253-4.

[11] Meuli M, Briner J, Hanimann B, Sacher P. Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year follow-up after complete circumcision. *J Urol* 1994;**152**:987-9.

[12] Shankar KR, Rickwood AM. The incidence of phimosis in boys. *BJU Int* 1999;**84**:101-2.

[13] Kiss A, Kiraly L, Kutasy B, Merksz M. High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol* 2005;**22**:305-8.

[14] Gargollo PC, Kozakewich HP, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Retik AB, et al. Balanitis xerotica obliterans in boys. *J Urol* 2005;**174**: 1409-12.

[15] Kaviarasan PK, Prasad PV, Shradda, Viswanathan P. Kindler syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;**71**:348-50.

[16] Penagos H, Jaen M, Sancho MT, Saborio MR, Fallas VG, Siegel DH, et al. Kindler syndrome in native Americans from Panama: report of 26 cases. *Arch Dermatol* 2004;**140**:939-44.

[17] Sharma RC, Mahajan V, Sharma NL, Sharma AK. Kindler syndrome. *Int J Dermatol* 2003;**42**:727-32.

[18] Griffiths D, Frank JD. Inappropriate circumcision referrals by GPs. *J R Soc Med* 1992;**85**:324-5.

[19] Babu R, Harrison SK, Hutton KA. Ballooning of the foreskin and physiological phimosis: is there any objective evidence of obstructed voiding? *BJU Int* 2004;**94**:384-7.

[20] Kikiros CS, Beasley SW, Woodward AA. The response of phimosis to local steroid application. *Pediatr Surg Int* 1993;**8**:329-42.

[21] Wright JE. The treatment of childhood phimosis with topical steroid. *Aust N Z J Surg* 1994;**64**:327-8.

[22] Golubovic Z, Milanovic D, Vukadinovic V, Rakic I, Perovic S. The conservative treatment of phimosis in boys. *Br J Urol* 1996;**78**:786-8.

[23] Chu CC, Chen KC, Diau GY. Topical steroid treatment of phimosis in boys. *J Urol* 1999;**162**:861-3.

[24] Monsour MA, Rabinovitch HH, Dean GE. Medical management of phimosis in children: our experience with topical steroids. *J Urol* 1999; **162**:1162-4.

[25] Orsola A, Caffaratti J, Garat JM. Conservative treatment of phimosis in children using a topical steroid. *Urology* 2000;**56**:307-10.

[26] Elmore JM, Baker LA, Snodgrass WT. Topical steroid therapy as an alternative to circumcision for phimosis in boys younger than 3 years. *J Urol* 2002;**168**:1746-7.

[27] Ashfield JE, Nickel KR, Siemens DR, MacNeily AE, Nickel JC. Treatment of phimosis with topical steroids in 194 children. *J Urol* 2003;**169**:1106-8.

[28] Marques TC, Sampaio FJ, Favorito LA. Treatment of phimosis with topical steroids and foreskin anatomy. *Int Braz J Urol* 2005;**31**:370-4.

[29] Zampieri N, Corroppolo M, Camoglio FS, Giacomello L, Ottolenghi A. Phimosis: stretching methods with or without application of topical steroids? *J Pediatr* 2005;**147**:705-6.

[30] Yang SS, Tsai YC, Wu CC, Liu SP, Wang CC. Highly potent and moderately potent topical steroids are effective in treating phimosis: a prospective randomized study. *J Urol* 2005;**173**:1361-3.

[31] Lund L, Wai KH, Mui LM, Yeung CK. An 18-month follow-up study after randomized treatment of phimosis in boys with topical steroid versus placebo. *Scand J Urol Nephrol* 2005;**39**:78-81.

[32] Iken A, Ben Mouelli S, Fontaine E, Quenneville V, Thomas L, Beurton D. Traitement du phimosis par application locale de propionate de clobétasol 0,05%. Étude prospective chez 108 enfants. *Prog Urol* 2002;**12**:1268-71.

[33] Jorgensen ET, Svensson A. The treatment of phimosis in boys, with a potent topical steroid (clobetasol propionate 0,05%) cream. *Acta Derm Venereol* 1993;**73**:55-6.

[34] Lindhagen T. Topical clobetasol propionate compared with placebo in the treatment of unretractable foreskin. *Eur J Surg* 1996;**162**:969-72.
[35] Ter Meulen PH, Delaere KP. A conservative treatment of phimosis in boys. *Eur Urol* 2001;**40**:196-9.
[36] Webster TM, Leonard MP. Topical steroid therapy for phimosis. *Can J Urol* 2002;**9**:1492-5.
[37] Ng WT, Fan N, Wong CK, Leung SL, Yuen KS, Sze YS, et al. Treatment of childhood phimosis with a moderately potent topical steroid. *ANZ J Surg* 2001;**71**:541-3.
[38] Muller I, Muller H. Neue Konservative therapie des ophimose. *Monatsschr Kinderheild* 1993;**141**:607-8.
[39] Yanagisawa N, Baba K, Yamagoe M, Iwamoto T. Conservative treatment of childhood phimosis with topical conjugated equine estrogen ointment. *Int J Urol* 2000;**7**:1-3.
[40] Mori N, Tsutahara K, Fukuhara S, Hara T, Yamaguchi S. Treatment for phimosis with an estrogen-containing ointment in children. *Hinyokika Kiyo* 2004;**50**:229-31.
[41] Atilla MK, Dundaroz R, Odabas O, Ozturk H, Akin R, Gokcay E. A nonsurgical approach to the treatment of phimosis: local non stroidal anti-inflammatory ointment application. *J Urol* 1997;**158**:196-7.
[42] Berdeu D, Sauze L, Ha-Vinh P, Blum-Boisgard C. Cost-effectiveness analysis of treatments for phimosis: a comparison of surgical and medicinal approaches and their economic effect. *BJU Int* 2001;**87**: 239-44.
[43] Van Howe RS. Cost-effective treatment of phimosis. *Pediatrics* 1998; **102**:E43.
[44] Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, Von Krogh G. Penile lichen sclerosus et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:451-7.
[45] Kiss A, Csontai A, Pirot L, Nyirady P, Merksz M, Kiraly L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol* 2001;**165**:219-20.
[46] Ben Chaim J, Livne PM, Binyamini J, Hardak B, Ben-Meir D, Mor Y. Complications of circumcision in Israel: a one year multicenter survey. *Isr Med Assoc J* 2005;**7**:368-70.
[47] Dean GE, Ritchie ML, Zaontz MR. La Vega slit procedure for the treatment of phimosis. *Urology* 2000;**55**:419-21.
[48] Dessanti A, Ginesu G, Iannuccelli M, Balata A. Phimosis. Preputial plasty using transversal widening on the dorsal side with EMLA® local anesthetic cream. *J Pediatr Surg* 2005;**40**:713-5.
[49] Fischer-Klein CH, Rauchenwald M. Triple incision to treat phimosis in children: an alternative to circumcision? *BJU Int* 2003;**92**:459-62.
[50] Codega G, Gosse L. Operative treatment of phimosis by spiral plastic surgery of the foreskin. *Urol Nefrol (Mosk)* 1973;**38**:56-7.
[51] Breaud J, Guys JM. Phimosis: medical treatment or circumcision? *Arch Pediatr* 2005;**12**:1424-32.
[52] Brown MR, Cartwright PC, Snow BW. Common office problems in pediatric urology and gynecology. *Pediatr Clin North Am* 1997;**44**:1091-115.

J. Biserte (jbiserte@chru-lille.fr).
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire de Lille, 59044 Lille cedex.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Biserte J. Phimosis. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-373-A-10, 2008.



Tumeurs primitives de l'urètre chez l'homme

E. Xylinas, M. Dahan, P. Sèbe

Les tumeurs primitives de l'urètre (TPU) masculin sont exceptionnelles. Elles surviennent préférentiellement entre 75 et 85 ans. La localisation tumorale la plus fréquente est l'urètre bulbomembraneux. Les diagnostics anatomopathologiques les plus fréquents sont : carcinome à cellules transitionnelles, carcinome épidermoïde et adénocarcinome à cellules claires. Le diagnostic tardif assombrit le pronostic. Le traitement de référence est chirurgical et dépend de la localisation de la maladie.

Mots clés : Tumeur primitive de l'urètre ; Urètre masculin ; Urètre bulbomembraneux ; Urétroscopie

Plan

Introduction

Chez l'homme, les tumeurs primitives de l'urètre (TPU) sont exceptionnelles et leur fréquence est très inférieure à 1 % de l'ensemble des tumeurs urothéliales [1]. Les séries publiées sont ainsi peu nombreuses et d'effectif réduit, rendant les données épidémiologiques discordantes. Dans ces conditions, il est difficile de dégager un consensus thérapeutique.

Les TPU ont un traitement et un pronostic qui varient en fonction de leur nature histologique et de leur localisation. Par ailleurs, les TPU proximales (prostatiques) doivent être distinguées d'une tumeur du col vésical envahissant la prostate ou d'une tumeur de la prostate, et les TPU distales (péniennes), d'une tumeur du pénis.

Enfin, les TPU sont une entité différente des localisations urétrales ou prostatiques des tumeurs de la vessie et des récidives tumorales urétrales après cystectomie totale pour cancer de vessie, dont la fréquence est beaucoup plus importante.

Rappel anatomique

Morphologie

L'urètre masculin s'étend du col vésical au méat urétral (Fig. 1, 2). On lui décrit trois segments :

- un urètre prostatique, du col vésical au collicule séminal (veru montanum) ;
- un urètre membraneux, traversant le périnée, entouré par le muscle sphincter externe de l'urètre. Il est en continuité avec l'urètre bulbaire, sous la symphyse pubienne, pour constituer un segment bulbomembraneux ;

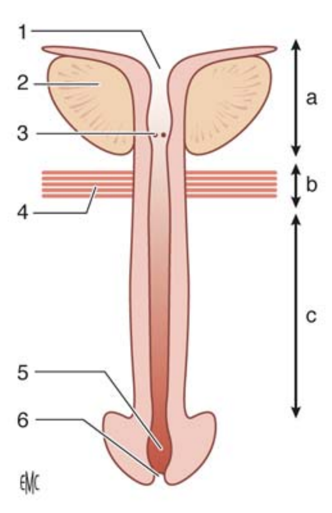


Figure 1. Segmentation de l'urètre masculin. Vue frontale. 1. Col vésical ; 2. prostate ; 3. colliculus séminal ; 4. muscle sphincter externe de l'urètre ; 5. fossette naviculaire ; 6. méat urétral ; a. urètre prostatique ; b. urètre membraneux ; c. urètre spongieux.

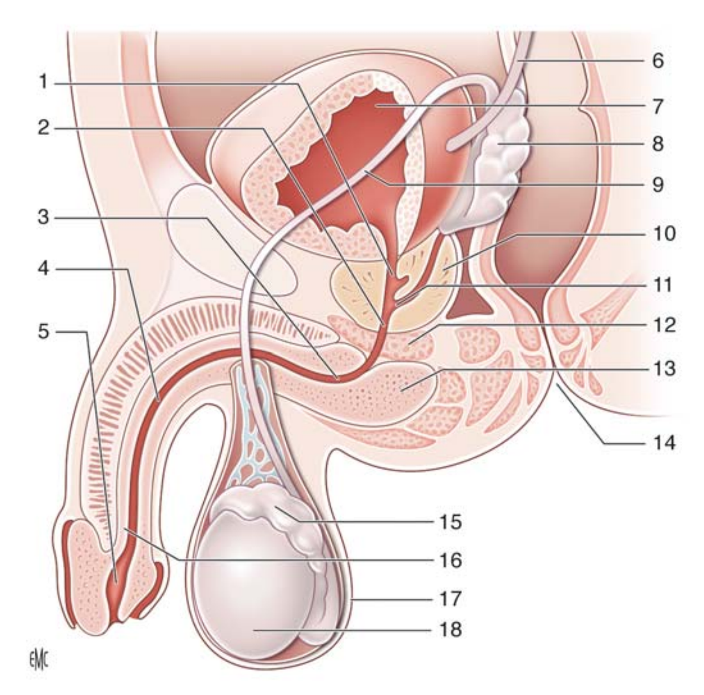


Figure 2. Morphologie de l'urètre masculin. Vue sagittale. 1. Urètre prostatique ; 2. urètre membraneux ; 3. urètre bulbaire ; 4. urètre pénien ; 5. fossette naviculaire ; 6. uretère gauche ; 7. vessie ; 8. vésicule séminale gauche ; 9. conduit déférent gauche ; 10. prostate ; 11. colliculus séminal ; 12. muscle sphincter externe de l'urètre ; 13. corps spongieux ; 14. anus ; 15. épididyme gauche ; 16. corps spongieux ; 17. scrotum ; 18. testis.

- un urètre spongieux, inclus dans le corps spongieux érectile, constitué d'une portion bulbaire et d'une portion pénienne, qui est mobile.

La nature histologique de l'urètre dépend du segment concerné. L'urètre prostatique est constitué d'un épithélium à cellules transitionelles formé de cellules épithéliales proches de celles retrouvées au niveau du col vésical. L'urètre membraneux et l'urètre bulbaire sont constitués d'un épithélium pseudostratifié à cellules squameuses. L'urètre spongieux est, quant à lui, constitué d'un épithélium pseudostratifié ou cylindrique.

Vascularisation lymphatique [2]

Les collecteurs lymphatiques des segments prostatique et membraneux rejoignent ceux de la prostate et de la vessie. Les lymphonœuds sont donc pelviens : ilio-obturateurs et iliaques externes.

La vascularisation lymphatique du segment spongieux est différente. Les collecteurs sous-muqueux se drainent dans les lymphonœuds inguinaux superficiels et profonds par des collecteurs présymphysaires.

■ Épidémiologie

Incidence

Il était admis que la fréquence des TPU avait une nette prédominance féminine (sex-ratio de 1 : 4) et que l'âge de découverte était en moyenne de 60 ans [1, 2]. Une étude américaine récemment publiée a montré l'inverse, avec une incidence annuelle respective de 4,3 et 1,5 par million, pour hommes et femmes [3]. Dans cette même étude, l'incidence a augmenté avec l'âge, pour être maximale entre 75 et 84 ans.

Étiologie

Les facteurs étiologiques classiques des tumeurs urothéliales n'ont pu être mis en évidence pour les TPU. D'autres facteurs favorisants ont été mis en évidence :
- antécédent de maladie sexuellement transmissible responsable d'une inflammation chronique et de sténoses urétrales récidivantes [2] ;
- infection à *human papilloma virus* 16 (corrélée au carcinome épidermoïde) [4] ;
- traumatisme urétral, urétroplastie [5].

Enfin, il semblerait exister un facteur racial, puisque les TPU étaient plus fréquentes chez les patients afro-américains que chez les caucasiens [3].

Anatomopathologie

Tous sexes confondus, les trois TPU les plus fréquentes (≈ 90 % des TPU) sont [3] :
- les carcinomes à cellules transitionnelles (CCT) ≈ 55 % ;
- les carcinomes épidermoïdes (CE) ≈ 20 % ;
- les adénocarcinomes à cellules claires (ACC) ≈ 15 %.

Ces données récentes divergent une nouvelle fois de ce qui était communément admis, à savoir que les CE étaient les lésions les plus fréquentes (≈ 80 % des TPU) [1, 2].

■ Diagnostic

Diagnostic clinique

Les signes cliniques sont non spécifiques et insidieux, mais 96 % des patients sont symptomatiques au moment du diagnostic [6]. La symptomatologie la plus fréquente est constituée de signes fonctionnels obstructifs pouvant évoluer vers une rétention vésicale [2].

Les autres signes sont l'apparition :
- d'une masse pénienne ou périnéale ;
- d'urétrorragies ;
- de douleurs urétrales ou périnéales ;
- d'une incontinence urinaire soit par regorgement sur rétention vésicale, soit par insuffisance sphinctérienne secondaire à l'infiltration tumorale du muscle sphincter de l'urètre ;
- d'un priapisme, faisant évoquer un envahissement des corps caverneux ;
- d'un abcès périurétral ou d'une fistule urétrocutanée ;
- d'une adénopathie inguinale ;
- d'une extériorisation de la tumeur au niveau du méat urétral, ou d'un écoulement urétral purulent.

L'examen clinique se limite à la palpation de la verge, du périnée, des aires ganglionnaires inguinales et de la prostate au toucher rectal.

Diagnostic paraclinique



L'urétroscopie (ou fibroscopie urétrale) est l'examen essentiel du diagnostic.

Le plus souvent, elle met en évidence une lésion ulcérée, saignant au contact. Elle permet, sous anesthésie, la réalisation par voie transurétrale de biopsies soit au résecteur, soit à la pince à biopsie, pour un diagnostic anatomopathologique (cf. infra) [2].

L'examen cytologique urinaire n'a de valeur qu'en cas de positivité. Sa sensibilité semble supérieure pour les CE (77 %), contre 50 % pour les CCT [7]. Sa contribution diagnostique est faible.

L'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle (UCRM) peut mettre en évidence une sténose urétrale irrégulière (Fig. 3). Elle apprécie la longueur de la sténose et le retentissement sus-jacent. Les tumeurs donnent des images lacunaires. Mais cet examen n'est pas spécifique et ne permet pas l'analyse de l'envahissement tumoral en profondeur.

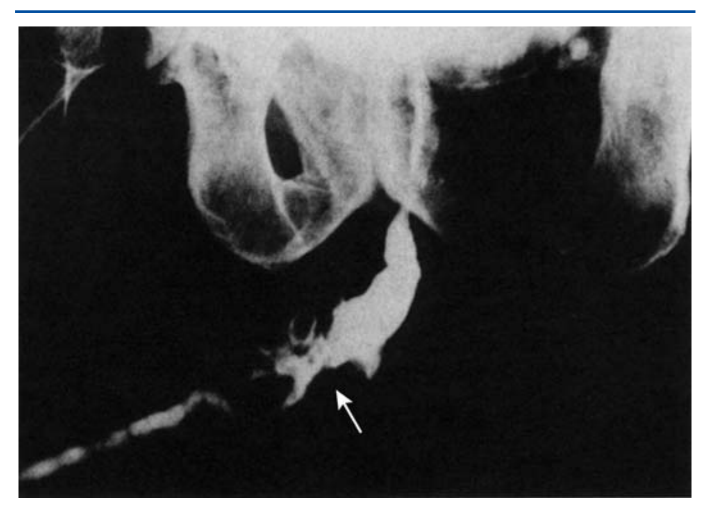


Figure 3. Cliché d'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle : image lacunaire (flèche) de l'urètre pénien évocatrice d'une tumeur primitive de l'urètre (cliché Crawford DE, Sakti DAS. *Urol Clin North Am* 1992;**19**).



La tomodensitométrie (TDM) pelvienne permet l'évaluation de l'infiltration tumorale locale et surtout l'envahissement ganglionnaire et métastatique.

Les adénopathies inguinales peuvent également être évaluées par une échographie.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne et de la verge complète les données de la TDM pour l'évaluation de l'envahissement des corps caverneux (Fig. 4) [8].

Diagnostic anatomopathologique

C'est l'examen anatomopathologique qui permet le diagnostic positif. Il permet également d'éliminer les diagnostics différentiels : polype fibreux épithélial, abcès périurétral, tuberculose urétrale, chancre urétral, maladie de La Peyronie, carcinome prostatique, corps étranger intra-urétral.

Les TPU sont définies en fonction de leur localisation anatomique et de leur diagnostic anatomopathologique. L'urètre bulbomembraneux est le plus fréquemment envahi (60 %), suivi par l'urètre pénien (30 %) et l'urètre prostatique (10 %) [2].

Le diagnostic anatomopathologique des TPU varie en fonction de leur localisation anatomique. Les tumeurs de l'urètre prostatique sont des CCT dans 90 % des cas. À l'opposé, les tumeurs de l'urètre pénien sont des CE dans 90 % des cas [2].

D'autres lésions, encore plus exceptionnelles, ont également été décrites : mélanome [9], lymphome [10], paragangliome [11], léiomyome [12].

Évolution naturelle

Les TPU sont infiltrantes et sténosantes. Pour les TPU distales, l'extension locale se fait vers la lumière urétrale, puis dans le tissu spongieux pour atteindre les corps caverneux, le périnée et le scrotum. L'extension lymphatique se fait vers les ganglions inguinaux superficiels et profonds. Des adénopathies inguinales sont présentes dans 20 % des cas [1] et sont envahies la plupart du temps par la tumeur, au contraire des adénopathies inguinales dans le cadre d'une tumeur du pénis, qui sont souvent réactionnelles et inflammatoires.

Pour les TPU proximales, l'extension lymphatique se fait vers les ganglions pelviens. Une prédominance de l'envahissement ganglionnaire pour les tumeurs de l'urètre bulbomembraneux semble exister.

L'existence de métastases ganglionnaires est un facteur pronostique fondamental.

Une dissémination hématogène est exceptionnelle au moment du diagnostic et touche préférentiellement le squelette et les poumons [13].

■ Traitement

Comme pour les tumeurs du pénis, le meilleur traitement est chirurgical, permettant un contrôle locorégional de la maladie.

En général, les TPU de localisation pénienne sont plus accessibles au traitement chirurgical. De ce fait, leur pronostic est meilleur que pour les localisations prostatiques ou bulbaires, qui sont plus souvent associées à une extension locorégionale, voire à distance [14].

Dalbagni et al. [6] ont rapporté des taux de survie à 5 ans respectivement :

- de 83 % et de 36 % en cas TPU superficielles ou invasives ;
- de 69 % et de 26 % en cas de localisation pénienne ou bulbomembraneuse.

Localisation pénienne

Diagnostiquée plus précocement, cette localisation s'accompagne d'un meilleur pronostic.

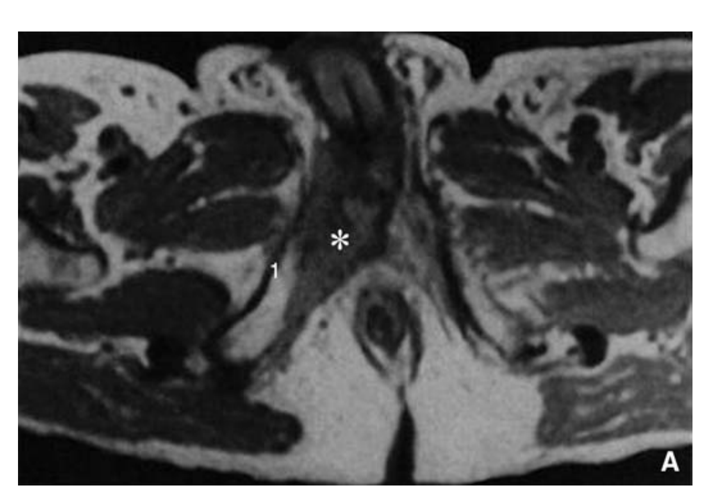




Figure 4. Clichés d'imagerie par résonance magnétique pelvienne : images d'une tumeur (*) primitive de l'urètre localement avancée (A, B) (clichés Crawford DE, Sakti DAS. *Urol Clin North Am* 1992;**19**). 1 : ischion (envahi) ; 2 : urètre prostatique ; 3 : corps caverneux (envahi).

> **Point fort**
>
> **Classification *tumor-nodes-metastases* (TNM) 1997** [2]
> T0 : pas de tumeur
> *Tumeur superficielle*
> Tis : carcinome in situ
> Ta : carcinome papillaire non invasif, polypoïde ou verruqueux
> T1 : envahissement sous-muqueux
> *Tumeur invasive*
> T2 : envahissement du corps spongieux, ou de la prostate ou du muscle périurétral
> T3 : envahissement du corps caverneux, de la capsule prostatique, ou du col vésical
> T4 : envahissement des autres organes de voisinage
> Nx : envahissement ganglionnaire inconnu
> N0 : pas d'envahissement ganglionnaire
> N1 : métastase ganglionnaire unique de moins de 2 cm
> N2 : métastase ganglionnaire unique comprise entre 2 et 5 cm ou multiples de moins de 5 cm
> N3 : métastase d'un ou plusieurs ganglions de plus de 5 cm
> M0 : pas de métastase
> M1 : métastase à distance

La pénectomie partielle avec une marge de sécurité de 2 cm est le traitement de référence pour les tumeurs de la moitié distale de l'urètre pénien, et pour celles envahissant le corps spongieux [2, 15].

La résection endoscopique transurétrale, ou l'urétrectomie partielle avec conservation des corps caverneux sont des alternatives thérapeutiques conservatrices en cas de tumeur superficielle de bas grade [16].

En cas d'atteinte de la moitié proximale de l'urètre pénien, la pénectomie totale avec urétrostomie périnéale est indiquée afin d'obtenir une marge de sécurité satisfaisante.

Le curage ganglionnaire ilio-inguinal est indiqué en cas d'adénopathies inguinales cliniques ou paracliniques. Il n'y a pas de bénéfice démontré d'un curage systématique [2].

Localisation bulbomembraneuse

Ces lésions sont souvent évoluées localement et nécessitent dans ce cas un geste d'exérèse trés étendu, afin d'optimiser le contrôle carcinologique. L'exérèse radicale comporte : une cystoprostatectomie associée à une dérivation urinaire, une urétrectomie totale, une pénectomie, une excision du scrotum et une symphysectomie pubienne avec reconstruction par lambeau musculaire et cutané [13]. Les testicules sont conservés. Cette chirurgie très mutilante offre le meilleur contrôle carcinologique à long terme, mais sa morbidité est majeure [2, 13].

Les indications de traitement conservateur (résection transurétrale ou urétrectomie partielle avec anastomose terminoterminale) sont malheureusement exceptionnelles [2, 13].

Localisation prostatique

Pour ces formes histologiques rares, il n'existe pas de traitement de référence. Quelques patients ont pu être traités par résection transurétrale isolée [2, 17], mais l'envahissement de la prostate ou du col vésical impose la cystoprostatectomie avec urétrectomie totale [2, 18].

Place de la radiothérapie et de la chimiothérapie

La radiothérapie externe a été réalisée chez des patients présentant des lésions de l'urètre pénien à des stades précoces et refusant une chirurgie mutilante. Compte tenu du faible nombre de patients traités selon cette modalité, les résultats sont difficiles à comparer à ceux de la chirurgie [19]. Elle présente l'avantage de préserver le pénis, mais peut induire des ulcérations cutanées, un œdème chronique, et des rétrécissements urétraux dont le traitement est difficile.

Une efficacité de la chimiothérapie en traitement néoadjuvant ou adjuvant a été rapportée, en cas de stade localement avancé ou métastatique. L'efficacité d'une association de type méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine (MVAC) a été démontrée pour les CCT. De même, l'efficacité de l'association cisplatine-bléomycine-méthotrexate a été démontrée en cas de CE [13].

Le traitement combiné radiochimiothérapie semble être la meilleure alternative au traitement chirurgical en cas de CE. Tous stades confondus, il existait un taux de réponse complète de l'ordre de 80 % sur une série contemporaine de 18 patients [20]. Dans cette étude, une chimiothérapie associant 5-fluorouracile et mitomycine C précédait une radiothérapie de 45 à 55 Gy, pelvienne et périnéale.

■ Conclusion

Les TPU sont de mauvais pronostic lorsqu'elles sont invasives et bulbomembraneuses. Le traitement chirurgical est le traitement de référence des stades localisés.

En cas de CE, la meilleure alternative à la chirurgie est une radiochimiothérapie.

■ Références

[1] Rischmann P, Mazerolles C, Baron JC, Chopin D, Davin JL, Guy L, et al. Tumeurs malignes de l'urètre. *Prog Urol* 2000;**10**(suppl):29-34.
[2] Donat SM, Cozzi PJ, Herr HW. Male urethral cancer. In: *Campbell's urology*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 2991-6.
[3] Swaerz MA, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. *Urology* 2006;**68**:1164-8.
[4] Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Espy MJ, Smith TF. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. *Urology* 1996;**48**:551-5.
[5] Van de Voorde W, Meertens B, Baert L, Lauweryns J. Urethral squamous cell carcinoma associated with urethral stricture and urethroplasty. *Eur J Surg Oncol* 1994;**20**:478-83.
[6] Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology* 1999;**53**:1126-32.
[7] Touijer AK, Dalbagni G. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. *Urology* 2004;**63**:33-5.
[8] Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR. Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:257-66.
[9] Rashid AM, Williams RM, Horton LW. Malignant melanoma of penis and male urethra. *Urology* 1993;**41**:470-1.
[10] Ohsawa M, Mishima K, Suzuki A, Hagino K, Doi J, Ozaka K. Malignant lymphoma of the urethra. *Histopathology* 1994;**24**:525-9.
[11] Badalament RA, Kenworthy P, Pellegrini A, Drago JR. Paraganglioma of the urethra. *Urology* 1991;**38**:76-7.
[12] Seseke S, Schweyer S, Reissig K, Seseke F. Leiomyoma of the urethra - cause of an obstruction misdiagnosed as hereditary urethral stricture in a young man. *Aktuelle Urol* 2008;**39**:150-1.

[13] Dinney CP, Johnson DE, Swanson DA, Babaian RJ, von Eschenbach AC. Therapy and prognosis for male anterior urethral carcinoma; an update. *Urology* 1994;**43**:506-14.
[14] Zeidman EJ, Desmond P, Thompson IM. Surgical treatment of carcinoma of the male urethra. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:359-72.
[15] Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, de Oliveira JG, Pontes JE, Wood Jr. DP. Management of primary urethral cancer. *Urology* 1998; **52**:487-93.
[16] Hakenberg OW, Franke HJ, Froehner M, Wirth MP. The treatment of primary urethral carcinoma-the dilemmas of a rare condition: experience with partial urethrectomy and adjuvant chemotherapy. *Onkologie* 2001;**24**:48-52.
[17] Gillitzer R, Hampel C, Wiesner C, Hadaschik B, Thüroff J. Single-institution experience with primary tumours of the male urethra. *BJU Int* 2008;**101**:964-8.
[18] Palou J, Baniel J, Klotz L, Wood D, Cookson M, Lerner S, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007;**69**:50-61.
[19] Forman JD, Lichter AS. The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the male and female urethra. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:383-9.
[20] Cohen MS, Triaca V, Billmeyer B, Hanley RS, Girshovich L, Shuster T, et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. *J Urol* 2008;**179**:536-41.

E. Xylinas.
M. Dahan.
P. Sèbe (philippe.sebe@tnn.aphp.fr).
Université Pierre et Marie Curie, Paris, France.
Service d'urologie, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Xylinas E., Dahan M., Sèbe P. Tumeurs primitives de l'urètre chez l'homme. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-374-A-10, 2010.



Prise en charge actuelle des tumeurs du pénis

C. Avancès, C. Bastide, N. Mottet

En Europe, les tumeurs de la verge sont des tumeurs rares. Elles affectent les sujets d'âge mûr. L'infection et les irritations chroniques sont les facteurs étiopathogéniques principaux. Un retard diagnostique de plusieurs mois est la règle, car la lésion est indolente et souvent masquée par un phimosis. La malignité est locale puis régionale, avec une extension vers les ganglions inguinaux puis pelviens. Le diagnostic est évoqué par l'examen clinique qui retrouve des lésions bourgeonnantes, ulcérées ou mixtes, fréquemment surinfectées. L'examen clinique est la clé du bilan d'extension local mais il peut être complété dans certains cas par une échographie ou une IRM (imagerie par résonance magnétique). Le diagnostic de certitude est porté par la biopsie chirurgicale qui montre une tumeur épidermoïde dans 95 % des cas. Le statut ganglionnaire ne peut être évalué qu'après 6 semaines d'antibiothérapie. Un bilan d'extension systémique n'est indiqué qu'en présence de métastases ganglionnaires ou sur signes d'appel. Le traitement de référence est chirurgical. Il est plus ou moins conservateur en fonction de la taille tumorale, de son siège et du stade. La curiethérapie ou la vaporisation laser sont les options thérapeutiques à retenir pour les petites tumeurs superficielles et distales. Les aires ganglionnaires sont évaluées par un curage lymphatique modifié si la tumeur est à risque d'extension lymphonodale (stade supérieur à T2, grade élevé, invasion vasculaire). Un curage radical homolatéral doit être pratiqué en cas d'examen extemporané positif ou en cas d'adénopathie palpable et mobile. La chimiothérapie n'est indiquée que dans les tumeurs métastatiques mais son effet reste modeste. L'avenir thérapeutique repose sur des associations thérapeutiques.

Mots clés : Tumeur pénienne ; Bilan d'extension ; Chirurgie pénienne ; Brachythérapie ; Curage ganglionnaire

Plan

■ Épidémiologie et étiopathogénie des tumeurs du pénis

La répartition géographique des tumeurs du pénis est inégale. L'incidence est marginale en Europe (0,5 % des cancers masculins), mais elle est plus élevée en Afrique, en Asie ou au Brésil, où les tumeurs péniennes représentent jusqu'à 15 % des tumeurs malignes [1].

L'âge moyen d'atteinte est de 65 ans. La tumeur survient préférentiellement chez des sujets non circoncis. En effet, il est admis que l'infection bactérienne chronique, le plus souvent liée à un défaut de décalottage et de soin, soit procarcinogène. Ceci expliquerait le rôle protecteur de la circoncision néonatale [2]. En revanche, la circoncision réalisée à l'âge adulte n'a aucun effet préventif.

> *Points importants*
>
> Les tumeurs du pénis sont rares en Europe. Elles affectent le sujet d'âge mûr. Elles surviennent le plus souvent chez des patients non circoncis atteints de phimosis. Elles sont liées à une inflammation chronique, une infection virale (*Papillomavirus* oncogène) ou à des facteurs irritatifs locaux.

Les autres facteurs impliqués dans la genèse des tumeurs du pénis sont l'infection à *Papillomavirus* (HPV) oncogène [3], l'exposition à des agents traumatiques (circoncision traumatique), chimiques (insecticides, fertilisants, etc.) ou physiques (puvathérapie) [4].

Classification anatomopathologique des tumeurs de la verge

On distingue les conditions précancéreuses associées aux cancers de la verge, les lésions précancéreuses qui correspondent à des carcinomes in situ (CIS) et les tumeurs infiltrantes.

Conditions précancéreuses

Il s'agit du lichen scléroatrophique et des condylomes vénériens.

Le lichen scléroatrophique (Fig. 1) se présente sous la forme de lésions maculaires blanches entourées d'une aréole rosée, d'évolution sclérosante. Il peut être responsable d'un phimosis acquis s'il siège sur le prépuce, ou d'une obstruction du méat urétral en cas d'atteinte du gland (balanite xérotique oblitérante).

Le condylome vénérien est une lésion virale liée à HPV, contagieuse et récidivante. Certaines formes sont liées à des HPV oncogènes (sérotypes 16, 18, 31, 33). L'infection se manifeste sous la forme de condylomes plans, lésions maculaires difficilement visibles mais pouvant être révélées par application locale d'acide acétique, ou sous la forme de condylomes acuminés communément appelés « crêtes de coq », qui forment des lésions pédiculées verruqueuses, ou bien sous la forme d'une tumeur de Buschke-Löwenstein qui forme un condylome géant (sérotypes HPV6 et 11) [5].

Lésions précancéreuses

Elles évoluent vers une tumeur infiltrante en l'absence de traitement. Il s'agit de carcinomes épidermoïdes in situ, représentés sur la peau de la verge par la maladie de Bowen (lésions érythématosquameuses bien limitées) ou sur les muqueuses par l'érythroplasie de Queyrat (plaque rosâtre unique bien limitée).

Tumeurs infiltrantes

Les tumeurs malignes de la verge sont dans 95 % des cas des carcinomes épidermoïdes. Il en existe deux formes principales. La forme verruqueuse se présente comme une lésion exophytique. La forme ulcéro-infiltrante a une extension plus rapide vers la profondeur et par conséquent un potentiel de malignité supérieur. Ces lésions sont classées dans le système TNM, le grade étant établi selon les critères de Broders (bien, moyennement différencié, indifférencié). Certains sous-types sont caractéristiques par leur potentiel évolutif. Le carcinome basaloïde a un fort potentiel métastatique. Le carcinome verruqueux a une malignité locale. Le carcinome sarcomatoïde est la variété indifférenciée des tumeurs épidermoïdes.

Dans 5 % des cas, les tumeurs malignes de la verge sont représentées par d'autres types histologiques, comme le carcinome à cellule de Merkel, le carcinome sébacé ou le sarcome.

Exceptionnellement, il peut s'agir de la propagation d'une tumeur urétrale ou de métastases péniennes d'un autre cancer primitif, comme le cancer de la vessie, de la prostate, du rein ou du rectum.

Les tumeurs conjonctives bénignes sont rares et sont surtout rencontrées chez l'enfant.



Figure 1. Lichen balanopréputial.

Tumeur pénienne

Circonstances diagnostiques (Fig. 2)

Les tumeurs du pénis se développent sur le gland et/ou le prépuce dans plus de 60 % des cas. Le caractère souvent indolent et l'association avec d'autres pathologies de la verge, tout particulièrement le phimosis, expliquent un retard diagnostique généralement supérieur à 6 mois [6, 7].

Dans certains cas, les tumeurs du pénis occasionnent une gêne ou plus rarement une douleur en raison d'une surinfection [6]. Des plages nécroticohémorragiques sont parfois constatées, de même qu'une association avec des lésions de carcinome in situ : érythroplasie de Queyrat ou maladie de Bowen. L'érythroplasie de Queyrat se présente sous la forme d'une plaque rougeâtre développée sur les muqueuses. La maladie de Bowen est une plaque squameuse de la peau de la verge.

L'examen clinique est fondamental car il est corrélé au stade pathologique dans plus de 70 % des cas [7]. Il note le nombre, la taille, l'aspect végétant ou érosif de la tumeur primaire, la situation par rapport au sillon balanopréputial et l'infiltration éventuelle des corps érectiles ou du scrotum. Le toucher rectal est systématique. Il recherche une extension proximale vers la prostate.

Les tumeurs de la verge se présentent sous deux formes principales pouvant être associées (Fig. 3) : la forme végétante et la forme ulcérée. Les lésions ulcérées et celles qui siègent dans le sillon balanopréputial sont d'un pronostic plus réservé en raison d'une infiltration caverneuse précoce [8].

L'envahissement du méat urétral ou de l'urètre ne se constate que sur des tumeurs évoluées. Il se traduit par des urétrorragies et/ou une dysurie [9]. Ces lésions localement avancées envahissent souvent le scrotum par contiguïté.

La longueur de la verge saine d'amont doit être notifiée. Une longueur de verge saine inférieure à 3 cm condamne la réalisation d'une pénectomie partielle (incapacité d'uriner en dirigeant le jet en position debout).

> *Points importants*
>
> Les tumeurs du pénis se diagnostiquent tardivement car elles sont souvent masquées par un phimosis. La surinfection est la règle. Le bilan local repose sur l'examen clinique qui doit préciser le degré d'infiltration et la longueur de la verge saine d'amont, donnée fondamentale pour le choix thérapeutique. Les formes exophytiques ont un pronostic plus favorable que les formes érosives. Une dysurie et une urétrorragie sont l'apanage des formes évoluées.

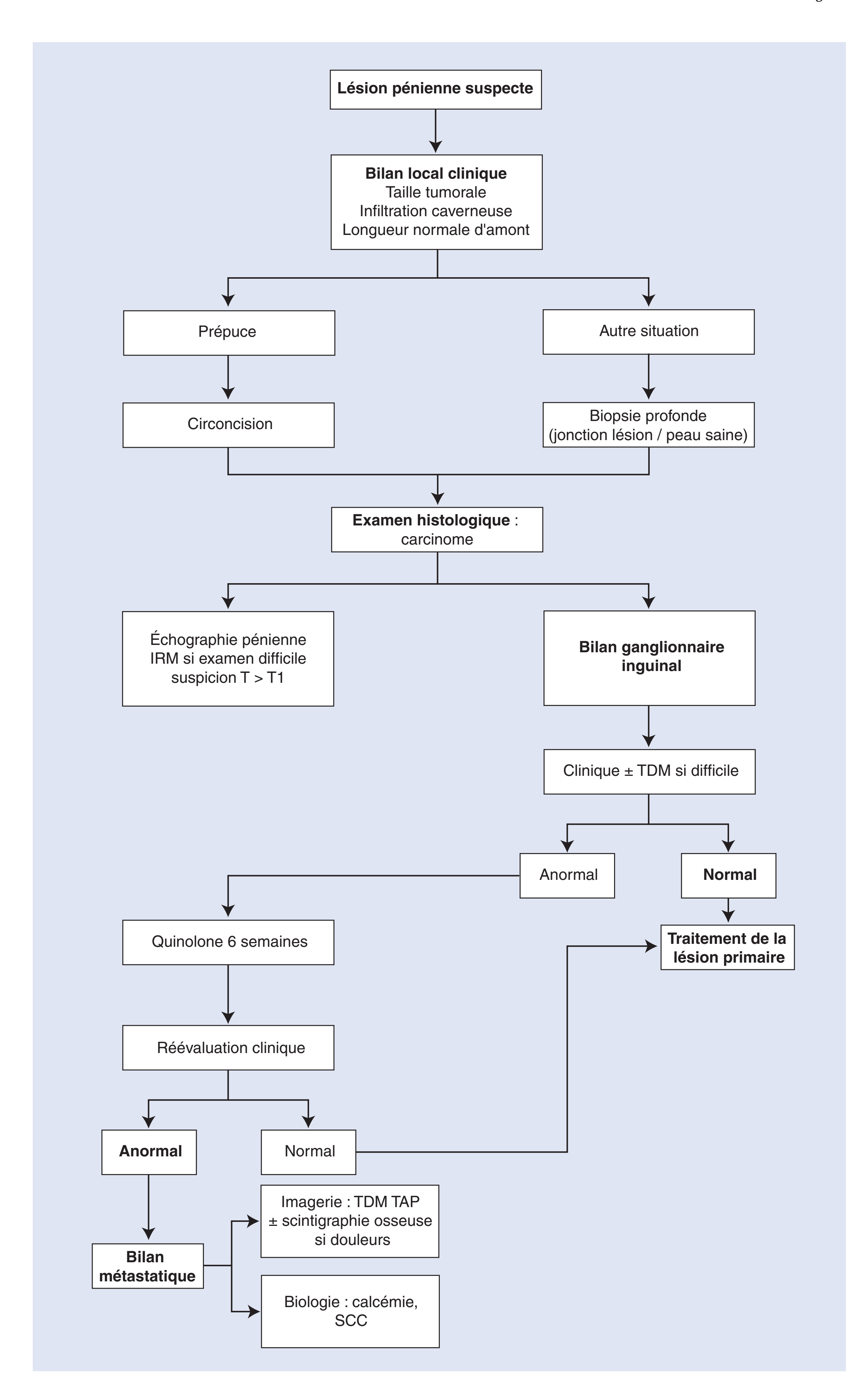


Figure 2. Arbre décisionnel. Lésion pénienne suspecte. SCC : *squamous cell carcinoma ;* TDM TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

Examens utiles au bilan local

L'échographie de la verge est un examen utile en cas de lésion du gland. Elle doit être réalisée avec une sonde haute fréquence (au moins 10 MHz), plus apte à étudier les lésions superficielles. La tumeur est d'échogénicité variable ou composite, mais elle est le plus souvent hypoéchogène [10]. Son intérêt essentiel réside dans l'étude de l'infiltration caverneuse proximale qui conditionne la prise en charge thérapeutique.



Figure 3. Tumeur infiltrante du gland, ulcérovégétante.

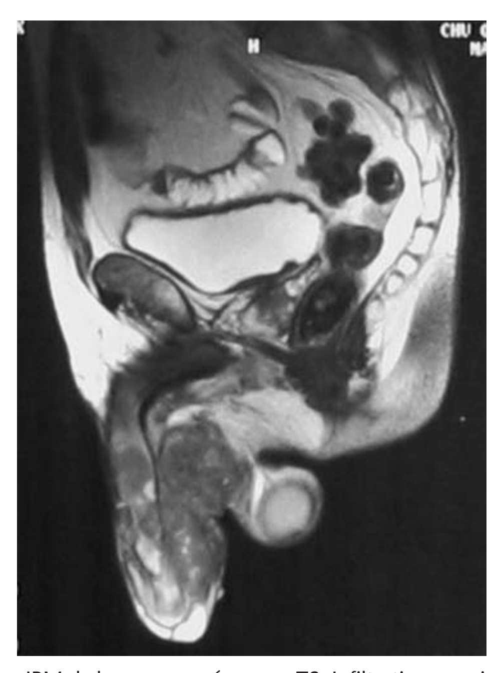


Figure 4. IRM de la verge en séquence T2. Infiltration massive du corps caverneux. Envahissement scrotal.

L'examen le plus précis est l'IRM sans injection, puis avec injection de gadolinium et antenne de surface [11]. L'infiltration caverneuse est étudiée en T1 en écho de spin et en T2 en turbo spin écho en tridimensionnel (Fig. 4). La tumeur apparaît en hypersignal T1 et hyposignal intermédiaire. L'infiltration caverneuse est attestée par la perte de la ligne hypodense péricaverneuse et son extension proximale est appréciée sur les coupes sagittales.

Le scanner n'est ni sensible ni spécifique. Il ne peut être recommandé pour un bilan d'extension local.

Diagnostic de certitude

Seule la biopsie apporte la preuve diagnostique. Le prélèvement doit être suffisant en taille et en profondeur pour confirmer l'infiltration et l'éventuelle association à des lésions précancéreuses [7].

Une exérèse biopsique peut être proposée en cas de petite lésion du gland ou du fourreau. Elle apporte la preuve diagnostique tout en étant curatrice.

Une circoncision est indiquée si la lésion siège sur le prépuce, à distance du sillon balanopréputial [5].

Dans les autres situations, une biopsie en quartier d'orange est réalisée à cheval entre la tumeur et la peau saine. Elle est orientée pour optimiser l'analyse anatomopathologique [7].

> *Points importants*
>
> Le diagnostic de tumeur de la verge est évoqué à l'examen clinique qui est la clé de voûte du bilan local.
> L'échographie est utile en cas de tumeur du gland. L'IRM est l'examen de choix en cas de suspicion d'extension caverneuse proximale. Le scanner n'a pas de place dans le bilan local.
> La biopsie chirurgicale est le seul examen capable de confirmer le diagnostic de cancer du pénis.

■ Bilan d'extension

Bilan ganglionnaire inguinal

L'atteinte ganglionnaire conditionne la prise en charge thérapeutique (Fig. 5). Il s'agit du principal facteur pronostique. Le risque de métastase ganglionnaire varie avec l'aspect tumoral, son siège et l'histologie. Le curage ganglionnaire fait partie du traitement curatif.

Rappel anatomique

La verge a un drainage lymphatique croisé vers les ganglions inguinaux : il s'effectue bilatéralement vers les ganglions inguinaux superficiels puis les ganglions profonds. Les ganglions superficiels sont situés en dedans de la veine saphène interne (grande veine saphène). Les ganglions profonds sont en arrière du fascia lata. Les ganglions situés au-dessus de l'arcade crurale et les ganglions fémoraux ne sont pas concernés par les métastases.

Le premier ganglion inguinal superficiel drainant le flux lymphatique pénien est appelé ganglion sentinelle. Il est classiquement situé dans le quadrant inguinal supérieur et médial mais il peut avoir une localisation différente.

Le flux lymphatique rejoint ensuite les vaisseaux iliaques externes et primitifs. Il est admis qu'il n'existe pas de saut de relais ganglionnaire.

Examen clinique

La présence d'adénopathies est retrouvée chez 50 % des patients en raison d'une surinfection tumorale. De ce fait, une réévaluation clinique est nécessaire après 6 semaines d'antibiothérapie. L'usage de fluoroquinolones est recommandé compte tenu de l'écologie bactérienne impliquée (staphylocoque doré, corynébactéries) [12].

L'examen clinique reste imprécis. Une atteinte métastatique inguinale existe dans 20 % des cas si la palpation inguinale est normale. En cas d'anomalie, il est important de noter le nombre, la taille et le caractère adhérent des ganglions palpés. Un lymphœdème des membres inférieurs est constaté en cas d'atteinte ganglionnaire massive inguinale ou pelvienne.

Le risque d'extension ganglionnaire est corrélé à différents facteurs pronostiques (cf. infra).

Imagerie des aires inguinales

Elle est optionnelle dans la plupart des cas puisque peu sensible et peu spécifique. L'examen clinique peut cependant être pris en défaut par une obésité morbide. Dans ce cas, le scanner peut isoler des adénopathies suspectes non palpables [5] (Fig. 6). La rentabilité de l'IRM n'est pas meilleure que celle du scanner [13]. La lymphographie bipédieuse est un examen invasif désormais désuet [5].

Facteurs pronostiques d'extension ganglionnaire [7]

L'atteinte inguinale est corrélée au type histologique, au stade clinique, au grade tumoral et à l'atteinte vasculaire microscopique [14].

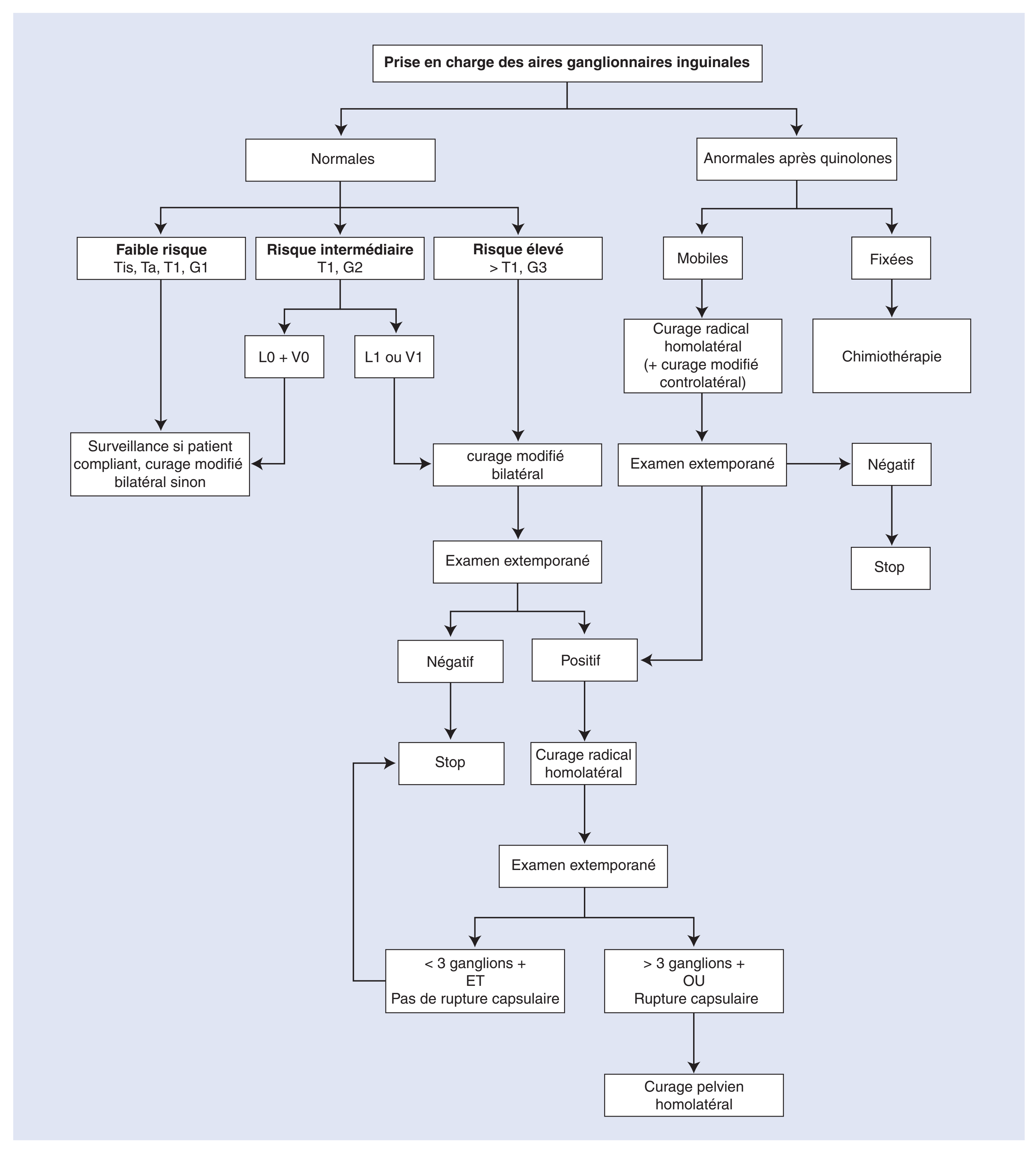


Figure 5. Arbre décisionnel. Prise en charge des aires ganglionnaires inguinales.

Le CIS et les carcinomes verruqueux ne donnent pas de métastases ganglionnaires.

L'infiltration des corps érectiles est associée à la présence de métastases ganglionnaires dans 60 % des cas. Une infiltration de plus de 6 mm est corrélée à une atteinte ganglionnaire si la lésion siège sur le gland.

Une atteinte ganglionnaire est présente dans plus de 80 % des tumeurs de grade 3. Elle est plus rare pour les tumeurs de grade 1 (29 % des cas).

L'invasion lymphatique et vasculaire est associée à l'atteinte métastatique inguinale : 11 % en l'absence d'envahissement vasculaire contre 71 % en cas d'emboles pour des lésions pT1. Le risque passe de 25 à 75 % pour des lésions pT2.

Ces données pronostiques permettent d'établir des groupes à risque d'atteinte ganglionnaire :

- faible risque d'atteinte : CIS, carcinome verruqueux, pTaG1-2, pT1G1 ;
- risque intermédiaire : pT1G2 ;



Figure 6. Ganglion inguinal gauche impalpable, révélé par un scanner chez un patient d'examen difficile.

- risque élevé : stade supérieur à pT2 tous grades confondus, toute tumeur de grade 3, atteinte vasculaire.

Place de la chirurgie des aires lymphatiques

Une évaluation histologique est indispensable si le risque d'atteinte ganglionnaire est significatif. Plusieurs techniques sont possibles, mais seul le curage ganglionnaire modifié est applicable dans tous les centres de soins.

La cytoponction à l'aiguille a une sensibilité de 70 % mais sa valeur prédictive négative n'est que de 50 %. Un examen négatif ne saurait donc exclure le diagnostic de métastase ganglionnaire. La méthode pourrait être affinée par un guidage échographique [15]. Il s'agit d'une technique non validée.

La biopsie du ganglion sentinelle consiste à prélever le ganglion supérieur et interne du creux inguinal. Pour Cabanas [16], la négativité de ce ganglion élimine la possibilité de métastase ganglionnaire inguinale. Ce concept n'a pas été confirmé par d'autres auteurs qui soulignent les variations interindividuelles de drainage lymphatique. Le risque de faux négatif élevé rend cette technique peu fiable. Elle n'est donc pas recommandée.

Les limitations techniques de la biopsie du ganglion sentinelle ont justifié le développement de la lymphoscintigraphie jusqu'alors appliquée au mélanome malin [15]. Une injection de particules radioactives (nanocolloïdes marqués au technétium 99m) est effectuée autour de la lésion primitive la veille de l'intervention. Le ganglion sentinelle est repéré sur des images enregistrées à 5 puis 10 et 120 minutes. L'incision est centrée sur le ganglion à l'aide d'une sonde de détection. Le repérage peropératoire est facilité par l'injection de bleu patenté autour de la lésion juste avant l'intervention. L'exérèse biopsique ne concerne que le ganglion marqué, un curage radical n'étant effectué qu'en cas d'atteinte métastatique. La technique est reproductible chez un même patient dans un même centre référent [17]. La reproductibilité intercentres reste cependant à évaluer compte tenu des impératifs logistiques nécessaires. Le taux de faux négatif (ganglion prélevé négatif alors qu'il existe des métastases ganglionnaires) est significatif puisqu'il est estimé à 16 %. Il peut faire suite à un blocage du flux lymphatique par une atteinte métastatique massive. Par conséquent, certains auteurs recommandent la réalisation systématique d'une échographie inguinale à la recherche de nodosités non fixantes et impalpables. La technique n'est toujours pas standardisée à ce jour. De ce fait, la lymphoscintigraphie ne peut toujours pas être considérée comme un standard diagnostique.

Le curage ganglionnaire inguinal modifié bilatéral est la méthode diagnostique de choix. Il emporte les ganglions inguinaux superficiels situés en dedans et en avant de la crosse de la veine saphène qui est respectée, ainsi que les ganglions profonds situés en dedans de l'axe fémoral. Un curage radical est réalisé en cas d'atteinte ganglionnaire prouvée sur l'analyse extemporanée. La morbidité du curage modifié est « acceptable » (10 % de complications).

Le curage ganglionnaire radical retire tous les ganglions inguinaux superficiels et profonds. Il s'agit d'un acte thérapeutique. Il met à nu les vaisseaux fémoraux, ce qui impose une couverture par le muscle sartorius. La positivité de l'analyse extemporanée implique un curage des ganglions iliaques externes homolatéraux.

La morbidité du curage inguinal radical est significative (41,4 % de complications précoces, 43,1 % de complications tardives à type de phlébites ou de lymphœdèmes) [18].

Les curages extensifs concernent les volumineuses masses ganglionnaires fixées après chimiothérapie et/ou radiothérapie. Il s'agit d'une intervention majeure qui impose des sacrifices tissulaires ou nerveux à la demande. Ce type de curage n'est applicable que chez des patients en bon état général.

Bilan métastatique

Les tumeurs de la verge ont avant tout une évolution locale. Seuls 3 % des patients présentent une dissémination métastatique lors du diagnostic.

L'atteinte systémique fait suite à une extension ganglionnaire inguinale puis pelvienne. De ce fait, le scanner thoracoabdominal n'est recommandé qu'en présence de métastases ganglionnaires inguinales. Dans ces situations exceptionnelles, un dosage de la calcémie (risque d'hypercalcémie paranéoplasique) et du SCC (*squamous cell carcinoma*) sérique sont indiqués. La scintigraphie osseuse est demandée sur points d'appels cliniques ou biologiques [7].

> *“ Points importants*
>
> - L'essaimage ganglionnaire des tumeurs péniennes est bilatéral. Il varie avec le stade, le grade et l'extension vasculaire. L'atteinte ganglionnaire a un impact significatif sur la survie du patient.
> - Le statut ganglionnaire inguinal ne peut être évalué qu'après 6 semaines d'antibiothérapie. L'examen clinique peut être complété par un scanner en cas d'obésité morbide, en raison de son manque de sensibilité.
> - Une évaluation histologique bilatérale des ganglions inguinaux est nécessaire dans les groupes à risque. La technique de référence reste le curage ganglionnaire inguinal bilatéral modifié qui est converti en curage radical en cas d'atteinte métastatique sur l'analyse extemporanée. La lymphoscintigraphie est en cours de développement et devrait prochainement supplanter le curage modifié.
> - Seuls le curage radical et le curage extensif sont curatifs. Le curage pelvien est indiqué en cas d'atteinte métastatique inguinale profonde.
> - Un scanner thoraco-abdomino-pelvien et le dosage de la calcémie et du SCC sont indiqués en cas d'atteinte ganglionnaire inguinale. La scintigraphie osseuse n'est demandée que sur point d'appel.

■ Traitement local des tumeurs du pénis (Fig. 7)

L'objectif du traitement est de concilier deux impératifs apparemment contradictoires : la destruction ou l'exérèse de la tumeur avec une marge de sécurité suffisante, et la préservation cosmétique et fonctionnelle. Les moyens peuvent être chirurgicaux ou physiques (laser, radiothérapie ou curiethérapie). Le traitement local doit être abordé séparément du problème

Traitement de la lésion primaire
Lésion Ta T1 G1-G2
Lésion T1 G3
Lésion > T1
Prépuce
Autres localisations
L0V0
L1V1
T2
> T2
Surveillance si circoncision diagnostique R0
Autre situation
Petite lésion distale
Traitement conservateur si patient compliant
Pénectomie partielle si patient non compliant
Brachythérapie si patient compliant
Pénectomie partielle sinon
Longueur de verge saine d'amont
< 3 cm
> 3 cm
Pénectomie totale
Pénectomie partielle

Figure 7. Arbre décisionnel. Traitement de la lésion primaire.



ganglionnaire. Les recommandations thérapeutiques préconisées en France sont superposables aux recommandations européennes (Tableau 1).

Traitement par radiothérapie

Quel que soit le type de radiothérapie proposée, une circoncision est nécessaire. L'intervention est réalisée 3 semaines avant l'irradiation sous couvert d'une antibiothérapie, elle limite le risque de lymphœdème ou de surinfection cutanée.

Radiothérapie

La radiothérapie externe s'applique aux tumeurs de petite taille siégeant sur le gland. La modalité d'irradiation est adaptée à l'infiltration tumorale.

Les tumeurs in situ inférieures à 1 cm peuvent être irradiées par rayons X de faible énergie ou par électrons, tandis que les autres lésions relèvent d'une irradiation X de haute énergie. Le maintien de la verge du patient lors de l'irradiation est assuré par un système de contention plastique. La dose totale délivrée sur 7 semaines est de 65 à 70 grays, dont 10 à 25 grays dans un volume réduit [19].

Curiethérapie

La curiethérapie peut s'appliquer aux lésions distales de moins de 8 cm^3 et de stade inférieur à T2. Elle est contre-indiquée dans les tumeurs de la base de la verge.

La curiethérapie de contact (ou plésiothérapie) s'oppose à la curie thérapie interstitielle. Les deux techniques partagent le même principe, à savoir l'application de la source radioactive au contact de la tumeur. L'objectif est d'augmenter le ratio efficacité/morbidité.

La plésiothérapie (Fig. 8) est une méthode d'irradiation non invasive. L'irradiation tumorale est assurée par des fils d'iridium 192 chargés dans un moule en plastique positionné au contact de la tumeur. La dosimétrie est difficile à réaliser, ce qui en limite la diffusion.

La curiethérapie (Fig. 9) est la technique la plus standardisée et la plus adaptée au traitement des tumeurs du pénis [20]. Elle a été décrite en 1964 par Pierquin et Chassagne. Le volume traité est celui de la tumeur, majoré de 1 cm par sécurité carcinologique. Les aiguilles hypodermiques sont implantées en deux à trois plans parallèles selon le volume à irradier. L'implantation est facilitée par des boîtes préperforées dont la plus diffusée est le grand applicateur de Gerbaulet [21]. Elle se réalise sous anesthésie. Une sonde urinaire reste en place jusqu'à extraction des aiguilles. Le patient est en chambre protégée pendant la durée d'irradiation (4 à 6 jours). La dose délivrée est de l'ordre de 60 à 65 grays.

La période postopératoire est marquée par la survenue d'une mucite traitée par soins locaux pluriquotidiens. La cicatrisation est obtenue en 6 à 8 semaines. Le risque principal est la sténose méatique (20 à 30 % des cas). Une sclérose cicatricielle avec troubles sexuels peut compliquer une irradiation large. La

Tableau 1.
Recommandations européennes (Guidelines of penile cancer, E. Solsona, F. Algaba, S. Horenblas, G. Pizzocaro, T. Windahl).

Lésion	Traitement	Indication	Option
Pénis	Conservateur	Tis, Ta-1G1-2	T1G3, T2 < 50 % du gland
	Amputation	T1G3, > T2	Ta-1G1-2, TTT conservateur non applicable
	Radiothérapie	T1-2 < 4cm	Chirurgie refusée
Ganglions N0	Surveillance	Tis, TaG1-2, T1G1, T2G2-3 Absence d'invasion vasculaire ou ganglion sentinelle négatif	T2G2-3 si surveillance possible
Ganglions N+	Curage modifié si N0	T1G2, T1G3, T2 Invasion vasculaire ou ganglion sentinelle +	T1G2, absence invasion vasculaire ou ganglion sentinelle négatif mais surveillance impossible
	Curage radical	Ganglions palpables mobiles	Chimiothérapie adjuvante si > 1 ganglion métastasé
	Chimiothérapie ± curage radical	Ganglions palpables fixés	
Métastases	Chimiothérapie		Soins palliatifs



Figure 8. Radiothérapie de contact par plésiothérapie.

nécrose cutanée de la zone irradiée est la complication tardive à redouter. Elle est favorisée par les biopsies intempestives réalisées dans les 2 premières années sans antibioprophylaxie.

La curiethérapie assure une rémission complète à 5 ans dans 80 % des cas pour des lésions inférieures à 4 cm et de stade inférieur à T2. Les résultats sont moins favorables dans les autres indications. La surveillance clinique est rendue difficile par les lésions cutanées radio-induites.

Les techniques d'irradiation permettent une conservation de la fonction sexuelle dans 70 à 80 % des cas [22].

Traitement par laser

L'objectif du traitement par laser est de vaporiser le lit tumoral après avoir excisé la partie bourgeonnante.

Les contre-indications sont carcinologiques et générales. Le laser est contre-indiqué pour les tumeurs de stade inférieur à T2, chez les sujets immunodéprimés (risque de surinfection) et en cas d'utilisation d'anticoagulants (risque hémorragique secondaire). Il n'est pas applicable sur les tumeurs du prépuce en raison du risque de lymphœdème prolongé [23].

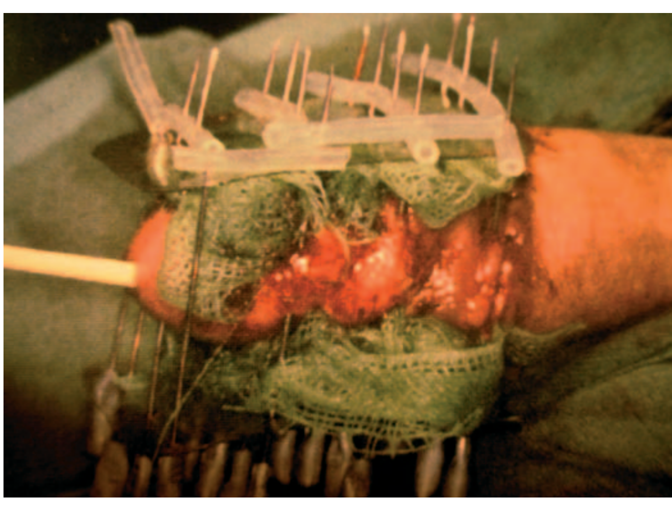


Figure 9. Curiethérapie. Implantation des aiguilles sur applicateur de Gerbaulet.

L'intervention est réalisée sous anesthésie locale, régionale ou générale. La partie superficielle de la tumeur est excisée au bistouri froid ou au laser CO_2 et la zone à traiter est délimitée par l'application d'acide acétique. Une marge de sécurité minimale de 5 mm est respectée autour de la tumeur. Le lit tumoral est vaporisé au laser Nd :YAG à une puissance de 40 à 60 watts, efficace jusqu'à 5 mm de profondeur.

Comme pour la radiothérapie, la lésion traitée guérit en 6 à 8 semaines. La fonction sexuelle est préservée dans plus de 70 % des cas et le résultat cosmétique est jugé satisfaisant par 80 % des patients. La cicatrisation n'affecte pas l'examen clinique postopératoire, ce qui autorise une surveillance optimale et un dépistage facile d'éventuelles récidives, constatées chez 10 à 25 % des patients.

Traitement chirurgical conservateur

Techniques

Le traitement chirurgical conservateur (circoncision, biopsie-exérèse et technique de Mosh) s'adresse aux tumeurs superficielles de taille limitée. L'indication varie en fonction de la localisation tumorale. Dans tous les cas, la pièce est adressée à l'anatomopathologie après avoir été orientée.

L'examen anatomopathologique extemporané n'est pas obligatoire car l'expertise chirurgicale concorde avec les résultats pathologiques dans 90 % des cas [24]. Une chirurgie partielle en zone tumorale doit conduire à un geste plus radical en raison du risque élevé de rechute.

La *circoncision* est indiquée pour les tumeurs superficielles du prépuce et n'atteignant pas le sillon balanopréputial. Il s'agit à la fois d'un geste diagnostique (exérèse biopsique) et curateur. La section cutanée muqueuse doit passer en peau saine. De ce fait, les techniques de circoncision « à l'aveugle » avec section au ras d'une pince sont à proscrire.

La *biopsie-exérèse* s'adresse aux lésions du fourreau de la verge. La tumeur est enlevée avec une marge de sécurité d'au moins 8 mm [24]. La zone d'exérèse est ovoïde, de grand axe transversal par rapport à l'axe de la verge et emporte le tissu sous-cutané jusqu'au contact du corps caverneux. Cet artifice autorise une plastie en « Z » en cas de cicatrice rétractile.

L'exérèse d'une lésion du gland expose le patient au risque de sténose méatique. La fermeture de la zone réséquée se fait au prix d'une déformation postopératoire immédiate corrigée grâce au processus cicatriciel.

Le *Mosh* est une technique de diffusion confidentielle opérateur-dépendante. Le principe est d'enlever la partie exophytique de la tumeur (premier temps de *debulking*), puis le



Figure 10. Pénectomie partielle. Aspect postopératoire immédiat.

socle tumoral par strates successives jusqu'en zone saine. Le contrôle de la face interne de chaque copeau cutané est effectué en analyse extemporanée. Le traitement s'effectue sur 1 à 7 jours en fonction de la taille, éventuellement sous anesthésie locale en consultation externe. L'hémostase est assurée par application locale d'une pâte de chlorure de zinc. La cicatrisation dirigée du site opératoire autorise à terme un aspect cométique satisfaisant.

Résultats du traitement conservateur

Quelle que soit la technique, le risque de rechute locale est estimé à 10 à 25 %. Le risque est corrélé au stade tumoral, au grade et à la taille de la lésion [25]. La rechute survient le plus souvent dans les deux années qui suivent la chirurgie partielle. En cas de rechute superficielle, une seconde chirurgie conservatrice est possible, mais une chirurgie plus radicale s'impose dans le cas contraire.

Amputations de verge

Une amputation de verge est indiquée en cas de tumeur superficielle de grande taille ou de stade supérieur à T2. Une amputation partielle est envisageable si la longueur de verge restante est supérieure à 3 cm (possibilité de diriger le jet en position debout). Les autres cas relèvent d'une amputation totale ou d'une émasculation en cas d'infiltration scrotale.

Une amputation pénienne ne se conçoit que sous antibioprophylaxie compte tenu de la surinfection lésionnelle. La tumeur doit être isolée du reste du champ opératoire pour minimiser le risque d'ensemencement du site opératoire.

Chirurgie partielle

L'intervention se déroule sous rachianesthésie ou anesthésie générale en décubitus dorsal. La marge de sécurité proximale minimale est de 10 mm pour les lésions de faible grade ou intermédiaires, et de 15 mm pour les lésions de grade élevé [25]. La section du corps spongieux est plus distale que celle du corps caverneux, et l'urètre est spatulé à sa face dorsale avant suture à la peau pour limiter le risque de sténose anastomotique. La suture est protégée par une sonde urinaire qui sera laissée en place pour une durée de 2 à 5 jours (Fig. 10).

Amputation totale de verge

L'intervention se déroule sous rachianesthésie ou anesthésie générale en position de la taille (position « gynécologique »). L'incision cutanée relie le pubis au scrotum en contournant la racine de la verge. Une marge de sécurité proximale minimale de 2 cm est à respecter pour limiter le risque de rechute locale. Une analyse extemporanée peut être utile en cas de doute sur la qualité de l'exérèse proximale. Une urétrostomie périnéale est réalisée sur une sonde urinaire laissée en place 3 à 5 jours.

En cas d'émasculation, les difficultés de recouvrement cutané imposent parfois la réalisation d'un lambeau de couverture musculocutané prélevé à partir du tenseur du fascia lata.

Résultats

La chirurgie d'exérèse est considérée comme le standard thérapeutique. Le taux de rechute locale est estimé à 8 % si les marges sont suffisantes. Le problème essentiel est représenté par les séquelles psychologiques induites par la mutilation chirurgicale et qui sont constatées dans 40 % des cas dans les séries les plus optimistes [26].

■ Chimiothérapie

La chimiothérapie a une efficacité médiocre. Les drogues les plus efficaces sont la bléomycine, le méthotrexate et le cisplatine. En monothérapie, l'efficacité est comprise entre 20 et 62 %, mais l'interprétation de certains résultats favorables est limitée par la méthodologie des études publiées [27].

Fort logiquement, ces drogues ont été utilisées en association pour en augmenter l'efficacité. Les protocoles combinent les trois drogues entre elles, les couplent avec du 5-fluoro-uracile, ou combinent le cisplatine avec le 5-fluoro-uracile. Là encore, les résultats sont modestes, puisque le taux de réponse objective varie entre 12 et 32,5 %.

La chimiothérapie est classiquement indiquée en situation métastatique ou palliative, mais certaines études tendent à montrer un certain intérêt en situation adjuvante dans des cas localement avancés. Cependant, l'impact réel sur la survie reste encore à démontrer dans le cadre de protocoles prospectifs multidisciplinaires.

Points importants

- Les tumeurs de petites tailles distales qui n'infiltrent pas le corps caverneux peuvent être traitées par chirurgie locale, radiothérapie ou laser si une surveillance prolongée est envisageable. Les autres cas de figure relèvent d'une amputation de verge, partielle si la longueur de verge restante est supérieure à 3 cm ou totale dans le cas contraire. Les cas localement évolués sont traités par émasculation et plastie de recouvrement.
- La chimiothérapie a un effet modeste en cas de lésion métastatique mais pourrait être utile en cas de lésion localement avancée pour limiter la morbidité du traitement chirurgical. Cette approche novatrice mérite cependant d'être confirmée par des études cliniques.

■ Conclusion

Les tumeurs du pénis sont rares en France. Il s'agit dans 95 % des cas d'un carcinome épidermoïde. Ces lésions affectent le sujet d'âge mur et sont diagnostiquées tardivement.

L'évolution est locorégionale. Le pronostic dépend de l'essaimage ganglionnaire inguinal qui est bilatéral et précède toujours une extension systémique.

La prise en charge de la lésion pénienne varie en fonction de la localisation, de la taille, du stade et du grade.

Les lésions infiltrantes, de grande taille ou de grade élevé relèvent d'une pénectomie partielle ou totale en fonction de la longueur de verge saine située en amont de la tumeur. Les lésions les plus évoluées nécessitent parfois une émasculation.

Les tumeurs plus superficielles, de faible grade et de taille réduite peuvent être traitées par exérèse locale, curiethérapie ou laser si une surveillance stricte est possible après la prise en charge.

Le bilan ganglionnaire inguinal peut être clinique pour les lésions à faible risque métastatique, mais repose sur un curage

modifié dans les autres situations. En cas de métastase ganglionnaire, un curage radical doit être réalisé.

Les tumeurs métastatiques sont rares et de pronostic réservé en raison d'une efficacité modeste de la chimiothérapie.



■ Références

[1] Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Winescky A, Campos F. De moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994;**151**:1244-9.

[2] Holly EA, Palefsky JM. Factors related to risk of penile cancer: new evidence from a study in the Pacific Northwest. *J Natl Cancer Inst* 1993;**85**:2-4.

[3] Zur Hausen H. Papilloma viruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;**111**:581-7.

[4] Bastide C, Lesourd A. Épidémiologie des tumeurs malignes du pénis. *Prog Urol* 2005;**15**:797-8.

[5] Lesourd A. Anatomopathologie des tumeurs du pénis. *Prog Urol* 2005;**15**:801-4.

[6] Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, Morash C, Fair WR. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol* 1996;**155**:1626-31.

[7] Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol* 2003;**170**:359-65.

[8] Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, Kröger R. Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastasis classification system, and role of lymphangiography, computerized tomography scan and fine needle aspiration cytology. *J Urol* 1991;**146**:1279-83.

[9] Avancès C, Iborra F, Rocher L, Mottet N. Recommandations diagnostiques des tumeurs malignes du pénis. *Prog Urol* 2005;**15**:810-6.

[10] Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C. Clinical and sonographic findings in carcinoma of the penis. *J Clin Ultrasound* 2000;**28**:399-406.

[11] Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, Van Tinteren H, Horenblas H. A comparison of physial examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int* 2003;**91**:493-5.

[12] Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Solsona E, Windahl T. EAU Guidelines on penile cancer. *Eur Urol* 2004;**46**:1-8.

[13] Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR. Recent advances in imaging studies for staging and uréthral carcinoma. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:257-66.

[14] Kattan MW, Ficarra V, Artibani W, Cunico SC, Fandella A, Martignoni G, et al. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006;**175**:2103-8.

[15] Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, Lont AP, Valdes olmos RA, Nieweg OE. How to avoid false- negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol* 2004;**171**:2191-4.

[16] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;**39**:456-66.

[17] Kroon BK, Valdes Olmos RA, van Tinteren H, Nieweg OE, Horenblas S. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with penile carcinoma. *J Urol* 2005;**174**:2214-7.

[18] Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetete JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol* 2004;**45**:761-6.

[19] DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer of the penis. In: *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2001.

[20] Gerbaulet A, Lambin P. Radiation therapy of cancer of the penis indications, advantages, and piftalls. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:325-32.

[21] Gerbaulet A, Delapierre M, Haie-Meder C, Lampin P, Court B, Chassagne D. La curiethérapie du cancer de la verge. À propos d'un nouveau... GAG! (grand applicateur de Gerbaulet). *Bull Cancer Radiother* 1992;**79**:95-100.

[22] Soria JC, Theodore C, Gerbaulet A. Carcinome épidermoïde de la verge. *Bull Cancer* 1998;**85**:773.

[23] De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;**95**:2331-8.

[24] Gahuri RR, Gunter AA, Weber RA. Frozen section analysis in the management of skin cancers. *Ann Plast Surg* 1999;**43**:156-60.

[25] Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JF, Boon TA, Moonen LM, Lustig V. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol* 1992;**147**:1533-8.

[26] Jensen MS. Cancer of the penis in Denmark 1942 to 1962 (511 cases). *Dan Med Bull* 1977;**24**:66-72.

[27] Culine S. Chimiothérapie des carcinomes du pénis. *Prog Urol* 2005;**15**:829-36.

C. Avancès (christophe.avances@free.fr).
Service d'urologie, Clinique Kennedy, avenue Kennedy, 30900 Nîmes, France.

C. Bastide.
Service d'urologie, Hôpital Nord, chemin des Bourrelly, 13015 Marseille cedex 20, France.

N. Mottet.
Service d'urologie, Clinique mutualiste, 3, rue Le Verrier, BP 209, 42013 Saint-Étienne, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Avancès C., Bastide C., Mottet N. Prise en charge actuelle des tumeurs du pénis. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-375-A-10, 2007.



■ 18-380-A-10

Traitement médical et chirurgical du priapisme spontané et iatrogène

F. Aoun, T. Roumeguère

Le priapisme est défini comme la persistance d'une érection en l'absence de toute stimulation sexuelle. On distingue habituellement trois types de priapisme : ischémique (bas débit), non ischémique (haut débit) et priapisme récidivant. Il est important de savoir reconnaître rapidement un priapisme afin d'appliquer une prise en charge thérapeutique adaptée, et d'éviter ou de réduire les risques de complications séquellaires. Le priapisme ischémique, le plus souvent idiopathique, nécessite un diagnostic urgent ; le traitement adapté, rapidement instauré, réduit les risques de troubles érectiles au décours. La ponction-évacuation des corps caverneux avec rinçage au sérum physiologique est le traitement de première intention. En cas d'échec, l'injection d'un agoniste adrénergique précède la réalisation d'un shunt cavernospongieux. Le priapisme à haut débit, classiquement peu ou non douloureux, n'est pas une urgence et ne nécessite pas toujours un traitement spécifique. Une embolisation sélective d'une artère pudendale est réalisée en l'absence de résolution spontanée. La prise en charge du priapisme récidivant est individuelle, et fonction de la physiopathologie centrale ou locale (drépanocytose). Les différentes causes de priapisme rencontrées chez l'adulte et l'enfant sont revues, et un algorithme diagnostique et thérapeutique est exposé, basé sur la littérature scientifique.

Mots-clés : Priapisme à bas débit ischémique ; Priapisme à haut débit non ischémique ; Priapisme récidivant ; Physiopathologie ; Fonction érectile

Plan

■ Introduction

L'étymologie du mot priapisme tient son origine à la mythologie grecque. Priape, dieu de la fertilité et protecteur des jardins et des troupeaux, a comme particularité d'avoir un gigantesque phallus en perpétuelle érection. La première description de priapisme a été trouvée dans un papyrus égyptien. Au XVIe siècle, Ambroise Paré le définissait comme « une tension du membre viril sans appétit charnel...et sans effusion de semence ». Le premier cas de priapisme dans la littérature anglo-saxonne a été rapporté en 1841 par Tripe. Peu après, Jadoux décrit le premier cas associé à une leucémie (1845) et Velpeau réussit à traiter efficacement un priapisme par une ponction intracaverneuse

http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)73293-6

évacuatrice (1852). En 1914, Hinman décrit l'histoire naturelle du priapisme en se basant sur une revue de la littérature portant sur 170 cas [1]. Dans les années 1960 et 1970, plusieurs chirurgiens ont donné leur nom à des techniques chirurgicales pour le traitement du priapisme après échec des ponctions évacuatrices. La découverte des injections intracaverneuses (IIC) de médicaments vasoactifs par Brindley et Virag dans les années 1980 ainsi que l'amélioration de la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliquant les divers systèmes de régulation de l'érection pénienne aux plans moléculaire, cellulaire et tissulaire vont marquer l'époque moderne du priapisme [2]. Cette époque est par ailleurs marquée par l'augmentation de l'incidence du priapisme iatrogène, l'élaboration de nouveaux traitements pour la prévention et la prise en charge des différentes formes de priapisme.

■ Définition et classification

Le priapisme est un trouble affectant la mécanique circulatoire de la verge. Il se définit comme la persistance involontaire d'une érection complète ou partielle au-delà de quatre heures après la stimulation sexuelle et l'orgasme, ou en dehors de toute stimulation sexuelle. Il s'agit d'une dysfonction sexuelle et plus précisément d'une dysfonction érectile au sens strict. En général, seuls les corps caverneux sont impliqués dans le priapisme, le retour veineux ne s'effectuant pas correctement par la veine dorsale profonde. Ils sont donc congestifs et durs. Le gland et le corps spongieux qui se drainent normalement par la veine dorsale superficielle de la verge sont classiquement plus flasques et mous.

Priapisme ischémique (veineux, bas débit)

Le priapisme ischémique traduit une anomalie de la détumescence en rapport avec un mauvais drainage caverneux dans la veine profonde de la verge aboutissant à une diminution significative, voire une abolition, du flux artériel. C'est un véritable syndrome de loge du pénis et un traitement urgent est nécessaire pour éviter une dysfonction érectile définitive. L'ischémie prolongée entraînant des changements métaboliques progressifs aboutit à des lésions histologiques, une nécrose des muscles des corps caverneux et, à terme, une fibrose responsable de la dysfonction érectile définitive. À partir de la sixième heure, une hypoxie progressive s'installe, avec une hypercapnie et une acidose. La douleur, témoin de l'acidose et de l'hypoxie, est typique à ce stade et constitue un signe de gravité. À partir de la douzième heure, des changements histologiques de type œdème interstitiel sont mis en évidence. Ces altérations histologiques conduisent à une destruction de l'endothélium caverneux, une exposition de la membrane basale et une agrégation plaquettaire à partir de la 24e heure. À partir de la 48e heure, l'évolution spontanée se fait vers une thrombose des espaces sinusoïdes, une nécrose des muscles lisses et l'apparition de fibroblastes. Le priapisme ischémique est une urgence urologique. En l'absence d'un traitement efficace, une perte de la fonction érectile s'observe, après 24 heures, dans plus de 80 % des cas. Une prise en charge après 48 à 72 heures soulage la douleur et fait disparaître l'érection, mais ne préserve pas la fonction érectile.

Priapisme non ischémique (artériel, haut débit)

Le priapisme non ischémique traduit une anomalie du flux artériel caverneux. Il apparaît le plus souvent après un traumatisme pénien ou périnéal avec atteinte d'une artère caverneuse et formation d'une fistule artériocaverneuse. Le sang court-circuite les artères hélicines et passe directement dans les corps caverneux. Il peut également être idiopathique ou devenir récidivant. La fistule est plus souvent située en région périnéale que pénienne. La présence d'une perfusion artérielle explique l'absence de douleur associée et des séquelles à long terme. L'évolution se fait le plus souvent sur plusieurs jours avant que le diagnostic ne soit porté et des érections normales restent possibles. Le diagnostic en est clinique et est confirmé par l'examen Doppler de la vascularisation pénienne. La ponction caverneuse n'est pas indiquée, mais si elle est réalisée en cas de doute diagnostique, l'analyse des gaz du sang met en évidence l'absence d'hypoxie, d'hypercapnie et d'acidose.

Priapisme récidivant (intermittent, chronique)

Le priapisme récidivant a été décrit initialement chez les patients drépanocytaires dans une clinique jamaïcaine. Typiquement, les patients se réveillent avec une érection de moins de trois heures qui peut parfois devenir douloureuse et évoluer vers un priapisme ischémique. Chez les drépanocytaires, ces épisodes peuvent survenir dès l'enfance, avec une augmentation de la fréquence et de la durée avec le temps. Les patients souffrent, en conséquence, d'un manque de sommeil et d'anxiété lors des rapports sexuels. Les épisodes peuvent alors être ischémiques ou non ischémiques, parfois de façon variable chez un même patient. Ces accès de priapisme surviennent également chez des patients en dehors de toute maladie hématologique. Dans plus de deux tiers des cas, aucune circonstance déclenchante n'est identifiée. Rarement, il s'agit d'un rapport sexuel, du sommeil, d'une déshydratation, d'une exposition au froid ou d'une fièvre. Le bilan étiologique, souvent décevant, doit éliminer en priorité une anomalie hématologique (notamment drépanocytose), neurologique (périphérique ou centrale) ou une prise médicamenteuse. Un patient ayant souffert d'un épisode de priapisme ischémique est également à risque de priapisme récidivant.

■ Épidémiologie du priapisme

Les données épidémiologiques sont rares. Le priapisme ischémique est de loin le plus fréquent des priapismes, représentant plus de 95 % des épisodes. Son incidence a doublé depuis l'introduction et la diffusion des IIC [3]. Dans les études les plus anciennes, une incidence de 0,34 à 0,5 cas pour 100 000 hommes par an a été rapportée par une étude finlandaise [4]. Des études plus récentes suggèrent une incidence plus élevée : 0,84, 1,1 et 1,5 pour 100 000 hommes par an respectivement en Australie, en Finlande et aux Pays-Bas [5, 6]. Une étude américaine, réalisée dans 1000 centres d'urgences entre 2006 et 2009, a estimé à 32 462 le nombre d'hommes qui consultent aux urgences chaque année pour priapisme, soit également une incidence de 1,1 pour 100 000 hommes par an [7]. En France, l'incidence est moindre, mais elle tend à augmenter au fil des années. Ces études peuvent sous-estimer la vraie incidence du priapisme car elles incluent seulement les cas se présentant aux urgences. La prévalence de la drépanocytose dans un pays influence l'incidence du priapisme. Elle est la cause la plus fréquente de priapisme chez les enfants (responsable de 63 % des cas). Elle est la cause du priapisme ischémique chez l'adulte dans 23 % des cas. À l'échelle mondiale, la prévalence de la drépanocytose s'élève à 20 à 25 millions de personnes et aux États-Unis la prévalence est estimée à 70 000 personnes. La prévalence du priapisme chez les patients drépanocytaires adultes est de 22 à 42 %. Cette prévalence est moindre chez les enfants (2 à 6 %). Chez les hommes drépanocytaires, le premier épisode survient dans 75 % des cas dans la troisième décennie et le risque de récidive varie entre 42 et 64 % [8, 9].

■ Physiopathologie et principales étiologies du priapisme

Priapisme idiopathique

Dans la majorité des cas, le priapisme ischémique est idiopathique. Il représente de 30 à 50 % des cas, plus fréquemment rencontré chez les jeunes garçons. Il est parfois difficile de mettre en évidence une notion de traumatisme devant un priapisme à haut débit.

Tableau 1.
Causes principales de priapisme.

Priapisme ischémique	
Idiopathique	30 à 50 % des cas
Hémopathies	Drépanocytose (5 %) Leucémie myéloïde chronique (moins de 1 %) Thalassémie majeure Polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) ou secondaire Thrombocytémie essentielle Sphérocytose congénitale (maladie de Minkowski-Chauffard) Déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase Hémodialyse Embolie graisseuse associée avec l'alimentation parentérale Hémoglobine d'Olmsted Leucémie lymphocytaire ou granulocytaire Myélome multiple
Causes vasculaires	Thrombophlébite infectieuse États d'hypercoagulabilité Thrombopénie induite par l'héparine
Causes néoplasiques	Cancers pelviens Métastase de cancer urologique (rein) ou digestif ou pulmonaire
Causes neurologiques	Centrales : traumatisme crânien, tumeur cérébrale, atteinte médullaire, sclérose en plaques, neurosyphilis, accident vasculaire cérébral, anesthésie rachidienne, etc. Périphériques : hernie discale lombaire, syndrome de queue-de-cheval (plus rares : urétrite, prostatite), etc. Toxiques : alphabloquants, antihypertenseurs, neuroleptiques, antidépresseurs, anesthésiques, corticoïdes Psychodysleptiques : alcool, cocaïne, marijuana
Priapisme iatrogène	Injections intracaverneuses de produits érectogènes (papavérine, prostaglandines E1, phentolamine) *Gonadotrophine-releasing hormone*, testostérone Chirurgie de revascularisation pénienne
Causes infectieuses (toxine)	Morsure d'araignée, piqûre de scorpion, rage, paludisme
Causes métaboliques	Amyloïdose, maladie de Fabry, crise de goutte
Priapisme non ischémique	
Causes traumatiques	Traumatisme pénien ou périnéal Ponction des corps caverneux

Hémopathies

Les hémopathies sont un facteur de risque majeur pour les priapismes ischémiques. La drépanocytose est responsable, à elle seule, d'un tiers des épisodes de priapisme. Il s'agit d'une hémoglobinopathie génétique qui se caractérise, dans sa forme homozygote, par une hémolyse chronique, des accidents vaso-occlusifs graves, des infections à répétition et des crises douloureuses fébriles. L'hémolyse, le dysfonctionnement de l'enzyme *nitric oxide syntase* et l'augmentation du stress oxydatif sont impliqués dans la pathogenèse du priapisme, de l'hypertension pulmonaire, des accidents vasculaires cérébraux et des ulcères de jambes. Les patients drépanocytaires présentant un priapisme présentent donc un risque élevé de développer une hypertension pulmonaire ou un accident vasculaire cérébral [10]. L'accident vasculaire cérébral peut survenir après une transfusion pour traiter le priapisme (syndrome ASPEN) [11]. Le priapisme chez les patients drépanocytaires est associé à des taux d'hémoglobine bas et à une augmentation des taux de marqueurs de l'hémolyse (réticulocytes, bilirubine, lactate déshydrogénase, aspartate aminotransférase). Il est extrêmement rare chez les patients hétérozygotes et survient, en général, après un exercice physique extrême. Il peut survenir également chez des patients ayant un excès de globules blancs [12]. La leucémie myéloïde chronique est la leucose la plus rapportée, mais elle représente moins de 1 % des étiologies de priapisme. Le priapisme semble dû à l'hyperviscosité sanguine liée à l'hyperleucocytose et à la congestion des corps caverneux par diminution du retour veineux en rapport avec l'hyperpression abdominale causée par la splénomégalie associée. Une atteinte neurologique par infiltration blastique a également été envisagée. Les autres causes d'hémopathies associées avec le priapisme sont présentées dans le Tableau 1.

Priapisme iatrogène

En 2015, les IIC de produits érectogènes représentent la cause la plus fréquente de priapisme. La papavérine est le plus souvent incriminée, mais des érections prolongées ou de véritables priapismes sont également décrits avec l'utilisation de prostaglandines E_1 (PGE_1) (< 1 %), même à de faibles doses, ou avec des mélanges de produits (papavérine, phentolamine, PGE_1) [13]. Les patients traités pour des troubles érectiles par des IIC doivent être prévenus de ce risque et de l'importance d'une consultation en urgence, nécessaire même s'il ne s'agit que d'érections prolongées. Il n'existe pas de corrélation entre la dose injectée, la réponse obtenue et la survenue d'un priapisme. Quelques cas de priapismes ont été décrits après prise orale d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5. La majorité des patients qui ont développé cette complication avaient des facteurs de risque de priapisme (drépanocytose, lésion de la moelle épinière, IIC concomitante, abus d'alcool, prise de psychotropes et/ou de narcotiques) ou un antécédent de traumatisme pénien. La liste des principaux médicaments responsables de priapisme est rapportée dans le Tableau 1. Des cas de priapisme secondaire à une chirurgie de revascularisation pénienne ont été rapportés (priapisme à haut débit non douloureux), mais cette chirurgie est devenue plus rare, réservée à des centres très spécialisés pour des patients jeunes et bien sélectionnés.

Priapisme chez l'enfant

Dans la majorité des cas, le priapisme chez l'enfant et l'adolescent est dû à la drépanocytose. Dans la période néonatale, le priapisme est exceptionnel, limité à quelques cas rapportés dans la littérature [14]. Les étiologies le plus souvent évoquées sont : la polyglobulie, les transfusions sanguines et le traumatisme lié à l'accouchement. Ceci est à différencier de l'érection physiologique qui survient chez le nouveau-né après une stimulation tactile simple au cours des changements de couches ou du bain. Cette érection disparaît immédiatement après l'arrêt du stimulus. Une surveillance est préconisée chez ces patients, mais une résolution spontanée après quelques heures à quelques jours (2 à 6 jours) est la règle. La drépanocytose n'est pas une cause de priapisme chez le nouveau-né car l'hémoglobine F est le

constituant hémoglobinique principal à cette période de la vie. Chez les enfants qui présentent un priapisme suite à un traumatisme périnéal ou pénien, il est important de localiser la fistule artériosinusoïdale. Une compression manuelle directe de la fistule sous vision échographique a été suggérée par Hatzichristou et al. [15]. Cette manœuvre peut diminuer la rigidité de l'érection et accélérer la résolution spontanée chez l'enfant. Ceci est dû au fait que l'enfant a moins de graisse sous-cutanée que l'adulte et que ses corps caverneux sont facilement compressibles.

Clinique

L'interrogatoire est particulièrement important pour le diagnostic du priapisme et l'orientation étiologique. Il permet de préciser les antécédents personnels et familiaux, le contexte de survenue, la durée du priapisme et les prises médicamenteuses. L'examen clinique centré sur les organes génitaux externes, le périnée et l'abdomen cherche un traumatisme ou un processus néoplasique. Une infiltration métastatique des corps caverneux peut mimer un priapisme. Il met en évidence l'importance de la douleur et la rigidité du pénis, l'absence classique de rigidité du gland et du corps spongieux. Le diagnostic différentiel avec une érection prolongée douloureuse intéressant le gland et le corps spongieux tout autant que les corps caverneux n'a pas lieu d'être en pratique car elle doit être prise en charge en urgence de la même manière. Les examens paracliniques sont orientés par l'interrogatoire et l'examen clinique. Une numération formule sanguine, une numération plaquettaire, une crase sanguine, doivent être réalisées en dehors d'une cause évidente. Une numération des réticulocytes et une électrophorèse de l'hémoglobine sont demandées en cas de suspicion d'une hémopathie. Il est important d'exclure une drépanocytose, une thalassémie majeure ou une leucémie qui requièrent des prises en charge appropriées rapides. La recherche de toxiques dans le sérum et les urines est réalisée en cas de doute clinique. L'examen gazométrique du sang prélevé lors de la ponction des corps caverneux permet dans le contexte clinique d'affirmer la nature du priapisme. Un priapisme ischémique sévère se caractérise par une pression partielle en oxygène inférieure à 30 mmHg, une pression partielle en gaz carbonique supérieure à 60 mmHg et un pH acide inférieur à 7,25. L'échodoppler couleur permet d'affirmer le diagnostic de priapisme non ischémique (à haut débit) en montrant la fistule artériocaverneuse sous la forme d'un lac vasculaire au sein du corps caverneux alimenté par une artère caverneuse [16]. Le reste de la vascularisation caverneuse peut être parfaitement normale en raison de fréquentes branches perforantes caverneuses issues des artères dorsales et de shunts cavernospongieux. L'échodoppler est particulièrement recommandée dans l'évaluation d'une récidive après traitement d'un priapisme ischémique, le but étant de différencier un œdème pénien, une ischémie persistante ou une conversion vers un priapisme non ischémique. L'angiographie par résonance magnétique peut être utile en cas de doute diagnostique ou de masse tissulaire caverneuse pour éliminer une infiltration métastatique ou une thrombose étendue. L'artériographie confirme et localise la fistule, et permet l'embolisation thérapeutique. Le Tableau 2 reprend les points clés pour distinguer un priapisme ischémique d'un priapisme non ischémique. Un autoquestionnaire évaluant trois domaines (qualité de vie, bien-être physique, fonction sexuelle) a été développé en 2015 pour mesurer l'impact du priapisme sur le patient, dans le but, en cas de validation externe, d'améliorer la prise en charge du priapisme [17].

Traitement du priapisme ischémique

C'est une urgence urologique qui suit un arbre décisionnel bien codifié et adapté en fonction de l'étiologie du priapisme (Fig. 1). Le traitement poursuit trois objectifs : obtenir une détumescence, éviter la récidive immédiate ou à distance, et éviter les dysfonctions érectiles. Les séquelles érectiles sont plus fréquentes chez les personnes âgées et chez les patients dont la prise en charge a été tardive. Une érection spontanée peut être conservée chez 100 %, 78 %, 44 % et 0 % des patients traités pour un priapisme qui a duré respectivement moins de 12 heures, entre 12 et 24 heures, entre 24 et 36 heures et plus de 36 heures [18].

Tableau 2.
Diagnostic différentiel entre le priapisme ischémique et le priapisme non ischémique.

Points clés	Priapisme ischémique	Priapisme non ischémique
Présence de douleur	Fréquente	Exceptionnelle
Rigidité complète	Fréquente	Rare
Injection intracaverneuse	Rare	Rare
Hémopathies	Fréquente	Rare
Trauma pelvipérinéal ou pénien	Exceptionnel	Fréquent
Ponction évacuatrice	Sang noirâtre	Sang rouge
Gazométrie	$PaO_2 < 30$ mmHg $PaCO_2 > 60$ mmHg pH < 7,25	Artérielle ou veineuse mixte
Échodoppler pénien	Pas de flux caverneux	Présence de flux caverneux

PaO_2 : pression partielle en oxygène ; $PaCO_2$: pression partielle en gaz carbonique.

Traitement de première ligne

Il est essentiel de décomprimer les corps caverneux dès que le diagnostic de priapisme ischémique a été posé. Le traitement débute donc par une ponction évacuatrice des corps caverneux associée ou non à un lavage au sérum physiologique. Cette ponction simple, même si elle est insuffisante dans deux tiers des cas, permet le plus souvent de soulager le patient [18]. Elle permet d'affirmer le bas débit (sang noirâtre visqueux) comparé au sang rouge artériel du priapisme non ischémique. Un lavage au sérum physiologique froid associé permet d'augmenter significativement l'efficacité par rapport à une aspiration sans lavage (66 % versus 24 %), mais les données de la littérature sont limitées [19]. La ponction se fait à l'aide d'une aiguille de gros calibre type puiseuse de 18–20 G qui est introduite dans le corps caverneux sur la face latérale de la verge perpendiculairement à celle-ci, près de la jonction pénoscrotale ou en transbalanique créant ainsi une anastomose cavernospongieuse. Elle peut être faite après anesthésie locale au point de ponction ou locorégionale par bloc pénien. La communication entre les corps caverneux permet la ponction unilatérale en général, mais une seconde ponction peut être nécessaire en cas d'hyperviscosité majeure ou pour la mesure des gaz sanguins afin d'évaluer directement la gravité de l'anoxie caverneuse. L'aspiration se fait par dépression douce à la seringue. Dans le même temps, il faut exprimer la verge, ce qui facilite l'évacuation des caillots. Cette manœuvre doit être poursuivie jusqu'à l'issue de sang rouge fluide et oxygéné. L'éventuel lavage au sérum physiologique se fait par injection de quelques millilitres qui sont réaspirés. On termine le geste par une compression de la verge afin d'éviter un hématome. En cas d'échec, une injection d'un alphastimulant pour provoquer la contraction des fibres musculaires lisses des corps caverneux est efficace dans 43 à 81 % des cas. La phényléphrine à 5 mg/ml (Néosynéphrine®), un agoniste sélectif α1-adrénergique, est l'agent de choix, tout en sachant qu'il n'y a pas d'études comparatives avec d'autres agents sympathomimétiques. Il est essentiel de communiquer avec le pharmacien, et d'établir des protocoles de dilution et d'administration standardisés. Une surveillance des constantes cardiovasculaires (rythme cardiaque et tension artérielle) sous monitoring (toutes 15 minutes) est primordiale, ainsi qu'une diminution des doses chez les patients à risque cardiovasculaire élevé (âgés, coronariens) et les enfants. Les alphastimulants sont contre-indiqués classiquement chez les personnes ayant des troubles de rythme cardiaque ou traitées par des

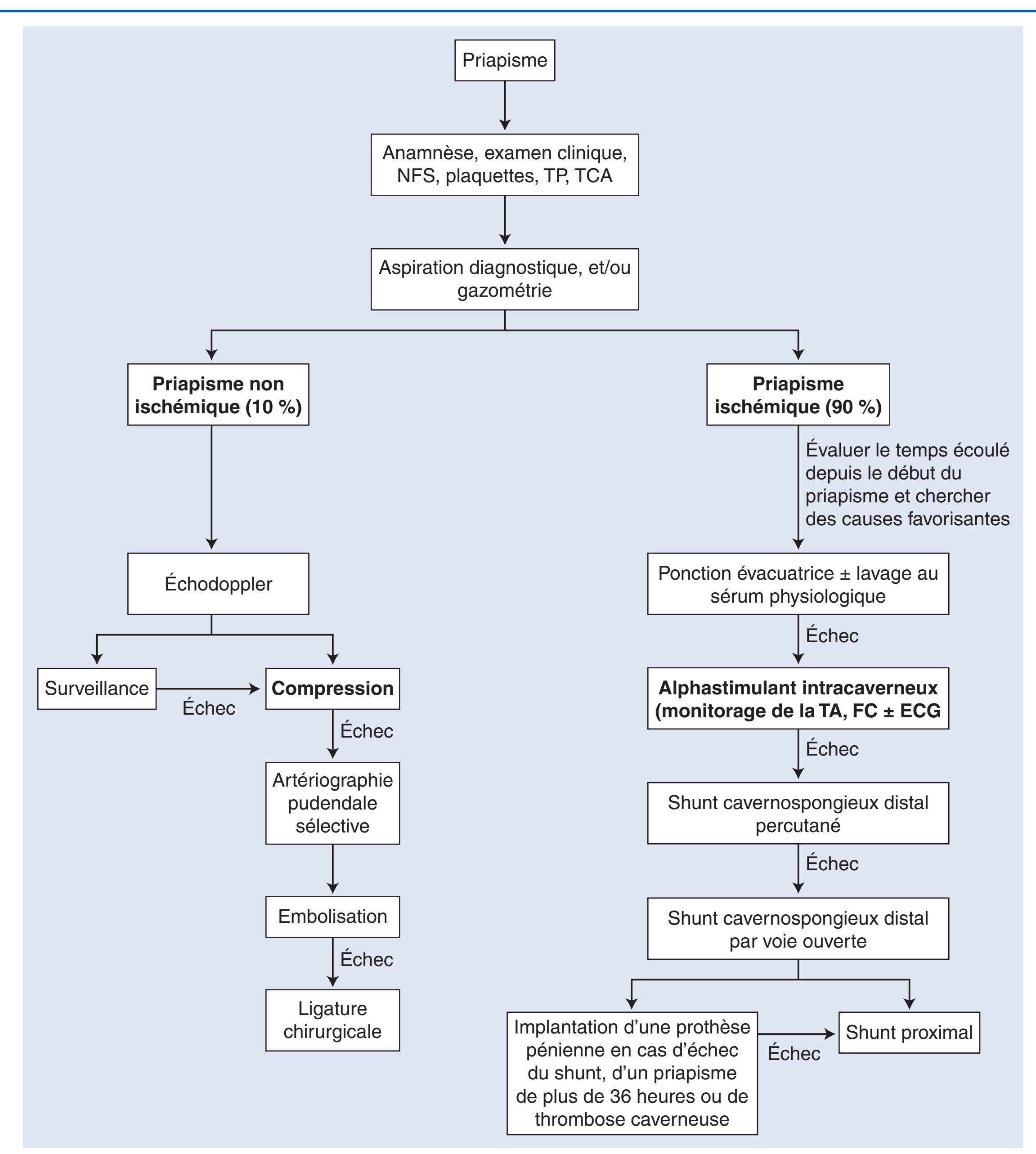


Figure 1. Arbre décisionnel. Traitement du priapisme. NFS : numération formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline plus activateur ; TA : tension artérielle ; FC : fréquence cardiaque ; ECG : électrocardiogramme.

inhibiteurs de la monoamine-oxydase. Il est à noter qu'il n'y a pas de place pour l'héparine qui peut être responsable de priapisme et que les fibrinolytiques comme la streptokinase ont été très rarement utilisés dans la perméabilisation de shunt cavernospongieux ou cavernosaphène thrombosé. En cas de nouvel échec ou de contre-indication à l'IIC d'alphastimulant, le traitement devient chirurgical. Pour les patients drépanocytaires, il faut en outre systématiquement prévoir un traitement complémentaire à visée étiologique comprenant de l'oxygène nasal, de l'étiléfrine (ampoule à 10 mg, Effortil®) per os en solution buvable (jusqu'à 20 gouttes par jour, soit 10 mg chez l'adulte, en l'absence d'effet cardiovasculaire), des antalgiques, une hyperhydratation et une alcalinisation. Il faut également prévoir rapidement des échanges transfusionnels en cas d'échec sur avis hématologique de façon à diminuer l'hémoglobine S à moins de 30 % [20].

Traitement de deuxième ligne

Le traitement chirurgical s'impose en cas d'échec ou d'intolérance des injections répétées d'agents alphastimulants. La Consultation internationale de médecine sexuelle réunie à Paris en 2004 a recommandé que l'approche chirurgicale ne soit indiquée qu'après au moins une heure d'aspiration et d'injections répétés d'alphastimulant [21]. En 2009, la Société internationale de médecine sexuelle a considéré que la création d'une fistule cavernospongieuse, traitement de référence en deuxième ligne, devait être réservée au priapisme durant depuis 72 heures ou moins [3]. En cas de thrombose avec impossibilité d'aspirer du sang, les fistules peuvent être proposées, même si le priapisme a duré plus de 72 heures. Ainsi, Kulmala et al. ont rapporté une préservation de la fonction érectile chez 22 % des patients dont le priapisme a duré plus de sept jours [22]. Dans tous les cas, le sujet doit bénéficier d'une information adaptée sur le risque de séquelle érectile et sur le délai de récupération.

Fistules ou shunts

Le principe de ce type de traitement est de drainer un système à haute pression (corps caverneux) dans un système à basse pression (corps spongieux, gland, veine dorsale de la verge, veine saphène). Trois facteurs conditionnent le succès de la technique : l'évacuation du thrombus, le rétablissement du flux caverneux et la perméabilité du shunt. La perméabilité de la fistule doit être testée en peropératoire et suivie en postopératoire : sang rouge oxygéné sortant des corps caverneux, détumescence du pénis,

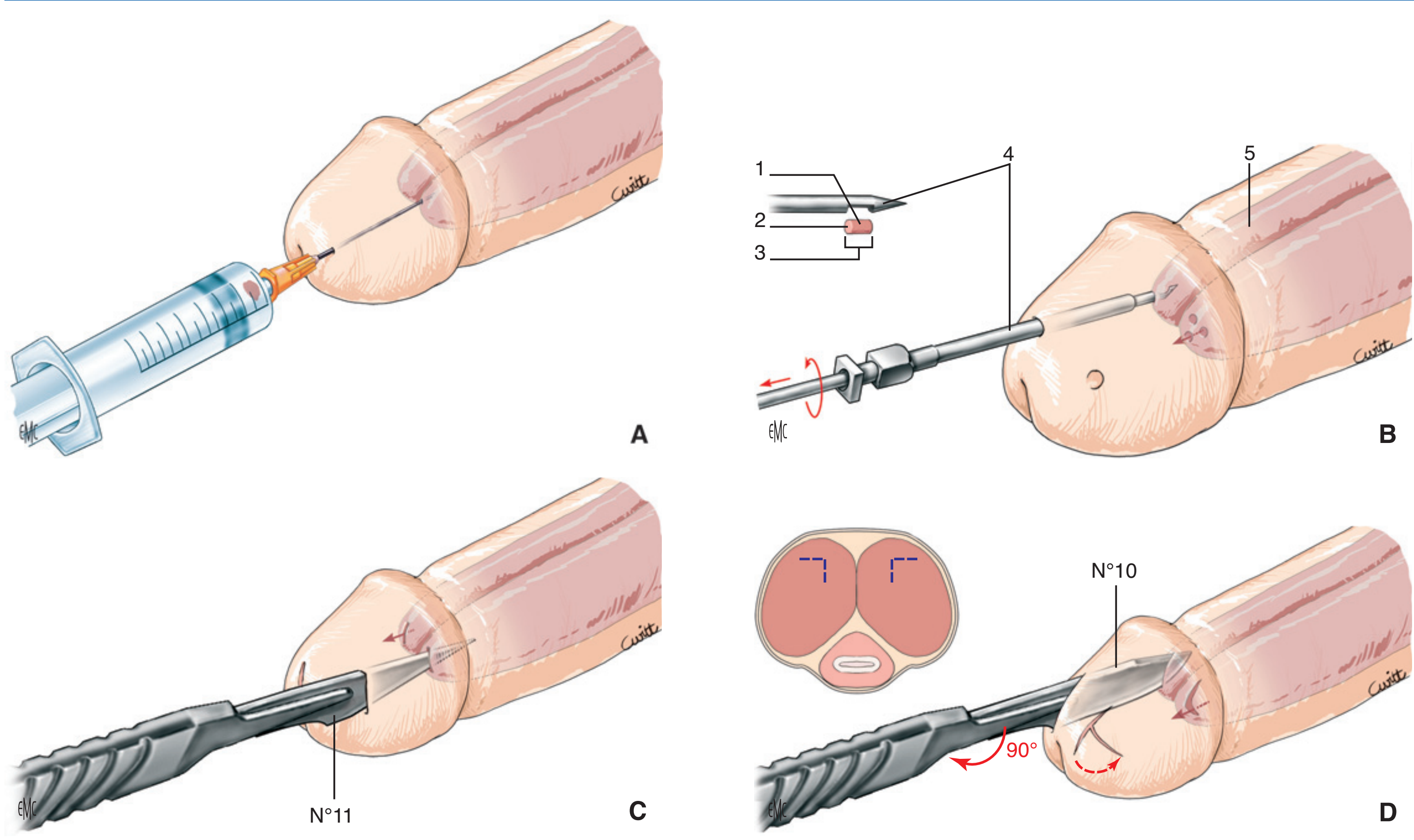


Figure 2. Fistules ou shunts distaux percutanés [23–25].
A. Ponction à l'aiguille du gland.
B. Technique de Winter.
C. Technique d'Ebbehøj.
D. Technique de Brant.

diminution des pressions intracaverneuses et présence de flux artériel à l'échographie Doppler. Les complications des fistules doivent être systématiquement recherchées en postopératoire : œdème pénien, hématome, infection, gangrène, nécrose, fistule urétrale et embolie pulmonaire. Plusieurs techniques, par voie percutanée ou ouverte, existent et le choix de la technique est laissé à l'appréciation du chirurgien. Cependant, il est conseillé de commencer avec les fistules distales et de préférence par voie percutanée. Les fistules proximales sont ainsi réservées aux échecs des techniques distales. Les fistules distales, surtout celles réalisées par voie percutanée, peuvent être effectuées aux urgences après un bloc pénien et/ou une sédation, tandis que les fistules proximales, surtout celles nécessitant la dilatation des corps caverneux par des bougies de dilatation, doivent être réalisées sous anesthésie générale au bloc opératoire. Il n'y a pas d'études comparant les taux de perméabilité de la fistule entre la voie ouverte et percutanée.

Fistules distales percutanées (Fig. 2)

La technique d'Ebbehøj (1974) consiste à réaliser une ponction du gland parallèlement à l'axe de la verge, le point d'entrée étant situé au sommet du gland à 4 mm en dehors de l'urètre [23].On injecte de la lidocaïne sans adrénaline de la superficie vers la profondeur jusqu'à atteindre les corps caverneux. À ce moment, une dépression exercée sur le piston de la seringue ramène le sang noirâtre, ce qui confirme la bonne position de l'aiguille. On introduit dans le gland dans l'axe de la verge (tout en suivant le trajet d'anesthésie locale et jusqu'aux corps caverneux) une lame de bistouri n°11. Se crée ainsi une fistule entre le corps caverneux et le corps spongieux du gland qui permet le drainage du sang du premier vers le second. Cette fistule doit être entretenue par compressions manuelles régulières ou mise en place d'un petit tuteur. Sur le même principe, la technique de Winter (1976) se sert d'une aiguille à biopsie type Tru-Cut®, introduite par le gland jusqu'à atteindre le corps caverneux, puis sont réalisées plusieurs biopsies d'albuginée à la partie distale du corps caverneux en tournant l'aiguille de 360° [24]. En 2009, Brant et al. ont décrit une fistule en T entre les corps caverneux et le gland [25]. Une lame de bistouri n°10 est insérée comme dans la technique d'Ebbehøj, est ensuite tournée sur 90° et retirée. La même incision peut être réalisée du côté opposé en cas de persistance ou de récidive du priapisme. Si la durée du priapisme est supérieure à 36 heures, les auteurs recommandent une incision immédiate bilatérale sous anesthésie générale et une dilatation par des bougies jusqu'à 20 CH.

Fistules distales par voie ouverte (Fig. 3)

La technique d'Al Ghorab (1976) apparaît comme la technique de référence la plus fiable [26]. Après anesthésie par bloc pénien, une incision transversale de 2 cm est pratiquée à la face dorsale de la verge à 0,5 cm du sillon balanopréputial. La partie distale des corps caverneux est disséquée du corps spongieux. Gland et corps caverneux sont repérés par un fil. Une pastille d'albuginée de 5 mm de diamètre est excisée à la partie distale de chaque corps caverneux. Dès l'incision de l'albuginée, le sang s'écoule, les tissus s'affaissent, d'où l'importance des fils repères. Après vidange et irrigation des corps caverneux au sérum physiologique, la fistule est laissée en place et la peau fermée par du fil résorbable. En 2009, Burnett et Perorazio ont décrit une technique similaire sous anesthésie générale : *corporal snake* [27]. Une incision de 2 cm est réalisée sur le gland et une bougie d'Hégar 7/8 est introduite, sans exciser une pastille d'albuginée, pour libérer le sang et le thrombus. L'incision balanique est fermée à la fin de l'intervention par un fil non résorbable de 4/0.

Fistules proximales par voie ouverte (Fig. 4)

La technique de Quackels (1964) réalise une anastomose proximale entre les corps caverneux et le corps spongieux [28]. Le

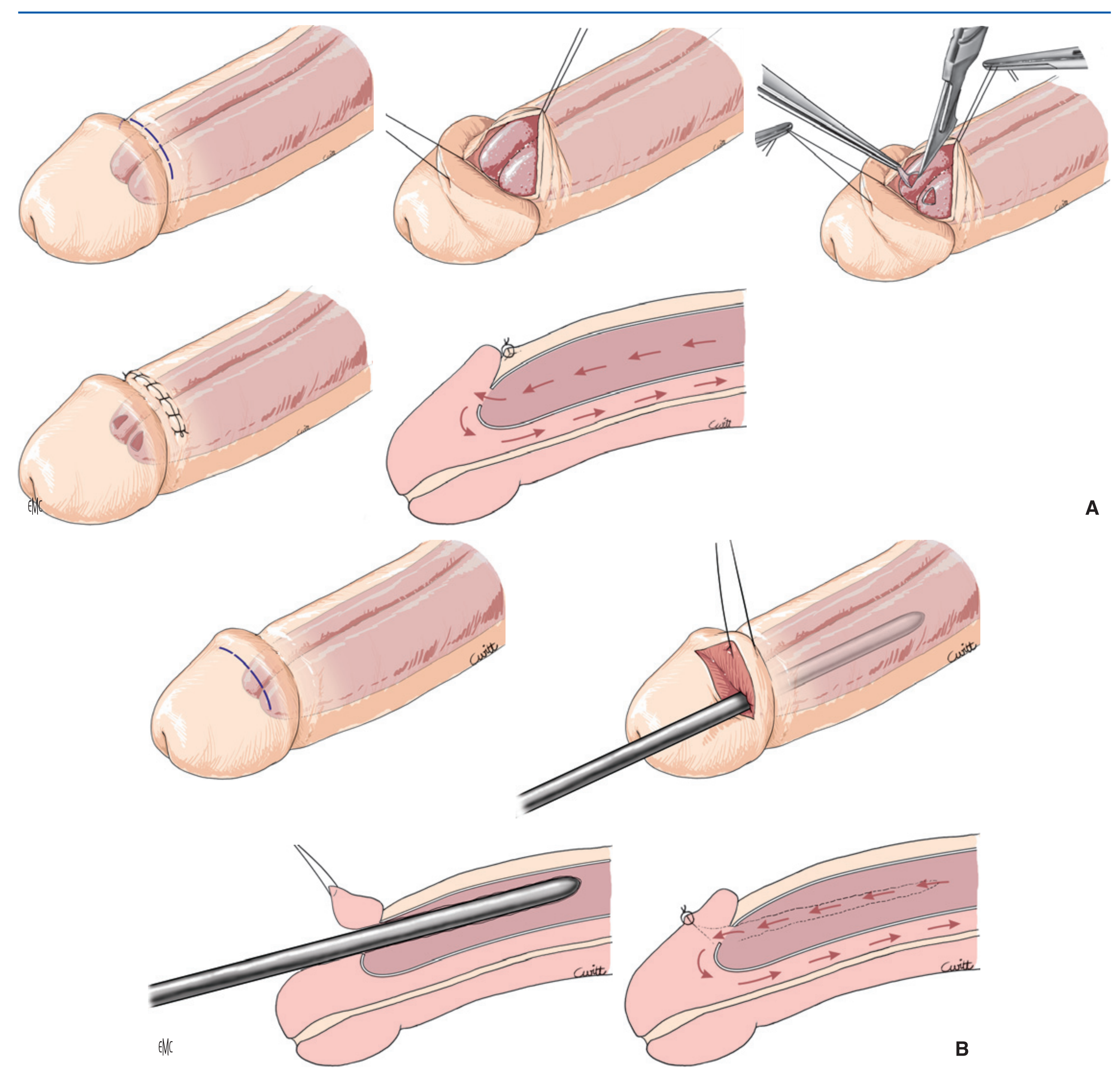


Figure 3. Fistules ou shunts distaux par voie ouverte.
A. Technique d'Al Ghorab [26].
B. Technique *corporal snake* [27].

principe est d'utiliser la portion la plus épaisse des corps spongieux en regard du bulbe pour éviter une plaie urétrale. Sous anesthésie générale, après mise en place d'une sonde urétrale type Foley pour repérer l'urètre, une incision périnéale verticale permet de découvrir les corps caverneux et spongieux sur une distance d'au moins 4 cm. Une incision de 2 cm longitudinale est faite sur la face interne de l'albuginée à la racine d'un corps caverneux, 2 cm en avant du bulbe spongieux ; l'incision est agrandie en enlevant sur l'un de ses bords une pastille d'albuginée de 1 cm. La même incision et l'ablation de la pastille sont réalisées sur le bord latéral du corps spongieux en regard. Le corps caverneux est lavé au sérum physiologique. L'anastomose entre corps spongieux et caverneux se fait comme une anastomose vasculaire par deux hémisurjets, sans tension, avec un fil non résorbable de 4/0. Si on n'obtient pas de détumescence complète, il est possible de faire une anastomose identique controlatérale en ayant soin de décaler les deux pour éviter toute tension (technique de Sacher, 1972) [29]. Les plans sous-cutané et cutané sont fermés à l'aide de fils résorbables.

Fistules ou shunts avec le système veineux périphérique (Fig. 5)

Les fistules des corps caverneux avec la veine saphène (technique de Grayhack, 1964) ou la veine dorsale profonde (technique de Barry, 1976) sont des techniques peu employées compte tenu des séquelles veineuses potentielles et de résultats aléatoires [30, 31].

Traitement de troisième ligne

En cas de durée du priapisme supérieure à 72 heures ou d'échec des fistules à traiter un épisode de priapisme, une fibrose s'installe, avec comme conséquence une dysfonction érectile sévère et un

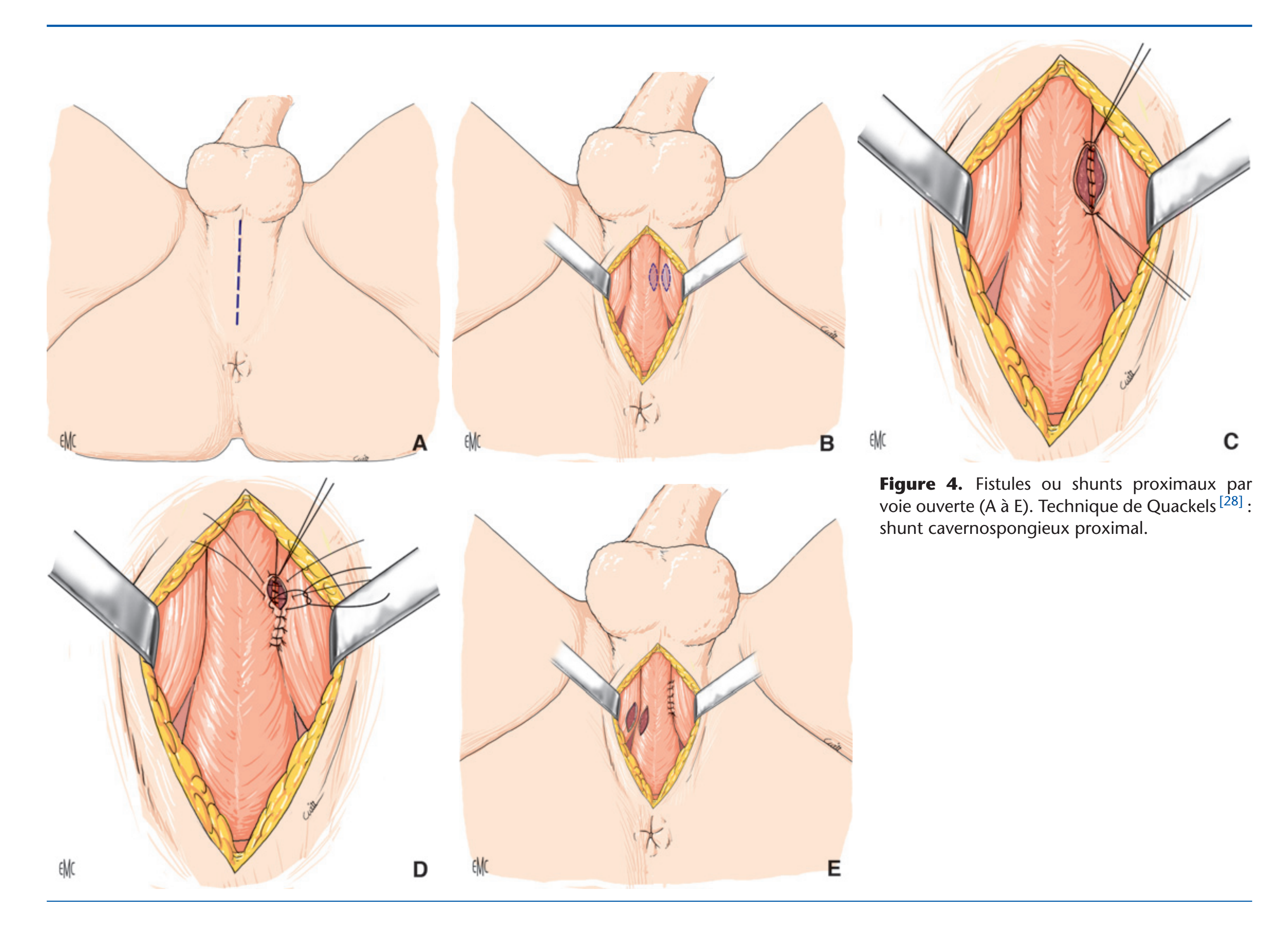


Figure 4. Fistules ou shunts proximaux par voie ouverte (A à E). Technique de Quackels [28] : shunt cavernospongieux proximal.

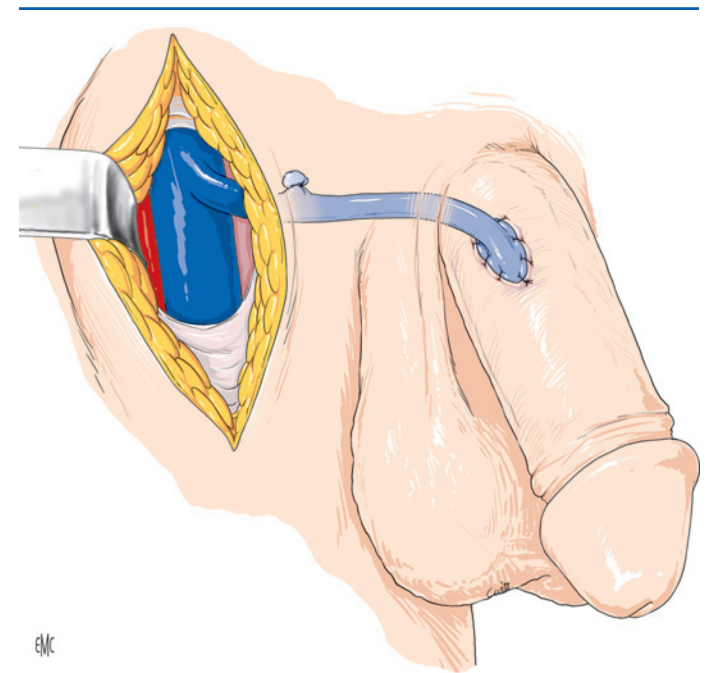


Figure 5. Fistules ou shunts avec le système veineux périphérique : technique de Grayhack [30].

raccourcissement de la verge. Dans ces cas, une implantation immédiate d'un implant pénien est recommandée : elle traite l'épisode du priapisme, la dysfonction érectile qui en résulte et prévient le raccourcissement de verge [32]. Cette attitude a été préconisée faisant suite aux difficultés techniques rencontrées lors de l'implantation tardive des prothèses péniennes dans des terrains présentant une fibrose sévère chez ces patients. Les résultats fonctionnels sont souvent décevants et le risque de complications plus élevé. Une implantation immédiate permet donc de mieux préserver la longueur du pénis et rend l'opération techniquement moins difficile par rapport à une intervention tardive. Le risque de complications, cependant, reste élevé chez ces patients, avec notamment des risques de migration, érosion, infection, fistule urétrale et de révision chirurgicale. Dans une série de 50 implants péniens implantés en phase aiguë après échec de la deuxième ligne thérapeutique, les taux d'infection et de révision étaient respectivement élevés à 6 % et 24 % [33]. Il a été rapporté en 2015 l'intérêt potentiel de l'implantation d'une prothèse malléable en phase aiguë, remplacée, en cas d'insatisfaction, au moins trois mois plus tard par une prothèse gonflable [34]. Aucun des dix patients dans cette série n'a présenté d'infection ou d'érosion.

■ Traitement du priapisme récidivant

Le traitement de l'épisode aigu est identique à celui du priapisme ischémique, mais le but principal de la prise en charge de ce type de priapisme est de prévenir les récidives et de préserver la fonction érectile. Ce but peut être atteint en incluant un traitement étiologique, pharmacologique et une éducation thérapeutique. Il faut, en dehors d'une étiologie connue, éliminer tout syndrome d'apnée du sommeil responsable d'accident de désaturation sanguine entraînant un état d'hypercoagulabilité.

Le retentissement psychosocial et sexuel doit être évalué, de préférence à l'aide d'un autoquestionnaire [17]. Le patient doit être informé des risques potentiels de priapisme ischémique, des différents traitements pharmacologiques proposés au long cours, des résultats attendus et des effets secondaires. L'éducation thérapeutique est donc indispensable, notamment en cas de morbidité chronique à risque de priapisme (drépanocytose, thrombocytémie, auto-injections de produits érectogènes). Le patient doit être motivé pour activement participer à la prise en charge. Il peut être amené à réaliser des auto-IIC d'alphastimulants de type étiléfrine. La prise orale nocturne d'étiléfrine (25 à 100 mg/j) a également prouvé son efficacité chez les patients drépanocytaires souffrant de priapismes récidivants. Une diminution de la fréquence et de la durée des épisodes récidivants a été notée chez 72 % des patients [32]. Une dose de 0,25 mg/j a été administrée avec succès chez six enfants drépanocytaires [18]. L'utilisation au long cours de la digoxine (0,25–0,5 mg/j) se base sur une étude démontrant une diminution de la rigidité pénienne après une stimulation sexuelle et de la tumescence pénienne nocturne dans le groupe recevant la digoxine par rapport au groupe recevant un placebo [35]. Une contraction des cellules musculaires des corps caverneux et une inhibition de la relaxation induite par l'acétylcholine, in vitro, ont été suggérées comme mécanisme d'action de la digoxine. La terbutaline, un bêta-agoniste, administrée par voie orale a été significativement plus efficace que le placebo chez des patients ayant un priapisme induit par des IIC de drogues (42 % versus 15 %, respectivement) [36]. En diminuant la transmission synaptique par inhibition des canaux de calcium voltage-dépendant, la gabapentine (400 mg quatre à six fois par jour) a été proposée pour traiter les épisodes récidivants de priapisme, suivie par une dose de maintenance de 300 mg/j pour éviter les récidives [37]. La stimulation des récepteurs GABA type B chez les rats et les patients neurologiques (injection intrathécale de baclofène) diminue la fonction érectile. Elle est utilisée pour prévenir les érections réflexogènes ou prolongées chez les patients neurologiques. La voie orale (40 à 75 mg/j de baclofène) est moins efficace. Les agonistes ou antagonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine, les antiandrogènes non stéroïdiens à faible dose, les estrogènes, le kétoconazole ou les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase peuvent être discutés chez l'adulte, mais uniquement dans des formes chroniques rebelles aux mesures préventives compte tenu des effets délétères potentiels au long cours sur la santé et sur la vie sexuelle. Des anomalies de la régulation de l'activité de la phosphodiestérase 5, conséquence d'une dysfonction endothéliale, peuvent participer à la survenue d'un priapisme [38]. La prise quotidienne d'une faible dose d'un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 à demi-vie brève, à distance de la période de réveil habituellement accompagné d'érection matinale, peut permettre en l'absence de stimulation sexuelle dans les heures suivant la prise la prévention des récidives chez les patients présentant des érections prolongées à répétition. La durée du traitement et la dose journalière doivent encore être bien définies. Récemment, une étude randomisée en double aveugle comparant la prise quotidienne de sildénafil 50 mg à un placebo chez les patients drépanocytaires souffrant de priapismes récidivants n'a pas démontré une efficacité certaine, mais une diminution majeure du nombre d'épisodes de priapisme a été observée dans le groupe sous sildénafil [39].

■ Traitement du priapisme non ischémique

Contrastant avec la prise en charge du priapisme ischémique, le traitement du priapisme non ischémique est moins urgent et nombres d'épisodes se résolvent spontanément.

Traitement médical

Le traitement débute par la ponction évacuatrice des corps caverneux qui, éventuellement associée à un Doppler pulsé des vaisseaux péniens, conduit au diagnostic, mais l'efficacité de la ponction est toujours transitoire. L'utilisation des IIC d'alphastimulants n'est pas recommandée car l'existence d'une fistule artériocaverneuse augmente le passage dans la circulation générale et donc le risque d'effets secondaires de ces agents. Les alphastimulants per os peuvent être utilisés, notamment lors des priapismes induits par intoxication médicamenteuse. Les résultats sont variables et leurs prises peuvent être prolongées pendant plusieurs semaines. Plusieurs traitements conservateurs peuvent être tentés, surtout chez les enfants, comme la compression externe associée à l'application de glace.

Embolisation

L'embolisation sélective de l'artère pudendale par du matériel résorbable est le traitement de choix, avec des taux de succès de 89 % [40]. La finesse des cathéters permet de réaliser des embolisations sussélectives des artères caverneuses sur un plateau technique performant de radiologie interventionnelle. L'intervention est réalisée sous anesthésie locale en regard du point de ponction vasculaire et débute par une opacification des artères pudendales qui montre une extravasation du produit de contraste sur le trajet d'une artère caverneuse. Ceci prouve l'existence et la localisation du traumatisme artériel. L'embolisation supsélective est alors réalisée à l'aide d'éponges de gélatine résorbables (Gelfoam®). Le contrôle angiographique en fin d'intervention montre l'occlusion de l'artère embolisée. Si la détumescence n'est pas obtenue ou en cas de récidive (7 à 27 % des cas), la procédure peut être répétée. Ces matériaux sont résorbables, avec une lyse survenant entre 48 heures et plusieurs semaines, ce qui permet le rétablissement d'un débit sanguin normal et donc la conservation de la fonction sexuelle. La résorption du matériel est objectivée au Doppler par restauration des flux artérioveineux. L'embolisation unilatérale doit être suffisante si le siège du traumatisme artériel est vu. Le geste bilatéral risque de compromettre la fonction sexuelle à long terme. Le délai moyen pour autoriser la reprise d'activité sexuelle est d'environ huit semaines. Malgré des résultats favorables, l'embolisation sélective de l'artère pudendale est techniquement difficile chez les enfants et doit être réalisée dans un département de radiologie interventionnelle vasculaire pédiatrique [41]. Les complications de tout geste endovasculaire, même dans les mains d'équipes entraînées, sont l'allergie au produit de contraste, l'infection, la thrombophlébite et l'embolie distale.

Traitement chirurgical

Proposés en cas d'échec de l'embolisation, des gestes chirurgicaux ont été décrits, comme la résection de la fistule artériocaverneuse, la ligature de l'artère honteuse interne ou de l'artère caverneuse. Les quelques cas rapportés ont donné de bons résultats sur l'obtention de la détumescence, mais la fonction érectile à long terme est fortement compromise, avec amputation d'une partie de la vascularisation afférente.

■ Conclusion

Le traitement du priapisme est une urgence urologique qui doit tenir compte du type physiopathologique présenté. Le priapisme ischémique (à bas débit) nécessite un traitement urgent adapté afin d'éviter la nécrose musculaire. La ponction-aspiration de sang caverneux confirme le diagnostic, soulage la douleur en diminuant la pression intracaverneuse et permet une réoxygénation des corps caverneux. Une injection d'un alphastimulant peut être réalisée si le priapisme persiste après dix minutes. Le priapisme non ischémique (à haut débit) classiquement non douloureux a un meilleur pronostic et peut se résoudre spontanément. La surveillance est une option à envisager avant de recourir à une embolisation sélective. Le priapisme récurrent ne se limite pas aux patients présentant une maladie hématologique, et il peut être ischémique ou non ischémique. Les antiandrogènes ont prouvé leur efficacité chez l'adulte, mais à long terme ils peuvent entraîner un hypogonadisme et des troubles de la fertilité. Des anomalies de la fonction endothéliale et de l'activité des phosphodiestérases de type 5 semblent impliquées dans la genèse de ces priapismes.

Points essentiels

- Le priapisme ischémique traduit une anomalie de la détumescence en rapport avec un mauvais drainage caverneux dans la veine profonde de la verge aboutissant à une diminution significative voire une abolition du flux artériel. C'est un véritable syndrome de loge du pénis et un traitement urgent est nécessaire pour éviter une dysfonction érectile définitive.
- Le priapisme non ischémique traduit une anomalie du flux artériel caverneux. Il apparaît le plus souvent après un traumatisme pénien ou périnéal avec atteinte d'une artère caverneuse et formation d'une fistule artériocaverneuse.
- Le priapisme ischémique est de loin le plus fréquent des priapismes, représentant plus de 95 % des épisodes.
- Le traitement débute par une ponction évacuatrice des corps caverneux associée ou non à un lavage au sérum physiologique. Cette ponction simple, même si elle est insuffisante dans deux tiers des cas, permet le plus souvent de soulager le patient et d'affirmer le bas débit (sang noirâtre visqueux du priapisme ischémique) comparé au sang rouge artériel du priapisme non ischémique à haut débit.
- Les fistules cavernospongieuses distales par voie percutanée représentent le traitement préférentiel de deuxième ligne des priapismes ischémiques et peuvent être effectuées aux urgences après un bloc pénien et/ou une sédation.
- L'embolisation sélective de l'artère pudendale ou supra-sélective des artères caverneuses est le traitement de choix du priapisme non ischémique chez l'adulte, réalisée en radiologie interventionnelle.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Références

[1] Hinman F. Priapism. *Ann Surg* 1914;**60**:689–716.
[2] Dai Y, Zhang Y, Phatarpekar P, Mi T, Zhang H, Blackburn MR, et al. Adenosine signaling, priapism and novel therapies. *J Sex Med* 2009;**6**:292–301.
[3] Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R, et al. Pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010;**7**:476–500.
[4] Kulmala RV, Lehtonen TA, Tammela TL. Priapism, its incidence and seasonal distribution in Finland. *Scand J Urol Nephrol* 1995;**29**: 93–6.
[5] Eland IA, van der Lei J, Stricker BH, Sturkenboom MJ. Incidence of priapism in the general population. *Urology* 2001;**57**: 970–2.
[6] Earle CM, Stuckey BG, Ching HL, Wisniewski ZS. The incidence and management of priapism in Western Australia: a 16-year audit. *Int J Impot Res* 2003;**15**:272–6.
[7] Roghmann F, Becker A, Sammon JD, Ouerghi M, Sun M, Sukumar S, et al. Incidence of priapism in emergency departments in the United States. *J Urol* 2013;**190**:1275–80.
[8] Broderick G. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med* 2012;**9**:88–103.
[9] Wallois A, Vian E, Loko G, Blanchet P. Evaluation of sexuality among Afro-Caribbean patients homozygous SS sickle cell disease followed in Martinique. *Prog Urol* 2012;**22**: 301–6.
[10] Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, Burnett AL. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. *J Sex Med* 2012;**9**:79–87.
[11] Merritt AL, Haiman C, Henderson SO. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *CJEM* 2006;**8**:119–22.
[12] Shaeer OK, Shaeer KZ, AbdelRahman IF, El-Haddad MS, Selim OM. Priapism as a result of chronic myeloid leukemia: case report, pathology, and review of the literature. *J Sex Med* 2015;**12**: 827–34.
[13] Coombs PG, Heck M, Guhring P, Narus J, Mulhall JP. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int* 2012;**110**:1787–91.
[14] Karakaya AE, Koklu E, Ozturk Ş. A rare entity: idiopathic priapism in a newborn and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;**23**:1–3.
[15] Hatzichristou D, Salpiggidis G, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Tzortzis V, Bekos A, et al. Management strategy for arterial priapism: therapeutic dilemmas. *J Urol* 2002;**168**:2074–7.
[16] Halls JE, Patel DV, Walkden M, Patel U. Priapism: pathophysiology and the role of the radiologist. *Br J Radiol* 2012;**85**:79–85.
[17] Burnett AL, Anele UA, Derogatis LR. Priapism impact profile questionnaire: development and initial validation. *Urology* 2015;**85**:1376–81.
[18] Roupret M, Beley S, Traxer O, Kirsch-Noir F, Jouannet P, Jardin A, et al. Prise en charge du priapisme chez les patients drépanocytaires. *Prog Urol* 2005;**15**:392–7.
[19] Ateyah A, Rahman El-Nashar A, Zohdy W, Arafa M, Saad El-Den H. Intracavernosal irrigation by cold saline as a simple method of treating iatrogenic prolonged erection. *J Sex Med* 2005;**2**: 248–53.
[20] Ballas SK, Lyon D. Safety and efficacy of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. *J Clin Apher* 2015 [Epub ahead of print].
[21] Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levine L, et al. Priapism. *J Sex Med* 2004;**1**:116–20.
[22] Kulmala RV, Tamella TL. Effects of priapism lasting 24 hours or longer caused by intracavernosal injection of vasoactive drugs. *Int J Impot Res* 1995;**7**:131–6.
[23] Ebbehøj J. A new operation for priapism. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1975;**8**:241.
[24] Winter C, McDowell G. Experience with 105 patients with priapism: update review of all aspects. *J Urol* 1988;**140**:980–3.
[25] Brant WO, Garcia MM, Bella AJ. T-shaped shunt and intracavernous tunneling for prolonged ischemic priapism. *J Urol* 2009;**181**:1699–705.
[26] Ercole C, Pontes J, Pierce J. Changing surgical concept in the treatment of priapism. *J Urol* 1981;**125**:210–1.
[27] Burnett AL, Pierorazio PM. Corporal "snake" maneuver: corporoglanular shunt surgical modification for ischemic priapism. *J Sex Med* 2009;**6**:1171–6.
[28] Quackels R. Cure of a patient suffering from priapism by cavernosal spongiosum anastomosis. *Acta Urol Belg* 1964;**32**:5–13.
[29] Sacher EC, Sayegh E, Frensilli F. Cavernospongiosum shunt in the treatment of priapism. *J Urol* 1972;**108**:97–100.
[30] Grayhack J, McCullough W, O'Connor V. Venous bypass to control priapism. *Invest Urol* 1964;**1**:509.
[31] Barry JM. Priapism: treatment with corpus cavernosum to dorsal vein of penis shunts. *J Urol* 1976;**116**:754–6.
[32] Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, et al. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol* 2014;**65**:480–9.
[33] Ralph DJ, Garaffa G, Muneer A. The immediate insertion of a penile prosthesis for acute ischaemic priapism. *Eur Urol* 2009;**56**: 1033–8.
[34] Zacharakis E, De Luca F, Raheem AA, Garaffa G, Christopher N, Muneer A, et al. Early insertion of a malleable penile prosthesis in ischaemic priapism allows later upsizing of the cylinders. *Scand J Urol* 2015;**26**:1–4.
[35] Gupta S, Salimpour P, Saenz de Tejada I. A possible mechanism for alteration of human erectile function by digoxin: inhibition of corpus cavernosum sodium/potassium adenosine triphosphatase activity. *J Urol* 1998;**159**:1529–36.
[36] Priyadarshi S. Oral terbutaline in the management of pharmacologically induced prolonged erection. *Int J Impot Res* 2004;**16**:424–6.

[37] Perimenis P, Athanasopoulos A, Papathanasopoulos P, Barbalias G. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. *Int J Impot Res* 2004;**16**:84–5.

[38] Champion H, Bivalacqua T, Takimoto E, Kass D, Burnett A. Phosphodiesterase-5A dysregulation in penile erectile tissue is a mechanism of priapism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;**102**:1661–6.

[39] Burnett AL, Anele UA, Trueheart IN, Strouse JJ, Casella JF. Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. *Am J Med* 2014;**127**:664–8.

[40] Boyer L, Ravel A, Guy L, Bellini R, Garcier JM, Chabrot P. Embolisation des artères honteuses internes pour priapisme à haut débit. In: Chabrot P, Boyer L, editors. *Embolisation. Collection de la Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire*. Paris: Springer-Verlag; 2012. p. 277–83.

[41] Cantasdemir M, Gulsen F, Solak S, Numan F. Posttraumatic high-flow priapism in children treated with autologous blood clot embolization: long-term results and review of the literature. *Pediatr Radiol* 2011;**41**:627–32.

F. Aoun.
Service d'urologie, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles, Belgique.

T. Roumeguère (thierry.roumeguere@erasme.ulb.ac.be).
Service d'urologie, Cliniques universitaires de Bruxelles, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles, route de Lennik 808, 1070 Bruxelles, Belgique.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Aoun F, Roumeguère T. Traitement médical et chirurgical du priapisme spontané et iatrogène. EMC - Urologie 2016;9(2):1-11 [Article 18-380-A-10].



18-400-A-10

Urètre normal et pathologique de la femme

M. Audouin, P. Sèbe

L'urètre est facilement accessible à l'examen clinique, mais ses affections sont rares et donc souvent méconnues. Son anatomie est celle d'un conduit musculo-membraneux, dans lequel viennent s'aboucher des glandes para-urétrales. Son embryologie est liée à celle de l'ensemble de l'appareil urogénital. L'IRM pelvienne, la fibroscopie urétrovésicale et l'urétrocystographie sont les examens complémentaires permettant d'explorer la morphologie urétrale. Les malformations s'intègrent le plus souvent dans un contexte polymalformatif. Le traitement du diverticule urétral est chirurgical. Les maladies infectieuses sont rarement isolées au niveau de l'urètre. Elles peuvent, en revanche, toucher spécifiquement les glandes para-urétrales. Les traumatismes de l'urètre sont essentiellement iatrogènes et obstétricaux.

Mots-clés : Urètre féminin ; Traumatisme de l'urètre ; Diverticule urétral ; Sténose urétrale ; Tumeur de l'urètre ; Glandes de Skène ; Incontinence urinaire ; Urétrocystographie ; Fibroscopie urétrovésicale ; IRM pelvienne

Plan

Introduction

En comparaison à son homonyme masculin, l'urètre féminin est longtemps resté peu connu, probablement en raison de la brièveté de son trajet et de la rareté de ses affections. Il est pourtant le siège d'atteintes variées pouvant survenir à tous les âges de la vie, la plupart d'entre elles entraînant peu de complications urologiques. La compréhension des affections urétrales féminines a bénéficié des progrès de l'imagerie pelvienne et périnéale, et particulièrement, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), permettant notamment de mieux définir sa morphologie et ses rapports, et par conséquent de différencier les affections urétrales des maladies gynécologiques.

Cet article s'intéresse à la morphologie normale et anormale de l'urètre féminin à travers son anatomie, et sa pathologie malformative, tumorale, infectieuse et traumatique.

Anatomie de l'urètre

Morphologie externe

L'urètre féminin, beaucoup plus court que l'urètre masculin, mesure environ 40 mm de longueur et 7 mm de diamètre. Son

Volume 7 > n° 1 > janvier 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)58450-0

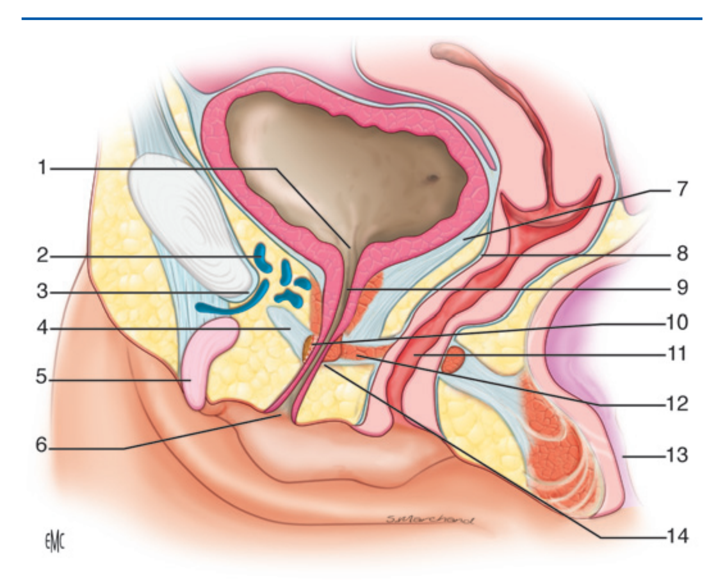


Figure 1. Coupe anatomique sagittale du pelvis. 1. Ostium (ou orifice) interne de l'urètre ; 2. espace rétropubien avec le plexus veineux rétropubien ; 3. ligament arqué du pubis ; 4. ligament transverse du périnée ; 5. clitoris ; 6. ostium (ou orifice) externe de l'urètre ; 7. fascia vésical ; 8. cloison urétrovaginale ; 9. urètre ; 10. sphincter urétral ; 11. vagin ; 12. diaphragme urogénital ; 13. canal anal ; 14. raphé.

épaisseur est comprise entre la symphyse pubienne et la paroi antérieure du vagin. Son origine est au niveau du col vésical, et définit l'ostium interne de l'urètre. Son abouchement, appelé ostium externe de l'urètre (ou méat urétral) se situe au niveau de la vulve. Sa direction est oblique en bas et en avant, le long du vagin, légèrement concave vers l'avant, formant un angle de 30° avec la verticale. La lumière de l'urètre est virtuelle lors des phases de continence (Fig. 1).

En situation anatomique normale, l'urètre forme avec la base vésicale un angle (ou angle urétrovésical postérieur) de 90 à 100°. Cependant, la valeur de cet angle peut être modifiée lors de situations physiologiques (grossesse, effort) ou anormales (urétrocervicocystoptose).

À l'examen clinique, l'ostium externe de l'urètre peut être inspecté, et la paroi dorsale de l'urètre peut être palpée à travers la paroi vaginale.

Morphologie interne

Épaisse de 3 à 4 mm, la paroi urétrale est constituée par :

- une muqueuse urothéliale transitionnelle, très mince dans laquelle s'abouchent les glandes para-urétrales (ou glandes de Skène) ;
- une sous-muqueuse, formée par une structure pouvant être assimilée à du tissu spongieux [1]. En effet, ce tissu contient un riche plexus veineux, constitué de nombreux sinus veineux, pouvant subir des modifications en périodes gravidique ou ménopausique, expliquant certains troubles urinaires. Lors d'une augmentation de la pression urétrale ou lors de la contraction des fibres musculaires urétrales, ces sinus veineux peuvent se vider. Ils peuvent aussi s'atrophier au moment de la ménopause. La sous-muqueuse comporte également des fibres nerveuses sensitives [2] ;
- une musculeuse, prolongeant la musculature lisse vésicale. Outre le rôle de vecteur d'urines, les fibres longitudinales internes et circulaires externes formant la musculeuse confèrent à l'urètre une fonction sphinctérienne [3].

Rapports

L'urètre présente deux ostia :

- l'ostium urétral interne, environ 25 mm en arrière de la symphyse pubienne ;
- l'ostium urétral externe, situé au milieu d'une proéminence appelée papille urétrale. Cet abouchement est localisé au niveau de la vulve, à 25 mm en arrière du gland du clitoris et à quelques millimètres de l'orifice vaginal. L'espace situé entre les petites lèvres et contenant le méat urétral se nomme le vestibule de l'urètre féminin.

L'urètre est formé de deux segments qui sont séparés par le diaphragme urogénital ou plan musculaire moyen du périnée (muscle sphincter de l'urètre et muscle transverse profond du périnée) :

- un segment pelvien, qui répond en avant à l'espace rétropubien contenant le plexus veineux prévésical, en arrière, au vagin dont il est séparé par le septum urétrovaginal, et latéralement, aux bords internes des muscles pubovaginaux et au plexus veineux vésical ;
- un segment périnéal, en relation avec le plexus veineux intermédiaire du clitoris en avant et aux glandes para-urétrales, aux bulbes vestibulaires et aux racines des corps caverneux du clitoris latéralement. En arrière, il est séparé du vagin par un septum, très dense à ce niveau [4]. Le relief urétral est visible sur la paroi ventrale du vagin.

Muscle sphincter de l'urètre

Le muscle sphincter de l'urètre est constitué de deux composantes distinctes :

- un sphincter lisse ;
- un sphincter strié.

Le sphincter lisse est formé par deux plans musculaires pariétaux :

- le plan longitudinal interne prolonge la musculature vésicale ou détrusor. Il correspond à des fibres vésico-urétrales formées par la prolongation des fibres du muscle trigonal et des fibres longitudinales internes du col ;
- le plan circulaire externe est constitué de fibres très denses en regard du sphincter strié.

Le sphincter strié de l'urètre est une structure complexe, située distalement, difficile à préciser chez les femmes [5]. Il double extérieurement le sphincter lisse et correspond à un manchon arciforme d'environ 2 cm [6]. Il est composé de fibres circulaires entourant l'urètre proximal et de fibres arciformes, en avant de l'urètre distal et se prolongeant vers les faces antérieures et latérales du vagin. En arrière de l'urètre, le sphincter est remplacé par un tissu conjonctif, le raphé.

Schématiquement, il semble organisé en deux parties : un sphincter para-urétral et un sphincter péri-urétral. Le sphincter para-urétral ou sphincter strié intrinsèque, est intramural. Il est composé de fibres striées, dépourvues de fuseaux neuromusculaires, mais également de fibres musculaires lisses. Le sphincter péri-urétral est formé par la portion médiale des muscles élévateurs de l'anus, contenant des fibres neuromusculaires [7].

Glandes para-urétrales (ou glandes de Skène)

Les glandes para-urétrales sont des glandes exocrines paires, situées au contact même de la paroi urétrale. Elles sont considérées comme des homologues de la prostate chez la femme. Leur abouchement se situe de part et d'autre de l'ostium externe de l'urètre, par deux canaux, dont l'orifice est de taille suffisante pour admettre un stylet (Fig. 2). Les glandes de Skène ont pour fonction de sécréter un liquide translucide lors de l'orgasme, améliorant probablement la lubrification vaginale percoïtale, mais leur rôle exact n'est pas encore élucidé [8].

Vascularisation

Vascularisation artérielle

Chez la femme, l'urètre pelvien est vascularisé par des artères provenant des artères vaginales et vésicales inférieures. L'urètre périnéal est, quant à lui, vascularisé par l'artère bulbo-urétrale, branche proximale de l'artère pudendale interne, naissant après l'émergence des artères périnéale superficielle et bulbaire. L'artère bulbo-urétrale traverse le diaphragme urogénital, chemine le long de l'urètre, puis se distribue à l'urètre et aux bulbes vestibulaires.

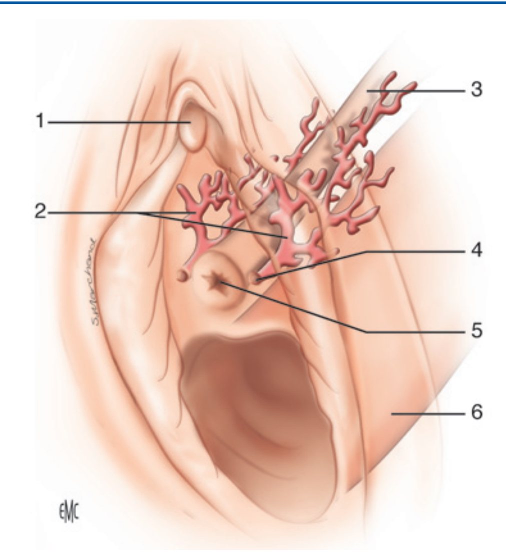


Figure 2. Glandes para-urétrales de Skène. 1. Clitoris ; 2. glande ; 3. urètre ; 4. ostium ; 5. méat urétral ; 6. vagin.

Vascularisation veineuse

Les veines provenant de l'urètre se drainent dans le plexus veineux rétropubien. Ce plexus est constitué de volumineux lacis veineux formés par les veines urétrales, les veines vésicales antérieures, les veines vaginales, les veines rétrosymphysaires et la veine dorsale du clitoris. Le drainage de ce plexus s'effectue dans les deux veines pudendales internes, devenant dans le bassin les veines ischiatiques puis se terminant dans les veines hypogastriques.

Vascularisation lymphatique

Les lymphatiques de l'urètre pelvien convergent vers les nœuds lymphatiques iliaques internes, et ceux de l'urètre périnéal vers les nœuds lymphatiques inguinaux.

Innervation

Innervation somatique

L'innervation somatique sensitive est assurée par des récepteurs situés dans la sous-muqueuse vésicale et urétrale. Les informations sont transmises à la moelle sacrale par les nerfs érecteurs et les nerfs pudendaux, ou à la moelle lombale par les nerfs hypogastriques. La voie sensitive remonte alors jusqu'au thalamus, puis à la circonvolution pariétale ascendante dans le cerveau, en suivant la voie spinothalamique [4].

L'innervation somatique motrice est relayée par le nerf pudendal provenant de la corne antérieure de la moelle entre S2 et S4, dans le noyau d'Onulf, et permet de contrôler l'activité du sphincter strié de l'urètre. Lors de la miction, l'activité volontaire relayée par ces motoneurones permet l'ouverture du sphincter strié.

Innervation végétative

La coexistence d'une musculature lisse et striée au sein de l'urètre nécessite une double innervation motrice : somatique et végétative [7]. L'innervation végétative de l'urètre est sympathique et parasympathique. Les terminaisons nerveuses sont distinguées par les neurotransmetteurs qui les composent. L'acétylcholine est le neurotransmetteur pré- et postganglionnaire du système parasympathique. Dans le système sympathique, le neurotransmetteur préganglionnaire est l'acétylcholine, mais il s'agit de la noradrénaline pour les récepteurs postganglionnaires. Chez la femme, les terminaisons de l'urètre sont majoritairement cholinergiques [9]. De ce fait, l'urètre féminin possède une innervation sympathique prédominante, dont la stimulation provoque un renforcement de l'activité sphinctérienne. Les afférences sympathiques sont distribuées par les nerfs hypogastriques naissant des chaînes sympathiques lombaires et par des fibres de la chaîne sympathique sacrée (S2 et S3 principalement).



Malformations

Les malformations de l'urètre chez la femme sont souvent diagnostiquées précocement lors de l'enfance.

Sténoses congénitales

Il s'agit d'une affection peu fréquente dont l'existence a longtemps été mise en doute.

Le calibre urétral normal est estimé de 14 à 16 Charrières (Ch) jusqu'à 4 ans, de 15 à 17 Ch entre 5 et 9 ans et de 16 à 22 Ch au-delà de 10 ans [10]. Cependant, la définition reste assez imprécise.

La sténose congénitale de l'urètre de la femme peut être considérée comme un type particulier de valves de l'urètre inframembraneux, correspondant à un type III de la classification de Young. Leur origine proviendrait de la disparition incomplète de la membrane cloacale, lors de sa fusion avec l'éperon périnéal, vers la dixième semaine du développement embryonnaire.

Le traitement consiste en une incision endoscopique de cette membrane.

Les sténoses congénitales sont à l'origine de manifestations obstructives du bas appareil, se manifestant principalement par une dysurie, beaucoup plus rarement par une rétention urinaire. La dysurie passant souvent inaperçue, le diagnostic est évoqué surtout devant des infections urinaires basses ou hautes à répétition ou encore devant une énurésie. Une vulvovaginite est associée dans 20 à 40 % des cas.

La dysurie est confirmée par la réalisation d'une débitmétrie. Un bilan urodynamique peut être réalisé pour évaluer la poussée abdominale associée, révélant souvent une obstruction plus importante qu'à la débitmétrie seule. L'urographie intraveineuse (UIV) avec clichés permictionnels montre un urètre élargi et parfois la sténose, mais permet surtout de rechercher les complications de l'obstruction sur la vessie et le haut appareil urinaire (vessie de lutte, dilatation d'amont). Les signes à l'imagerie sont superposables à ceux retrouvés dans les valves de l'urètre postérieur chez le petit garçon. Une cystographie rétrograde est recommandée afin de rechercher un reflux vésico-urétéral actif ou passif, associé dans environ 30 % des cas. Cependant, l'UIV et la cystographie rétrograde peuvent être remplacées par une cystographie sus-pubienne, plus invasive, mais permettant de coupler les deux en étudiant l'urètre pendant la miction et en recherchant la présence d'un reflux.

L'urétrocystoscopie est à la fois diagnostique et thérapeutique. Elle retrouve la zone sténosée. Le traitement dépend de la localisation de la sténose. Les simples dilatations de l'urètre sont d'efficacité insuffisante avec des récidives très fréquentes [11]. En cas de localisation distale, une méatostomie peut être effectuée. Dans les autres localisations, le traitement de référence est l'urétrotomie interne, permettant d'éviter les récidives [12].

Abouchement ectopique de l'uretère dans l'urètre

Cette anomalie représente un tiers des abouchements ectopiques de l'uretère hors de la vessie chez la femme. Elle est responsable d'une incontinence urinaire. Le diagnostic est souvent fait pendant l'enfance, lors d'un retard d'acquisition de la propreté et d'infections hautes.

Il existe deux formes distinctes en fonction des anomalies associées de l'arbre urinaire :

- abouchement ectopique d'un uretère non dédoublé, souvent associé à des lésions malformatives du haut appareil urinaire et de la vessie (absence de trigone, anomalie du sphincter lisse). La symptomatologie est souvent bruyante avec un diagnostic porté lors de la petite enfance. La fréquence est de 10 à 30 % ;
- ectopie sur un système excréteur double, plus fréquente (70–90 %). La symptomatologie est volontiers frustre, pouvant retarder le diagnostic parfois jusqu'à l'âge adulte [13].

Le symptôme principal est la présence de fuites urinaires permanentes, avec des mictions conservées. Les principales complications sont la dilatation urétérale d'amont si

l'abouchement de l'uretère se situe au niveau du sphincter urétral et les infections urinaires à répétition. L'examen clinique est pauvre, et il est difficile de mettre en évidence le méat urétéral ectopique lors de l'endoscopie.

Le bilan radiologique comprend une UIV avec clichés permictionnels et une cysto-urétrographie. Cependant, il est rare que l'uretère soit opacifié jusqu'à son abouchement urétral. Ces examens peuvent être remplacés par un uroscanner avec opacification rétrograde de la vessie et de l'urètre, qui a l'avantage de détecter d'autres malformations de l'arbre urinaire (système pyélique et urétéral double).

Le traitement dépend de l'état du rein en amont. En cas de rein fonctionnel, une réimplantation urétérovésicale est réalisée. En cas de rein détruit, une néphrectomie est effectuée, plus ou moins urétérectomie si nécessaire et s'il n'y a pas de risque de dévascularisation de l'autre uretère en présence d'un système double.

Anomalie de nombre : duplication urétrale

Il s'agit d'une affection très rare chez la femme (environ 150 cas décrits dans la littérature) qui s'intègre dans un tableau polymalformatif avec duplication complète du bas appareil urinaire, de l'appareil génital, agénésie pubienne et malformations rachidiennes [14]. En l'absence d'autres malformations associées, l'urètre dupliqué est souvent borgne et asymptomatique. Parfois, il peut être responsable d'une incontinence urinaire ou d'un retard d'acquisition de la propreté [15]. Un bilan peut être réalisé afin de s'assurer de l'absence d'autres anomalies associées. Mais il n'y a pas lieu de traiter si la patiente est asymptomatique. Dans le cas contraire, le traitement est chirurgical par exérèse de l'urètre dupliqué [16, 17].

Anomalie d'abouchement : hypospadias et épispadias féminins

Il s'agit également d'anomalies rares, l'épispade d'autant plus que l'hypospade.

Hypospadias féminin

Les différents types d'hypospades résultent d'un arrêt prématuré de la progression du septum urogénital vers la membrane cloacale.

L'hypospade féminin peut provenir de trois anomalies embryologiques :

- défect du septum urogénital ;
- ouverture du vagin dans l'urètre.

  Ces deux premières causes s'intègrent le plus souvent dans des syndromes malformatifs complexes, associant anomalies urogénitales, anorectales et hormonales.
- ouverture de l'urètre dans le vagin, principalement en arrière de l'hymen, par absence partielle ou totale de la cloison urétrovaginale.

Schématiquement, deux formes cliniques sont à considérer :

- hypospade postérieur, forme haute, responsable de davantage de complications urologiques ;
- hypospade antérieur, forme basse, plus fréquent mais dont le traitement est plus aisé.

Hypospade postérieur

L'ostium externe de l'urètre se trouve au niveau de la paroi vaginale antérieure et, parfois, la vessie elle-même communique directement avec le vagin.

Les symptômes débutent souvent dès l'enfance avec un retard à l'acquisition de la propreté. L'incontinence associée est permanente et quasiment constante. Parfois, la patiente peut présenter des pseudo-mictions correspondant à un écoulement postmictionnel d'urines accumulées dans le vagin. Beaucoup plus rarement, l'hypospade postérieur peut se révéler à l'âge adulte lors des premiers rapports sexuels, la musculature périnéale ayant fait office de sphincter.

L'examen clinique comprend un examen périnéal complet. Le principal signe est l'absence d'ostium externe de l'urètre au niveau de la vulve. L'examen au spéculum permet de localiser l'ostium au niveau de la paroi vaginale antérieure. Chez les jeunes filles vierges, l'examen au spéculum peut être remplacé directement par une urétrocystoscopie.

Le bilan complémentaire comprend une urétrocystoscopie. La cystographie peut être utile, cependant, elle est plus généralement réalisée après urétroplastie. En cas de doute diagnostique ou afin d'éliminer d'autres malformations associées, une IRM pelvienne ou un uroscanner peuvent être effectués.

Le traitement est toujours chirurgical et consiste en une urétroplastie. En fonction de la gravité de l'hypospade postérieur, deux types d'urétroplastie peuvent être réalisés :

- l'urétroplastie d'allongement, qui permet d'augmenter la longueur de l'urètre à partir de la paroi vaginale antérieure ou de la vulve, selon une technique ressemblant à celle décrite par Duplay pour les hypospades du garçon ;
- l'urétroplastie de remplacement, donnant lieu à la formation d'un nouvel urètre, à l'aide du vagin, de la vessie ou d'une grande lèvre.

Une des complications les plus fréquentes de cette forme est l'incontinence urinaire, notamment par malformation du col vésical associée, dont la présence conditionne les résultats du traitement chirurgical.

Hypospade antérieur

Dans cette configuration, le méat hypospade est responsable d'une sténose, engendrant une dysurie. Selon le degré de sténose, le mode de révélation peut être un retentissement sur le haut appareil ou des complications infectieuses, comme des cystites récidivantes. Le diagnostic se fait souvent tardivement par rapport à la forme postérieure.

L'examen du périnée retrouve un ostium externe situé en position ectopique et sténosé.

Le traitement est chirurgical, se rapprochant de celui d'une sténose. La méatostomie doit être prudente, spécialement sur un urètre court, afin d'éviter une incontinence secondaire. Certains auteurs ont proposé de réaliser une plastie d'avancement par incision transversale rétroméatique puis suture longitudinale, avec utilisation d'un lambeau tubulé de muqueuse vestibulaire si nécessaire [18].

Épispadias féminin

Il s'agit d'une anomalie très rare, secondaire à une malformation des replis génitaux. En effet, le défaut de réunion de l'extrémité antérieure des replis génitaux engendre l'absence de toit au niveau de l'urètre sur une longueur variable. L'urètre est court et épais avec un col vésical largement ouvert sur une vessie de faible capacité [19]. Dans les formes complètes, il s'y associe une agénésie du sphincter strié urétral, responsable d'une incontinence, ainsi qu'un reflux vésico-urétéral sur implantation ectopique latérale de l'uretère dans 30 à 40 % des cas. La présence d'un diastasis du pubis et de deux hémiclitoris est quasiment constante. L'épispadias peut être considéré comme une forme a minima de l'exstrophie vésicale.

Le diagnostic est majoritairement porté dès la naissance. Cependant, le tableau peut être confondu avec des anomalies du développement sexuel [20].

Trois formes cliniques sont à distinguer :

- épispade antérieur ou clitoridien : l'orifice urétral, situé trop haut, est très évasé, responsable d'un jet urinaire anormal ;
- épispade moyen : le défect intéresse une grande partie de l'urètre mais sans provoquer d'incontinence ;
- épispade postérieur : il s'agit de la forme la plus grave, entraînant une atteinte du col de la vessie et du sphincter. Il s'y associe souvent une malposition de l'uretère dont le trajet sous-muqueux est trop court engendrant un reflux vésico-urétéral.

L'examen clinique doit être minutieux. Les deux hémiclitoris encadrent une large gouttière dans laquelle s'abouche un orifice béant, communiquant parfois directement avec la vessie.

Il est indispensable dans le bilan d'évaluer la continence, le sphincter et la capacité vésicale par un bilan urodynamique afin de proposer la meilleure prise en charge possible. Une IRM ou un scanner peuvent être utiles pour rechercher des pathologies associées.

L'épispade est responsable, de par l'incontinence et les malformations des organes génitaux externes, d'un retentissement psychologique important. L'objectif du traitement chirurgical est de rétablir des mécanismes de continence efficaces ainsi qu'un aspect esthétique correct [21]. Plusieurs techniques ont été décrites. Le principe repose sur l'excision de ce qu'il reste du toit de l'urètre et la fermeture de ce dernier, dans le but de lui rendre une résistance qui permettra le développement du réservoir vésical. Une plastie du col vésical peut également être utile [22].

En cas d'épispade antérieur, il est possible de réaliser une urétroplastie d'avancement associée à une réunion des deux hémi-clitoris.

■ Masses urétrales et péri-urétrales

Diverticule urétral

Son incidence est difficile à estimer et varie de 1,4 à 6 % en fonction des populations étudiées. Il semblerait que le diverticule urétral affecte plus fréquemment les femmes d'ethnie africaine. Il peut apparaître à tout âge, mais touche plus souvent les femmes entre 30 et 70 ans [23].

On peut considérer deux types différents de diverticules [24] :

- les diverticules congénitaux, qui se développeraient aux dépens de reliquats embryonnaires (reliquats mésonéphrotiques du canal de Gartner, dilatation congénitale des glandes para-urétrales, kystes de la paroi vaginale d'origine mullérienne...) ;
- les diverticules acquis, plus fréquents et mieux compris. Ils peuvent être secondaires à des traumatismes obstétricaux, à un cathétérisme traumatique ou itératif, ou à des infections récidivantes des glandes péri-urétrales entraînant l'obstruction de ces dernières et la fistulisation dans l'urètre [25,26]. Plus rarement, le diverticule peut être secondaire à une chirurgie pour malformation anorectale à la naissance [27].

Diagnostic clinique

Les symptômes les plus communément rencontrés sont une dysurie, une pollakiurie, une dyspareunie, et un écoulement urétral. Moins fréquemment, le mode de révélation peut être une tuméfaction douloureuse, une rétention urinaire, des infections à répétitions ou une urétrorragie [28], en particulier en cas d'infection du diverticule. Les symptômes étant peu spécifiques, il est fréquent que le diagnostic soit retardé [29].

L'examen clinique retrouve une masse vaginale antérieure, sensible, sur le trajet de l'urètre. L'expression de cette masse peut extérioriser par l'ostium de l'urètre du pus ou des urines. Le diverticule peut contenir un calcul, ou être le siège d'une tumeur [30].

Plusieurs classifications ont été proposées mais aucune n'est consensuelle [31].

Examens complémentaires

Les progrès radiologiques ont permis de mieux connaître cette affection. Le bilan recommandé permet de confirmer le diagnostic et d'éliminer d'autres atteintes associées.

L'échographie est un excellent examen de confirmation diagnostique. Cependant, elle est rarement suffisante pour étudier l'urètre et le diverticule afin de réaliser un bilan lésionnel complet, même en utilisant une sonde vaginale ou rectale [24].

La cystographie mictionnelle est le meilleur examen pour visualiser les diverticules lors de la miction, ainsi que préciser leur taille, leur siège et leur nombre. Bien que rarement visualisée, une lacune à l'intérieur du diverticule doit faire suspecter la présence d'un calcul ou d'une tumeur (principalement adénocarcinome et carcinome urothélial). L'urétrographie rétrograde en pression positive avec obstruction n'est actuellement plus utilisée en raison de la difficulté de réalisation et d'interprétation des images obtenues.



Une UIV avec clichés permictionnels peut être réalisée afin d'éliminer une urétérocèle sur abouchement ectopique de l'uretère ou d'autres affections du haut appareil urinaire. De nos jours, l'urographie est largement remplacée par la réalisation d'une échographie rénale et des voies excrétrices [24].

Actuellement, l'IRM semble donner de bons résultats diagnostique et préthérapeutique. Cette technique permet, d'une part, d'évaluer le tissu péri-urétral et les rapports entre le diverticule et l'urètre, et d'autre part, d'étudier le diverticule lui-même, à l'aide de gadolinium instillé dans la vessie [32].

En cas de non-accès à l'IRM, un scanner pelvien peut être réalisé avec instillation de produit de contraste iodé intravésical (cystoscanner). L'un ou l'autre de ces examens semble indispensable au bilan des diverticules urétraux.

Une urétrocystoscopie est indispensable avant toute intervention chirurgicale. Le collet diverticulaire est rarement mis en évidence au cours de l'endoscopie. Cependant, la pression de la tuméfaction au moment de l'examen peut permettre de repérer le collet par la sortie de pus dans la lumière urétrale.

En cas d'incontinence urinaire ou de signes d'instabilité vésicale associés, un bilan urodynamique est obligatoire, afin d'éliminer une hyperactivité vésicale ou une incontinence urinaire d'effort.

Traitement

Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale du diverticule. En raison de complications non négligeables, la prise en charge des diverticules est indiquée aux seuls cas symptomatiques. La diverticulectomie se fait par voie transvaginale. Une incision en U est réalisée sur la face antérieure du vagin, après infiltration de celle-ci par de la lidocaïne. La dissection de la paroi vaginale permet l'exposition et l'exérèse complète du diverticule. Il est possible de faciliter la dissection en cathétérisant l'orifice du diverticule par une sonde urétérale. La fermeture se fait en trois plans décalés. Le premier plan correspond à la fermeture de l'urètre et se fait par un surjet extramuqueux ou par des points séparés de fil résorbable selon un axe transversal par rapport à l'urètre. Le second plan est réalisé dans un plan transversal, par fermeture du fascia situé entre l'urètre et le vagin, à l'aide d'un surjet ou de points séparés en X de fil résorbable, en fonction de la qualité des tissus. Si ce fascia est de mauvaise qualité ou en cas d'antécédent de chirurgie locale, un lambeau graisseux pédiculé provenant de la grande lèvre (lambeau de Martius) peut être interposé entre l'urètre et le vagin. Le troisième plan est la fermeture du plan vaginal par un troisième surjet de fil résorbable. Les sutures ne doivent pas se chevaucher ni être en tension, afin d'améliorer la cicatrisation et de limiter le risque de fistule ou de sténose postopératoire. Certaines études ont montré qu'il était préférable de fermer le vagin par des points séparés. En effet, si le surjet se délie, le risque de fistule est important. La vidange vésicale est assurée par une sonde vésicale, laissée en place pendant deux semaines. Une urétrocystographie avec clichés permictionnels est réalisée après deux semaines de drainage. En cas d'incontinence d'effort préopératoire associée, il est possible de réaliser dans le même temps que la diverticulectomie une cure chirurgicale par pose de bandelettes sous-urétrales. Il est alors recommandé d'y associer un lambeau de Martius afin de renforcer la réparation urétrale [31].

La marsupialisation du diverticule peut être une alternative thérapeutique en cas de diverticule distal. Elle consiste en une méatotomie large partant du méat urétral jusqu'au collet diverticulaire, puis à suturer la muqueuse urétrale à l'épithélium vaginal. Le risque principal, mais rare, de cette intervention est une incontinence urinaire d'effort [31].

Pour les diverticules distaux de petite taille, l'intervention peut se limiter à un drainage endoscopique du diverticule dans l'urètre par ouverture large du collet au résecteur.

Les principales complications sont l'incontinence urinaire d'effort, par lésion du sphincter urétral et du col vésical, la fistule urétrovaginale, la sténose et la récidive [33]. Il semble que le risque de récidive après chirurgie soit lié à la situation proximale du diverticule, à la présence de diverticules multiples ou à une chirurgie vaginale antérieure [34]. Le risque d'incontinence postopératoire est évalué à 10 % et est aggravé en cas de diverticule de taille supérieure à 3 cm [35,36].

Cas particulier : diverticule et cancer

Une tumeur maligne peut se développer au sein d'un diverticule. En effet, certaines séries retrouvent jusqu'à 9 % de tumeurs malignes au sein des diverticules urétraux. Il s'agit principalement

d'adénocarcinomes mais également de carcinomes urothéliaux ou de carcinomes épidermoïdes [28, 37]. La présence d'une urétrorragie ou d'une induration de la masse à la palpation doit faire suspecter la présence d'un calcul ou d'une tumeur intradiverticulaire. Grâce aux avancées en imagerie, le diagnostic du cancer se fait rarement a posteriori, lors de l'étude anatomopathologiste de la pièce de diverticulectomie [38].

En cas de diagnostic postopératoire, il est fortement recommandé de compléter le geste chirurgical par une exentération pelvienne antérieure puis par une curiethérapie interstitielle ou une radiothérapie pelvienne en association avec une chimiothérapie adjuvante. Si le diagnostic est porté en préopératoire, il est préférable de réaliser une radiochimiothérapie néoadjuvante avant l'exentération pelvienne antérieure ou adjuvante [28]. Cependant, en cas de tumeur de petite taille, localisée au diverticule, une diverticulectomie avec de bonnes marges de sûreté peut être suffisante mais nécessite une surveillance rapprochée [39].

Kystes périméatiques

D'origine variable, ils sont développés à partir des glandes de Skène ou de la paroi vaginale (cf. infra « Lésions de la paroi vaginale antérieure »), et parfois à partir de reliquats embryonnaires mésonéphrotiques. Il s'agit de kystes bénins de rétention [40]. Leur diagnostic se fait généralement chez le nouveau-né ou l'enfant [41]. Cliniquement, le kyste est excentré par rapport à l'urètre. À la palpation, le kyste est dissocié de la paroi vaginale. Un traitement chirurgical peut être proposé si la symptomatologie est gênante et consiste en une exérèse complète.

Caroncule urétrale



Elle représente une affection fréquente bien que son incidence soit difficile à évaluer précisément. La caroncule urétrale se manifeste comme une lésion exophytique régulière du méat, de taille variable, parfois pédiculée.

Elle est le plus souvent localisée sur la lèvre postérieure du méat [42]. Il s'agit principalement d'une atteinte de la femme ménopausée, liée à la carence œstrogénique. Souvent asymptomatique, elle peut se traduire par des signes cliniques peu spécifiques, tels qu'une obstruction avec dysurie, des douleurs ou des saignements. Histologiquement, la lésion est bénigne, inflammatoire, avec un épithélium hyperplasique, sur une sous-muqueuse œdématiée et hypervascularisée, et présentant des cellules inflammatoires et de la fibrose. La caroncule est fréquemment confondue avec un prolapsus muqueux, un polype urétral ou un abcès des glandes de Skène.

Le traitement est en premier lieu local par application d'œstrogènes et d'anti-inflammatoires. Le traitement chirurgical est indiqué en cas de forme symptomatique ou d'échec du traitement local, par excision de la caroncule [43]. Un examen anatomopathologique est indispensable afin de ne pas méconnaître une dysplasie ou un carcinome. Un traitement par laser peut également être proposé après réalisation d'une biopsie.

Polype urétral

Souvent confondu avec une caroncule urétrale, le polype urétral englobe un grand nombre de maladies.

Il peut s'agir de simples papillomes inflammatoires, situés au niveau de l'urètre ou sur l'ensemble des voies urinaires. Cependant, il faut s'assurer de l'absence de malignité par résection endoscopique et examen anatomopathologique [40].

Le polype fibroépithélial est une affection bénigne et rare chez l'adulte, spécialement chez la femme. Il s'agit d'une lésion polypoïde de l'urètre, de taille variable, pouvant engendrer des signes obstructifs, une hématurie/urétrorragie ou des douleurs, de par leur extériorisation par le méat urétral. L'urétrocystoscopie est suffisante pour le diagnostic. Le traitement se fait par résection endoscopique avec examen anatomopathologique. La seule complication est le risque de récidives [44].

Prolapsus urétral ou ectropion

Le prolapsus muqueux correspond à une éversion complète de la partie distale de l'épithélium urétral à travers le méat. Bien que rare, il est plus fréquemment rencontré dans les populations féminines d'ethnie africaine, chez les jeunes filles prépubères ou chez les femmes ménopausées, probablement en lien avec la carence œstrogénique [45]. L'étiologie n'est pas précisément connue, mais il semble qu'il existe des facteurs favorisants, similaires à ceux des prolapsus rectaux, tels que la constipation, la toux chronique ou les efforts augmentant la pression abdominale ou une insuffisance du muscle lisse péri-urétral [46].

Les symptômes faisant suspecter ce diagnostic sont, le plus souvent, le saignement, vaginal ou urétrorragie, et l'obstruction responsable d'une dysurie [47]. Chez la fillette, il faut savoir évoquer, en diagnostic différentiel, les sévices sexuels [48]. Cliniquement, le prolapsus ressemble à une masse œdématiée du méat urétral avec un aspect en rosette violacée [49]. Le cathétérisme par une petite sonde confirme le diagnostic par l'émission d'urines.

Les examens complémentaires, tels que l'urétrocystoscopie, sont utiles essentiellement pour éliminer une anomalie associée du haut appareil urinaire, une urétérocèle prolabée ou une inversion vésicale. Cependant, ils ne sont pas justifiés en première intention en cas de forme typique.

Le traitement peut être conservateur par la réalisation de bains de siège contenant des antibactériens et par application locale de crèmes à base d'œstrogènes, en association avec des crèmes antibiotiques [50]. Certaines techniques chirurgicales, telles que la ligature sur sonde, l'électrocoagulation ou la suture de réduction sans excision, ont été décrites. Cependant, le traitement donnant les meilleurs résultats reste l'excision circonférentielle du prolapsus avec suture de la jonction cutanéomuqueuse par des points séparés [49]. Dans tous les cas, une sonde urétrale est laissée en place 24 à 48 heures afin de permettre la cicatrisation. Les complications de cette technique, principalement des sténoses méatiques, sont très rares.

■ Tumeurs bénignes et cancers

Condylomes urétraux

Il s'agit de lésions liées aux papillomavirus (HPV). Les virus HPV se transmettent par voie sexuelle. Certains de ces virus peuvent être oncogènes, à l'origine de presque 95 % des cancers du col utérin notamment.

Ils sont responsables d'atteintes diverses : génitales, anales ou urologiques. Les condylomes du méat urétral peuvent être isolés ou associés à d'autres lésions génitales. Selon Sand, environ un tiers des localisations génitales de condylomes sont associées à une localisation urétrale [51].

La symptomatologie est peu spécifique associant régulièrement des signes irritatifs, tels que des brûlures mictionnelles, et des urétrorragies.

L'examen clinique doit comporter un examen gynécologique complet, comprenant un examen minutieux du col et un examen de la marge anale.

L'urétrocystoscopie, avec ou sans utilisation d'acide acétique, permet de réaliser le bilan lésionnel avec le nombre et la localisation de lésions. Il est recommandé d'effectuer un frottis cervicovaginal plus ou moins associé à une colposcopie avec biopsies du col utérin. L'examen du ou des partenaires est également indispensable en raison du risque de transmission sexuelle.

Le traitement est identique à celui des condylomes génitaux : exérèse des lésions par laser, par coagulation ou par application locale de 5-fluorouracil et traitement du partenaire.

Carcinome urothélial de la vessie

La multifocalité de la maladie urothéliale explique que le carcinome urothélial puisse toucher l'urètre. Il est rare que le carcinome urothélial soit isolé à l'urètre. En revanche, approximativement 5 % des tumeurs de la vessie sont accompagnées

d'une localisation urétrale, représentant souvent plus une extension de la tumeur vésicale qu'une véritable deuxième localisation. En général, l'atteinte de l'urètre aggrave le pronostic.

Fibromes et léiomyomes

Peu de cas ont été décrits dans la littérature. Ils sont révélés le plus souvent par des signes obstructifs tels qu'une dysurie, une infection urinaire ou une hématurie [40]. En cas de symptômes, le traitement est chirurgical et consiste en une exérèse par voie transvaginale. Une résection par voie transurétrale peut également être proposée [52].

Carcinome primitif de l'urètre

Il s'agit d'un cancer rare, représentant moins de 1 % des affections tumorales malignes de la femme. L'âge moyen de diagnostic se situe entre 50 et 70 ans en fonction des séries publiées dans la littérature [53].

Il existe deux formes en fonction du type de localisation, mais elles peuvent être difficiles à distinguer en raison de la brièveté de l'urètre féminin :

- les carcinomes urétrovulvaires, au niveau de l'urètre antérieur. L'extension initiale se fait vers les ganglions inguinaux ;
- les carcinomes de l'urètre postérieur et de la totalité de l'urètre, dont l'extension se fait principalement vers les ganglions pelviens.

Le diagnostic étant souvent tardif, le trigone, le col vésical, la vulve et le vagin sont fréquemment envahis et les métastases sont déjà présentes dans près de 50 % des cas au diagnostic.

Le pronostic de la tumeur dépendra de sa taille, de sa localisation et de son extension.

Anatomopathologie

Dans deux tiers des cas, il s'agit de carcinomes épidermoïdes, plutôt dans les localisations distales de l'urètre. Le rôle du HPV est discuté. Le tiers restant est partagé entre des adénocarcinomes se développant à partir d'un diverticule, et des carcinomes urothéliaux, au niveau de l'urètre proximal.

Diagnostic clinique

Les symptômes sont très peu spécifiques, entraînant souvent un retard au diagnostic : signes d'urétrite, de cystite récidivante, de troubles fonctionnels urinaires obstructifs ou irritatifs, et plus rarement une urétrorragie. L'apparition d'une incontinence urinaire signe l'atteinte probable du sphincter.

L'examen de l'urètre doit être minutieux. La tumeur peut être palpable sur le trajet de l'urètre ou visualisable à la vulve par extériorisation au méat (Fig. 3). Parfois, on retrouve un écoulement urétral nauséabond associé.



Figure 3. Carcinome primitif de l'urètre.

Explorations complémentaires

L'urétrocystoscopie révèle une tumeur proliférative, infiltrante ou ulcérée. Elle permet également de réaliser une résection endoscopique afin de s'assurer de l'origine maligne de la lésion.

Le scanner a une mauvaise résolution pour le pelvis rendant difficile la différenciation entre l'urètre et le vagin.

En revanche, l'IRM est performante et permet de réaliser un bilan d'extension locorégional précis : taille et localisation tumorale, extension locale, envahissement ganglionnaire inguinal ou pelvien (Fig. 4).

Une cytologie urinaire peut être réalisée.

L'urétrographie rétrograde et mictionnelle n'a plus sa place si le diagnostic est certain.

Le bilan d'extension dépend du type histologique. Pour les carcinomes épidermoïdes, il est nécessaire de réaliser une IRM abdomino-pelvienne pour préciser l'extension aux tissus péri-urétraux. En cas de carcinome urothélial, le bilan est identique à celui des tumeurs de vessie.



Figure 4. Coupe transversale de scanner pelvien montrant un cancer de l'urètre. 1. Masse péri-urétrale correspondant à un cancer ; 2. urètre.

Pronostic

Les facteurs pronostiques majeurs sont la taille de la tumeur, la localisation anatomique, le type histologique et l'extension locale et locorégionale. L'adénocarcinome est de très mauvais pronostic avec une survie spécifique à cinq ans proche de 0 % [54]. Il semblerait que les carcinomes épidermoïdes aient une évolution plus favorable que les carcinomes urothéliaux. Le taux de guérison à cinq ans est de 70 à 100 % pour les formes distales localisées. Ce taux chute à moins de 20 % pour les formes invasives et étendues. Dans différentes études récentes, les taux de survie à cinq et dix ans avoisinent 50 et 40 % respectivement [55]. En cas d'extension ganglionnaire pelvienne, le traitement est rarement curateur. Les lésions de plus de 4 cm de diamètre sont habituellement de mauvais pronostic.

La classification TNM du cancer de l'urètre est rapportée dans le Tableau 1.

Traitement

Reposant sur la chirurgie et différentes techniques de radiothérapie, il dépend de l'extension de la tumeur.

Pour les stades localisés à l'urètre distal, le traitement proposé est soit une excision circonférentielle de l'urètre et de la portion adjacente du vagin avec examen extemporané des marges, soit de la curiethérapie interstitielle ou de la radiothérapie externe [56].

Tableau 1.
Classification TNM du cancer de l'urètre féminin.

Tumeur (T)	
Tx	Tumeur non retrouvée
T0	Absence de tumeur
Ta	Tumeur papillaire ou polypoïde non invasive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur infiltrant la sous-muqueuse
T2	Tumeur infiltrant le muscle péri-urétral
T3	Tumeur infiltrant le col de la vessie ou la paroi antérieure du vagin
T4	Tumeur infiltrant un autre organe de voisinage
Extension ganglionnaire régionale (N)	
Nx	Pas de ganglion retrouvé
N0	Absence de métastase ganglionnaire locale
N1	Métastase ganglionnaire locale unique < 2 cm
N2	Métastase ganglionnaire locale unique ou multiple entre 2 et 5 cm
N3	Métastase ganglionnaire locale > 5 cm
Métastases à distance (M)	
Mx	Pas de métastase à distance retrouvée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distance

Pour les cancers envahissant l'urètre proximal ou étendus à tout l'urètre, le traitement combine une lourde chirurgie et de la radiothérapie. La chirurgie est extensive et mutilante avec une pelvectomie antérieure et une hystérectomie puis une réalisation d'une dérivation urinaire. Un curage pelvien ilio-obturateur bilatéral est systématiquement réalisé [57].

Pour les stades infiltrant les organes de voisinage (vulve, vagin, vessie, paramètre), la curiethérapie interstitielle ou la radiothérapie conformationnelle sont réalisées en néoadjuvant puis associées au même traitement chirurgical que pour l'urètre proximal, ce qui donne un bon contrôle carcinologique et une meilleure survie [58]. Il est également recommandé d'effectuer de la chimiothérapie adjuvante, dont le choix des molécules dépendra du type histologique [59].

Tumeurs rares

Mélanomes malins

De localisation exceptionnelle au niveau de l'urètre, le pronostic n'en reste pas moins sombre, ce d'autant que le diagnostic est souvent tardif. Il peut être primitif ou secondaire à une autre localisation. Le diagnostic de mélanome de l'urètre peut être évoqué devant l'émission d'urines noirâtres en début de miction.

Tumeur carcinoïde primitive

Les tumeurs carcinoïdes font partie des tumeurs rares.

Sarcomes

Leur pronostic est sombre. Ils peuvent se développer à tout âge. La présentation la plus fréquente est une lésion pédiculée, accouchée par le méat urétral, évoquant une tumeur bénigne. La prise en charge associe la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Métastases urétrales

Elles sont à distinguer des extensions par contiguïté d'un cancer avoisinant. Il s'agit essentiellement de métastases de néoplasies génitales ou coliques. Le traitement est palliatif par radiothérapie, à visée antalgique, ou par exérèse chirurgicale locale, afin de désobstruer l'urètre.

■ Lésions de la paroi vaginale antérieure

Elles peuvent être difficiles à différencier des autres étiologies de masses urétrales ou péri-urétrales. Il est nécessaire de bien les connaître et de faire la preuve de leur indépendance par rapport à l'arbre urinaire.

Kystes de la paroi vaginale

Ils sont souvent bénins et asymptomatiques. Ils peuvent se trouver dans la paroi antérieure du vagin sur toute la longueur de l'urètre. Pour les kystes se localisant à proximité de la vessie et des uretères, il est préférable de les traiter seulement en cas de symptômes. Les volumineux kystes peuvent engendrer des troubles urinaires obstructifs ou irritatifs, une dyspareunie ou des saignements [60]. Il est important d'éliminer les diagnostics différentiels, tels qu'un diverticule urétral, par la réalisation d'un bilan morphologique comprenant au moins une urétrocystoscopie, une cystographie avec clichés permictionnels et plus ou moins une IRM pelvienne. Le traitement de référence reste l'exérèse chirurgicale avec un contrôle de l'hémostase prudent afin de ne pas léser le bas appareil urinaire [40].

Kystes du canal de Gärtner

Ces kystes correspondent à un reliquat embryonnaire des conduits mésonéphrotiques [61]. Typiquement, les kystes du canal de Gärtner se situent sur la partie antérolatérale de la paroi vaginale. En cas de volume important, ils peuvent entraîner des douleurs ou une obstruction. Les kystes du canal de Gärtner peuvent communiquer avec le bas appareil urinaire ou le vagin et engendrer une incontinence urinaire. Il a également été rapporté des anomalies du haut appareil urinaire homolatéral au kyste du canal de Gärtner, telles qu'un abouchement ectopique de l'uretère dans le kyste, une agénésie rénale ou une bifidité urétérale [62].

Le bilan comprend une échographie pelvienne, souvent remplacée par une IRM. Un bilan endoscopique est nécessaire avec cystoscopie et vaginoscopie [40].

Le traitement peut se limiter à une excision simple, qui peut être associée à une marsupialisation si le kyste est volumineux.

Fibromes et léiomyomes

Moins fréquents que les fibromes et léiomyomes utérins, il s'agit de tumeurs musculaires lisses se situant plus volontiers au niveau de la face antérieure du vagin. Les symptômes sont peu spécifiques : syndrome obstructif, douleur, gêne, etc. Cliniquement, la masse palpée est souvent unique et paraît solide. Le traitement est l'exérèse chirurgicale par voie transvaginale (résection ou énucléation) [40].

■ Maladies infectieuses

Abcès des glandes de Skène

Les kystes ou les abcès des glandes de Skène touchent majoritairement les femmes de 30 à 40 ans [61]. Le motif de consultation est la présence de douleurs au niveau de la vulve, parfois associées à des signes obstructifs par compression urétrale ou à une dyspareunie [8]. Plus rarement, l'abcès des glandes de Skène peut s'exprimer par des douleurs pelviennes chroniques ou par des infections urinaires à répétition.

L'examen clinique permet de faire le diagnostic en mettant en évidence une masse douloureuse et tendue se situant latéralement et inférieurement par rapport au méat urétral.

L'orifice du canal de la glande est souvent dilaté mais n'est pas toujours visible à l'examen. En revanche, la pression de la glande provoque l'issue de pus et de sérosités à proximité de l'urètre.

Le bilan comprend une cystoscopie voire une cystographie avec clichés permictionnels afin d'éliminer les diagnostics

différentiels (diverticule urétral ou urétérocèle ectopique abouchée dans l'uretère). Actuellement, la cystographie peut être remplacée par une échographie pelvienne par voie transvaginale, ou au mieux, par une IRM pelvienne [63].

Le traitement est médicochirurgical et consiste en une exérèse complète de l'abcès après traitement médical par antibiotiques et drainage manuel de la glande [64]. Un drainage vésical est laissé en place pendant 24 à 48 heures. Malgré le traitement chirurgical, certains auteurs ont rapporté des cas de récidives. La pièce opératoire doit être envoyée en anatomopathologie afin de ne pas méconnaître un processus tumoral.

Les germes les plus fréquemment retrouvés sont ceux responsables des infections urinaires, tels que *Escherichia coli*, des streptocoques et des staphylocoques.

Urétrites

Il s'agit d'une affection beaucoup plus rare que l'urétrite de l'homme. L'infection isolée de l'urètre est rare et s'intègre plutôt au sein d'une infection sexuellement transmissible urogynécologique.

Les signes cliniques, peu spécifiques, sont représentés par une triade : brûlures mictionnelles, écoulement urétral et douleurs vulvaires avec dyspareunie. L'examen clinique est urologique, gynécologique (vagin) et digestif (rectum).

Le bilan comprend un examen cytobactériologique des urines (ECBU), un prélèvement urétral et un prélèvement vaginal, à la recherche de *Chlamydiae*, gonocoques, *Trichomonas*, *Gardnerella*, *Candida* ou d'un herpès virus. L'ECBU est normalement stérile.

Le traitement antibiotique dépend des résultats bactériologiques.

Le dépistage et le traitement du ou des partenaires sont nécessaires.

Syndrome douloureux urétral

Définition

Ce syndrome a été évoqué la première fois en 1965 par Gallagher et al. en tant que syndrome urétral [65]. Il s'agit pourtant d'une entité encore mal connue. En 2002, l'International Continence Society (ICS) a suggéré une nouvelle définition : le syndrome douloureux urétral correspond à « une douleur urétrale récurrente survenant habituellement lors de la miction, accompagnée d'une pollakiurie diurne et nocturne, en l'absence d'une infection prouvée ou d'une pathologie évidente » [66]. L'incidence exacte de ce syndrome est difficilement évaluable. Cependant, il semble toucher plus fréquemment les femmes caucasiennes en âge de procréer ou vers la cinquième décennie [67].

Étiologie

Actuellement, plusieurs hypothèses étiologiques sont encore débattues. Le syndrome urétral pourrait correspondre à une forme débutante de syndrome douloureux vésical ou de cystite interstitielle, par dysfonctionnement de l'urothélium entraînant une altération de la perméabilité de ce dernier. Le syndrome urétral pourrait également être lié à des douleurs d'origine sympathique, secondaires à un événement déclencheur comme une infection, mais s'autonomisant dans un second temps [68]. D'autres hypothèses ont été proposées : une carence œstrogénique lors de la ménopause, une infection des glandes péri-urétrales, des spasmes musculaires du plancher pelvien et du sphincter, une auto-immunité ou une allergie, des traumatismes sexuels, une fibrose des tissus environnants, ou encore une composante psychogène [67, 69].

Clinique

La symptomatologie associe des douleurs urétrales et vaginales, survenant usuellement lors de la miction, pouvant irradier en inguinal et en sacré, et des troubles mictionnels irritatifs (pollakiurie diurne et/ou nocturne, urgenturie, incontinence). Des spasmes ou des contractions musculaires involontaires du plancher pelvien peuvent s'additionner aux douleurs [69]. Une anxiété ou une dépression peuvent être retrouvées, responsables du syndrome ou secondaires au caractère chronique, et rémanent des symptômes.

L'examen clinique est le plus souvent pauvre. La palpation urétrale peut susciter une sensibilité voire une douleur. Il est nécessaire de réaliser un calendrier mictionnel.

Bilan complémentaire

Le syndrome douloureux urétral est un diagnostic d'élimination. Il convient donc de s'assurer de l'absence d'atteintes organiques sous-jacentes [69].

Afin d'exclure une maladie infectieuse, un ECBU et des prélèvements urétraux et vaginaux doivent être réalisés.

Le reste du bilan comprend une débitmétrie avec mesure du résidu postmictionnel, une échographie pelvienne, une cytologie urinaire, ainsi qu'une fibroscopie urétrovésicale.

Traitement

Le syndrome douloureux urétral est difficile à traiter en raison du fait que sa physiopathologie n'est pas complètement élucidée. La prise en charge peut s'apparenter à celle de la cystite interstitielle, mais aucune thérapeutique n'a réellement fait preuve de son efficacité. Le traitement médicamenteux peut comprendre des antalgiques usuels ou opioïdes, de manière transitoire, des antibiotiques, des antihistaminiques, des antidépresseurs, des antiépileptiques ou encore des instillations locales d'anesthésiques locaux. En cas d'échec, de la kinésithérapie, une sexothérapie, des infiltrations du système nerveux sympathique ou de la neurostimulation peuvent être proposées. Dans tous les cas, le traitement doit s'accompagner d'une bonne hygiène de vie [70].

■ Traumatismes/iatrogènes

Traumatismes urétraux

Ils sont nettement moins fréquents que les traumatismes de l'urètre chez l'homme, de par la situation anatomique, la mobilité et la longueur de l'urètre féminin. L'incidence est difficile à estimer puisque l'on estime qu'au moins 50 % des traumatismes de l'urètre féminin passent inaperçus. Cependant, depuis quelques décennies, l'amélioration de la prise en charge des polytraumatisés et les progrès des techniques d'imagerie ont permis de mieux comprendre et mieux diagnostiquer ces traumatismes de l'urètre. Certains auteurs relatent jusqu'à 6 % de lésions urétrales au cours de traumatismes pelviens [71].

Mécanismes

Plusieurs mécanismes peuvent être en cause en fonction du type de traumatisme [72] :

- rupture partielle ou totale de l'urètre, par déplacement pubien homolatéral et traction sur les structures péri-urétrales. La rupture se voit essentiellement après traumatismes de la hanche ou du fémur ;
- désinsertion vésico-urétrale, secondaire à un diastasis de la symphyse pubienne rompant les ligaments pubo-urétraux et désinsérant le diaphragme urogénital ;
- lacération de l'urètre par une esquille osseuse ;
- désinsertion vulvaire de l'urètre.

Cependant, la principale étiologie des traumatismes urétraux reste les complications de la chirurgie pelvienne ou les complications obstétricales. Il s'agit principalement de plaies peropératoires ou d'érosions postopératoires, nécessitant rarement une chirurgie réparatrice [73].

Diagnostic clinique

Le contexte permet d'évoquer initialement le diagnostic : notion de traumatisme pelvipérinéal, chirurgie pelvienne récente ou accouchement par voie basse récent. Les principaux symptômes sont identiques aux traumatismes urétraux chez l'homme : urétrorragie, rétention vésicale ou au contraire fuites urinaires et hématome périnéal [74]. D'autres signes tels que la présence d'un

saignement vaginal ou un œdème de la vulve peuvent faire évoquer un traumatisme urétral. Il est indispensable de réaliser un examen de la paroi vaginale antérieure en cas de traumatisme périnéal.

Bilan

Le premier examen à réaliser est un scanner abdomino-pelvien avec temps tardif afin de réaliser un bilan des lésions urologiques, digestives ou orthopédiques en présence d'un polytraumatisme.

L'urétrocystoscopie permet à la fois de confirmer le diagnostic et de réaliser le premier temps du traitement. Une vaginoscopie peut également être réalisée.

L'UIV autrefois utile, est remplacée actuellement par des clichés de temps tardifs au scanner. L'IRM apporte de nombreux renseignements sur l'urètre et les structures adjacentes, mais n'est pas encore réalisée en routine pour cette indication.

Traitement

Dans le cadre d'un traumatisme pelvipérinéal, il est nécessaire, en premier lieu, de drainer les urines par la pose d'un cathéter sus-pubien et de prendre en charge les complications vitales. Le sondage urétral n'est pas indiqué, excepté s'il est réalisé au bloc opératoire sous contrôle endoscopique. En cas de rupture partielle, il est possible de réaligner l'urètre en un temps avec mise en place d'une sonde urétrale sous endoscopie. En cas de rupture complète, il est préférable de ne pas réaliser d'urétrocystoscopie et d'attendre que la phase aiguë passe. À distance, le bilan lésionnel sera refait afin d'orienter la chirurgie. Plusieurs techniques d'urétroplasties ont été décrites : greffe de muqueuse buccale, lambeau de Martius, lambeau vaginal [75].

En cas de plaies urétrales iatrogènes lors d'intervention de chirurgie pelvienne, la prise en charge consiste à refermer l'urètre par des points séparés de fil résorbable, puis si besoin de protéger la suture par un lambeau de Martius et de laisser une sonde urétrale pendant au moins sept jours.

Lorsqu'il s'agit d'une érosion, liée à la présence d'un matériel de soutien par exemple, il est nécessaire de procéder à l'ablation du matériel et de suturer l'urètre, en laissant en place une sonde urétrale au minimum sept jours [71].

Complications

Elles sont plus ou moins précoces en fonction de la gravité du traumatisme et de la qualité de la prise en charge initiale :

- sténose urétrale, plus ou moins serrée, en cas de mauvaise cicatrisation ;
- fistule urétrovaginale ;
- incontinence urinaire secondaire en cas d'atteinte du sphincter associée ;
- diverticule urétral se développant à partir de la brèche urétrale.

Sténoses urétrales acquises

Cette pathologie est extrêmement fréquente, touchant entre 4 et 18 % des femmes consultant pour syndrome obstructif [76]. Elles se situent majoritairement au niveau méatique ou rétroméatique.

Étiologies

Elles sont essentiellement iatrogènes, secondaires à :

- des sondages traumatisants ou de durée prolongée ;
- des résections ou électrocoagulations urétrales profondes effectuées pour d'autres affections urétrales ;
- de la radiothérapie pelvienne ou de la curiethérapie, responsables de sténoses étendues et serrées.

Moins fréquemment, elles peuvent être liées à une pathologie infectieuse ou à la carence œstrogénique survenant lors de la ménopause, par modifications des tissus.

Diagnostic clinique

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont l'obstruction avec une dysurie ou des infections urinaires basses récidivantes. Cependant, il n'est pas possible de parler d'une sténose uniquement en cas d'échec de cathétérisme urétral par une sonde 16 Ch. Il arrive qu'une incontinence urinaire soit associée, en rapport avec une probable béance du col vésical en amont.

L'examen clinique doit comporter un examen gynécologique complet afin d'éliminer d'autres étiologies présentant les mêmes symptômes, tels qu'un prolapsus urogénital.

Examens complémentaires

La réalisation d'une débitmétrie et d'un bilan urodynamique est nécessaire, permettant d'évaluer le degré d'obstruction et parfois l'étiologie [77].

L'urétrocystographie, parfois associée à une urétrocystographie, permet de confirmer le diagnostic.

Traitement

Il est indiqué en cas d'infections récidivantes ou de retentissement sur le reste de l'appareil urinaire. La technique permettant les meilleurs résultats à long terme est la méatotomie ou l'urétrotomie interne par cystoscopie. La dilatation urétrale simple est une solution tentante mais est pourvoyeuse de récidives plus ou moins précoces [78]. En cas d'échec de la méatotomie ou de l'urétrotomie interne, une urétroplastie peut être proposée. Plusieurs techniques ont été décrites, mais il semble que l'abord postérieur de l'urètre ait de meilleurs résultats en termes de continence [78].

Fistules urétrovaginales

Elles sont peu fréquentes en France.

Les principales étiologies sont les suivantes :

- obstétricales : elles se rencontrent essentiellement dans les pays africains et sont des complications liées aux mutilations génitales réalisées chez les femmes (excision et infibulation). Rares dans nos pays, les fistules sont alors complexes ;
- chirurgicales : après chirurgie d'incontinence urinaire, de masses urétrales, d'hystérectomie ou de prolapsus urogénitaux par voie vaginale [79] ;
- postradiques.

La principale plainte des patientes est la fuite d'urines ou des pertes séro-sanglantes, plus ou moins permanentes et plus ou moins invalidantes, parfois associées à des douleurs pelviennes. L'examen clinique est peu contributif, la fistule étant rarement visualisable, même avec injection de bleu de méthylène dans l'urètre.

L'IRM pelvienne peut aider au diagnostic et surtout évalue la qualité des tissus péri-urétraux. L'urétrocystoscopie est indispensable bien que souvent non contributive, à moins de la réaliser sous anesthésie générale.

Le traitement est toujours chirurgical. Le premier temps correspond au bilan lésionnel précis avec examen vaginal minutieux sous anesthésie générale associé à une urétrocystoscopie [80]. Un test au bleu ou une cystographie permettent parfois de mettre en évidence la fistule. L'objectif est de refermer la brèche urétrale puis, si besoin, de consolider la suture par réalisation d'un lambeau vaginal prélevé au niveau de la paroi antérieure ou d'un lambeau de Martius, rabattu et suturé. La fermeture se fait en trois plans selon les mêmes principes que pour la chirurgie du diverticule urétral. En présence de matériel, tel qu'une bandelette sous-urétrale, il est nécessaire de l'ôter. Une sonde urétrale est laissée en place au moins sept jours après l'intervention [81].

■ Conclusion

Les pathologies de l'urètre de la femme ont longtemps été peu étudiées, d'une part, en raison de leur faible fréquence et, d'autre part, de par la difficulté de réaliser un bilan lésionnel précis. Depuis quelques décennies, le développement de nouvelles techniques d'imagerie, telles que l'IRM ou le scanner, et l'amélioration des performances d'anciennes techniques comme l'échographie,

ont permis de mieux comprendre ces pathologies et de porter des diagnostics précis. Les méthodes thérapeutiques sont souvent simples mais la complication majeure reste la récidive fréquente de l'affection.

Références

[1] Yucel S, Baskin LS. An anatomical description of the male and female urethral sphincter complex. *J Urol* 2004;**171**:1890–7.
[2] Cabrol C. *Anatomie. Tome 2 : Viscères*. Paris: Flammarion; 1999.
[3] Kamina P. *Anatomie clinique. Tome 4 : Organes urinaires et génitaux pelvis*. Paris: Maloine; 2008.
[4] Chevallier JM. *Anatomie. Tome 1 : Tronc*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005.
[5] Haderer JM, Pannu HK, Genadry R, Hutchins GM. Controversies in female urethral anatomy and their significance for understanding urinary incontinence: observations and literature review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002;**13**:236–52.
[6] Sèbe P, Fritsch H, Oswald J, Schwentner C, Lunacek A, Bartsch G, et al. Fetal development of the female external urinary sphincter complex: an anatomical and histological study. *J Urol* 2005;**173**:1738–42.
[7] Parratte B, Bonniaud V, Tatu L, Lepage D, Vuillier F. Bases anatomo-fonctionnelles du bas appareil urinaire. *Prog Urol* 2007;**17**:331–5.
[8] Dwyer PL. Skene's gland revisited: function, dysfunction and the G spot. *Int Urogynecol J* 2012;**23**:135–7.
[9] Gosling JA, Dixon JS, Lendon RG. The autonomic innervation of the human male and female bladder neck and proximal urethra. *J Urol* 1977;**118**:302–5.
[10] Immergut M, Culp D, Flocks RH. The urethral caliber in normal female children. *J Urol* 1967;**97**:693–5.
[11] Kapland GW, Sammons TA, King LR. A blind comparison of dilatation, urethrotomy and medication alone in the treatment of urinary tract infection in girls. *J Urol* 1973;**109**:917–9.
[12] Tombal B, Abi Aad A, Opsomer R, van Cangh P, Clapuyt P, Lorge F, et al. Sténose uréthrale de l'enfant : à propos de trente-trois cas pédiatriques. *Acta Urol Belg* 1994;**62**:55–61.
[13] Hamida K, Laure S, Augusti M, Hélénon O, Grünfeld JP, Dufour B, et al. Abouchement ectopique de l'uretère dans l'urètre chez la femme adulte. *J Radiol* 1992;**73**:471–80.
[14] Philippe-Chomette P, Zeidan S, Belarbi N, Van Der Meer G, Oury JF, El-Ghoneimi A. Female covered urethral duplication with urogénital sinus. *Urology* 2012;**79**:e3–5.
[15] Occhino JA, Croak AJ, Gebhart JB. A 31-year-old woman with urethral duplication, stress urinary incontinence, uterovaginal prolapse, and rectal prolapse. *Int Urogynecol J* 2010;**21**:507–8.
[16] Cost NG, Lucas SM, Baker LA, Wilcox DT. Two girls with urethral duplication. *Urology* 2008;**72**:800–2.
[17] Ismail A, Al Rayes T, Alsalihi M, Abbas T. Female double urethra: a case report. *J Pediatr Surg* 2012;**47**:e29–31.
[18] Van Bogaert LJ. Surgical repair of hypospadias in women with symptoms of urethral syndrome. *J Urol* 1992;**147**:1263–4.
[19] Grady RW, Mitchell ME. Management of epispadias. *Urol Clin North Am* 2002;**29**:349–60.
[20] Allen L, Rodjani A, Kelly J, Inoue M, Hutson JM. Female epispadias: are we missing the diagnosis? *BJU Int* 2004;**94**:613–5.
[21] Gearhart JP, Canning DA, Peppas DS, Jeffs RD. Complete genitourinary reconstruction in female epispadias. *J Urol* 1993;**149**:1110–3.
[22] Cheikhelard A, Aigrain Y, Lottmann H, Lortat-Jacob S. Female epispadias management: perineal urethrocervicoplasty versus classical Young-Dees procedure. *J Urol* 2009;**182**(Suppl. 4):1807–11.
[23] Leach GE, Bavendam TG. Female urethral diverticula. *Urology* 1987;**30**:407–15.
[24] Foley CL, Greenwell TJ, Gardiner RA. Urethral diverticula in females. *BJU Int* 2011;**108**(Suppl. 2):20–3.
[25] Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World J Urol* 2012;**30**:77–83.
[26] Tsivian M, Tsivian A, Shreiber L, Sidi AA, Koren R. Female urethral diverticulum: a pathological insight. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;**20**:957–60.
[27] Podberesky DJ, Weaver NC, Anton CG, Lawal T, Hamrick MC, Alam S, et al. MRI of acquired posterior urethral diverticulum following surgery for anorectal malformations. *Pediatr Radiol* 2011;**41**:1139–45.
[28] Thomas AA, Rackley RR, Lee U, Goldman HB, Vasavada SP, Hansel DE. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. *J Urol* 2008;**180**:2463–7.
[29] Romanzi LJ, Groutz A, Blaivas JG. Urethral diverticulum in women: diverse presentations resulting in diagnostic delay and mismanagement. *J Urol* 2000;**164**:428–33.
[30] Aspera AM, Rackley RR, Vasavada SP. Contemporary evaluation and management of the female urethral diverticulum. *Urol Clin North Am* 2002;**29**:617–24.
[31] Rovner ES. Urethral diverticula: a review and an update. *Neurourol Urodyn* 2007;**26**:972–7.
[32] Foster RT, Amundsen CL, Webster GD. The utility of magnetic resonance imaging for diagnosis and surgical planning before transvaginal periurethral diverticulectomy in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;**18**:315–9.
[33] Ockrim JL, Allen DJ, Shah J, Greenwell TJ. A tertiary experience of urethral diverticulectomy: diagnosis, imaging and surgical outcomes. *BJU Int* 2009;**103**:1550–4.
[34] Ingber MS, Firoozi F, Vasavada SP, Ching CB, Goldman HB, Moore CK, et al. Surgically corrected urethral diverticula: long-term voiding dysfunction and reoperation rates. *Urology* 2011;**77**:65–9.
[35] Lee UJ, Goldman H, Moore C, Daneshgari F, Rackley RR, Vasavada SP. Rate of the novo stress urinary incontinence after urethral diverticulum repair. *Urology* 2008;**71**:849–53.
[36] Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A, Chao F. Urinary symptoms before and after female urethral diverticulectomy—can we predict de novo stress urinary incontinence? *J Urol* 2008;**180**:2088–90.
[37] Scarpero HM, Dmochowski RR, Leu PB. Female urethral diverticula. *Urol Clin North Am* 2011;**38**:65–71.
[38] Chung DE, Purohit RS, Girshman J, Blaivas JG. Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. *J Urol* 2010;**183**:2265–9.
[39] Ahmed K, Dasgupta R, Vats A, Nagpal K, Ashrafian H, Kaj B, et al. Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. *Int Urol Nephrol* 2010;**42**:331–41.
[40] Dmochowski RR, Ganabathi K, Zimmern PE, Leach GE. Benign female periurethral masses. *J Urol* 1994;**152**(6Pt1):1943–51.
[41] Miller EV. Skene's duct cyst. *J Urol* 1984;**131**:966–7.
[42] Marshall FC, Uson AC, Melicow MM. Neoplasma and caruncles of the female urethra. *Surg Gynecol Obstet* 1960;**100**:723–33.
[43] Conces MR, Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. Urethral caruncle: clinicopathologic features of 41 cases. *Hum Pathol* 2012;**43**:1400–4.
[44] Yamashita T, Masuda H, Yano M, Kobayashi T, Kawano K, Kihara K. Female urethral fibroepithelial polyp with stricture. *J Urol* 2004;**171**:357.
[45] Valerie E, Gilchrist F, Frischer J, Scriven R, Lotz DH, Ramenofsky ML. Diagnosis and treatment of urethral prolapse in children. *Urology* 1999;**54**:1082–4.
[46] Fernandes ET, Dekermacher S, Sabadin MA, Vaz F. Urethral prolapse in children. *Urology* 1993;**41**:240–2.
[47] Holbrook C, Misra D. Surgical management of urethral prolapse in girls: 13 years' experience. *BJU Int* 2012;**110**:132–4.
[48] Anveden-Hertzberg L, Gauderer MW, Elder JS. Urethral prolapse: an often misdiagnosed cause of urogenital bleeding in girls. *Pediatr Emerg Care* 1995;**11**:212–4.
[49] Hillyer S, Mooppan U, Kim H, Gulmi F. Diagnosis and treatment of urethral prolapse in children: experience with 34 cases. *Urology* 2009;**73**:1008–11.
[50] Redman JF. Conservative management of urethral prolapse in female children. *Urology* 1982;**19**:505–6.
[51] Sand PK, Shen W, Bowen LW, Ostergard DR. Cryotherapy for the treatment of proximal urethral condyloma acuminatum. *J Urol* 1987;**137**:874–6.
[52] Fry M, Wheeler JS, Mata JA, Cilkin DJ, St Martin E, Venable DD. Leiomyoma of the female urethra. *J Urol* 1988;**140**:613–4.
[53] Thibault F, Mouton A, Sibony M, Cussenot O, Sebe P, Gattegno B, et al. Cancer de l'urètre féminin : à propos de trois cas et rebue de la littérature. *Prog Urol* 2008;**18**:318–22.
[54] Grigsby PW. Carcinoma of the urethra in women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**:535–41.
[55] Champ CE, Hegarty SE, Shen X, Mishra MV, Dicker AP, Trabulsi EJ, et al. Prognostic factors and outcome after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis. *Oncology* 2012;**80**:374–81.
[56] Grigsby PW, Corn BW. Localized urethral tumors in women: indications for conservative versus exenterative therapies. *J Urol* 1992;**147**:1516–20.
[57] Narayan P, Konety B. Surgical treatment of female urethral carcinoma. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:373–82.

[58] Milosevic MF, Warde PR, Banerjee D, Gospodarowicz MK, McLean M, Catton PA, et al. Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;**56**:29–35.
[59] Hara I, Hikosaka S, Eto H, Miyake H, Yamada Y, Soejima T, et al. Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. *Int J Urol* 2004;**11**:678–82.
[60] Deppisch LM. Cysts of the vagina: classification and clinical correlations. *Obstet Gynecol* 1975;**45**:632–7.
[61] Eilber KS, Raz S. Benign cystic lesions of the vagina: a literature review. *J Urol* 2003;**170**:717–22.
[62] Gotoh T, Koyanagi T. Clinicopathological and embryological considerations of single ectopic ureters opening into Gartner's duct cyst: a unique subtype of single vaginal ectopia. *J Urol* 1987;**137**:969–72.
[63] Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, Panagopoulos G. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol* 2004;**103**(5Pt1):842–7.
[64] Shah SR, Biggs GY, Rosenblum N, Nitti VW. Surgical management of Skene's gland abscess/infection: a contemporary series. *Int Urogynecol J* 2012;**23**:159–64.
[65] Gallagher DJ, Montgomerie JZ, North JD. Acute infections of the urinary tract and the urethral syndrome in general practice. *Br Med J* 1965;**1**:622–6.
[66] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;**21**:167–78.
[67] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Approche symptomatique des douleurs urétrales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:954–7.
[68] Kaur H, Arunkalaivanan AS. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet Gynecol Surv* 2007;**62**:348–51.
[69] Kaplan WE, Firlit CF, Schoenberg HW. The female urethral syndrome: external sphincter spasm as etiology. *J Urol* 1980;**124**:48–9.
[70] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Algorithmes thérapeutiques de la prise en charge des douleurs pelvi-périnéales : du syndrome aux traitements. *Prog Urol* 2010;**20**:1132–8.
[71] Hartanto VH, Nitti VW. Recent advances in management of female lower urinary tract trauma. *Curr Opin Urol* 2003;**13**:279–84.
[72] Chapple CR. Urethral injury. *BJU Int* 2000;**38**:318–26.
[73] Volkmer BG, Neslauer T, Rinnab L, Schradin T, Hautmann RE, Gottfried HW. Surgical intervention for complications of tension-free vaginal tape procedure. *J Urol* 2003;**169**:570–4.
[74] Perry MO, Husmann DA. Urethral injuries in female subjects following pelvic fractures. *J Urol* 1992;**147**:139–43.
[75] Hemal AK, Dorairajan LN, Gupta NP. Posttraumatic complete and partial loss of urethra with pevic fracture in girls: an appraisal of management. *J Urol* 2000;**163**:282–7.
[76] Nitti VW, Tu LM, Gitlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol* 1999;**161**:1535–40.
[77] Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neurourol Urodyn* 2000;**19**:553–64.
[78] Blaivas JG, Santos JA, Tsui JF, Deibert CM, Rutman MP, Purohit RS, et al. Management of urethral stricture in women. *J Urol* 2012;**188**:1778–82.
[79] Hilton P, Cromwell D. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service-a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008. *BJOG* 2012;**119**:1447–54.
[80] Estevez JP, Colin P, Lucot JP, Collinet P, Cosson M, Boukerrou M. Fistules urétrovaginales après cure d'incontinence urinaire d'effort par bandelettes sous-urétrales. A propos de deux cas et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;**39**:151–5.
[81] Pushkar DY, Sumerova NM, Kasyan GR. Management of urethrovaginal fistulae. *Curr Opin Urol* 2008;**18**:389–94.

M. Audouin.
P. Sèbe (urologie@hopital-dcss.org).
Service d'Urologie, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Audouin M, Sèbe P. Urètre normal et pathologique de la femme. EMC - Urologie 2014;7(1):1-12 [Article 18-400-A-10].

V - Prostate



Imagerie du cancer de la prostate localisé

L. Lemaitre, P. Puech, A. Villers, X. Leroy, J.-C. Fantoni, J. Biserte

L'imagerie du cancer de la prostate s'est largement développée avec principalement deux évolutions majeures : l'amélioration et la standardisation des protocoles de biopsies échoguidées de la prostate ; les perfectionnements de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) transformant la place de cette technique dans la prise en charge du cancer de la prostate. Les corrélations entre les pièces de prostatectomie radicale et l'IRM permettent de comprendre l'histoire naturelle, les modes de progression et les caractéristiques en imagerie du cancer de la prostate et d'élargir ainsi les travaux de McNeal basés sur la cartographie tumorale des pièces de prostatectomie radicale à la détection des foyers tumoraux en IRM. La place de l'IRM, longtemps confinée au bilan d'extension du cancer de la prostate, s'est ainsi étendue à la détection, au pronostic et au bilan préthérapeutique en offrant ainsi aux urologues une cartographie tumorale dont la précision augmentera encore avec les progrès de l'imagerie.

Mots clés : Cancer de la prostate ; Cartographie tumorale ; IRM de la prostate ; Échographie de la prostate

Plan

Généralités

Anatomie, terminologie et imagerie médicale

À partir de 40-50 ans, l'hypertrophie débutante de la prostate (hypertrophie bénigne de la prostate [HBP]) modifie et simplifie l'analyse « compartimentale » ou zonale de la prostate en déterminant trois zones principales (Fig. 1A à D) (Tableau 1) [1] :

- la zone périphérique (ZP) englobant la zone centrale (craniale) ;
- la zone de transition (ZT) siège de développement de l'HBP ;
- le stroma ou tissu fibromusculaire antérieur.

La zone périphérique, qui représente 70 % du volume glandulaire chez le sujet jeune, reste le plus souvent bien identifiée à partir de 40-50 ans, sauf dans les hypertrophies importantes de la glande où elle peut être comprimée et tassée, plus difficile à repérer en imagerie. La zone centrale (ZC), qui représente environ 25 % du volume glandulaire chez le sujet jeune, n'est souvent repérée que par l'identification des canaux éjaculateurs qu'elle entoure. Elle est souvent associée chez le sujet porteur d'une HBP à la zone périphérique par opposition à la zone de transition et de l'HBP.

La zone de transition la moins représentée chez le sujet jeune s'hypertrophie avec l'âge et s'inscrit ainsi entre le stroma fibromusculaire antérieur (SFMA) en avant et la zone périphérique en arrière.

Le stroma fibromusculaire antérieur constitue la partie antérieure, non glandulaire, de la prostate : elle s'étend du col vésical à l'apex prostatique en avant de l'urètre. Ce tissu est composé de fibres collagènes et de fibres musculaires lisses avec parfois quelques glandes prostatiques bénignes et du muscle strié. La transition avec la capsule prostatique latéralement est progressive avec un épaississement progressif du stroma fibromusculaire vers la ligne médiane.

La détermination topographique du siège du cancer de la prostate peut être regroupée de deux façons :

- topographie en fonction de la zone d'origine :
  - la topographie périphérique du cancer de la prostate comporte les cancers de la zone périphérique dans sa partie postérieure et aussi dans sa partie antérolatérale (languette antérolatérale) et par extension les cancers de la zone centrale ;
  - la topographie antérieure comporte les cancers développés au sein des nodules d'hyperplasie ou en avant de ceux-ci, à partir de glandes refoulées par les nodules d'hyperplasie et ainsi situées au contact ou dans le stroma fibromusculaire ;



Figure 1. Anatomie en imagerie par résonance magnétique normale chez des hommes de plus de 50 ans avec une hyperplasie bénigne de la prostate à la base (A), à la partie moyenne (B), à la partie moyenne avec une hypertrophie bénigne de la prostate comprimant la zone périphérique (C), à l'apex (D). L'hypersignal de la zone périphérique est ici très net, avec une bonne différenciation entre l'hypertrophie bénigne de la prostate antérieure et la zone périphérique.

- topographie en fonction de la partie prélevée par les biopsies postérieures :
  - la topographie postérieure du cancer de la prostate comporte les cancers situés en arrière d'une ligne passant 2 cm en avant de la surface postérieure de la prostate et accessibles aux biopsies systématisées ou randomisées réalisées dans chaque lobe ;
  - la topographie antérieure du cancer de la prostate comporte les cancers situés en avant de cette ligne qui ne sont pas échantillonnés lors de ces biopsies systématisées, incluant ainsi les cancers situés dans la partie antérolatérale et tout antérieure de la zone périphérique, les cancers développés dans la zone de transition et les cancers développés ou s'étendant en avant dans le stroma fibromusculaire antérieur (Fig. 2).

Histopathologie et imagerie

Le cancer de la prostate est un adénocarcinome de type acineux développé à partir des cellules luminales des glandes prostatiques. Il peut se présenter sous différentes formes selon le site d'origine dans la prostate. Le cancer est souvent multicentrique et se développe à partir de lésions précancéreuses intracanalaires (néoplasie intraépithéliale de haut grade, *prostatic intraepithelial neoplasia* [PIN] des Anglo-Saxons). Le diagnostic du cancer de la prostate est anatomopathologique ; il repose sur la reconnaissance de critères microscopiques stricts :

- prolifération glandulaire anarchique, infiltrante ;
- perte de l'assise basale des glandes tumorales ;
- noyaux irréguliers, augmentés de volume et hyperchromatiques ;
- nucléoles proéminents ;
- engainements périnerveux.

Dans les cas difficiles, le diagnostic est aidé par une étude immunohistochimique combinée montrant la perte de l'assise basale par la perte d'expression de la P63 et l'expression de la P504S par les cellules tumorales.

L'agressivité du cancer est évaluée grâce à un système de « grade » appelé score de Gleason reposant sur la reconnaissance de cinq grades architecturaux, du grade 1 le plus différencié au grade 5 le moins différencié. Le score correspond à la somme des deux grades les plus représentés dans la tumeur (score allant de 2 à 10).

Histoire naturelle du cancer de la prostate

Le site d'origine d'un cancer de la prostate est une donnée essentielle [2] (Fig. 3) qui va influer sur son mode de progression au sein de la glande, mais aussi son mode d'extension extraglandulaire, sa capacité à être détecté précocement en imagerie. Le site d'origine est également important pour déterminer les modalités thérapeutiques et juger du pronostic en fonction du volume lésionnel.

Les cancers se développent préférentiellement dans la zone périphérique et centrale (70 %) mais peuvent également se développer dans la zone de transition (30 %) :

- le cancer de la zone périphérique est diagnostiqué à partir des biopsies. Il est souvent plurifocal. C'est un cancer moins bien différencié que celui de la zone de transition. Les grades de Gleason représentés sont les grades 3, 4 et 5 en combinaison, donc un score supérieur ou égal à 6 ;
- le cancer de la zone de transition est cliniquement un cancer infraclinique classiquement diagnostiqué sur matériel de résection. Microscopiquement, la prolifération tumorale est nodulaire composée de glandes soit très régulières, soit plus irrégulières, au cytoplasme abondant, clair. Quand on découvre ces cancers sur des biopsies prostatiques antérieures ou lors du bilan d'imagerie, leur volume est souvent élevé, mais

Tableau 1.
Terminologie, anatomie zonale et imagerie.

	Échographie	IRM	Terminologie
Sujet jeune			
ZP	Échogénicité intermédiaire, homogène	Signal élevé ou intermédiaire	Zone glandulaire
ZC	Échogénicité intermédiaire, homogène	Signal intermédiaire, homogène	Zone glandulaire
ZT	Échogénicité intermédiaire, homogène	ND	Zone glandulaire
SFMA	Triangle hypoéchogène antérieur	Signal faible de type musculaire	Zone non glandulaire
RPU	Cylindre hypoéchogène proximal	Bande de signal élevé (urètre)	Urètre et RPU
HBP			
ZP	Échogénicité intermédiaire, homogène	Signal élevé	ZP
ZC	Échogénicité intermédiaire, homogène	Signal élevé ou intermédiaire	Assimilée à la ZP
	Compression (calcifications linéaires)	Compression	Limite entre ZP et HBP (canaux)
HBP	Hypertrophie multinodulaire	Hypertrophie nodulaire de signal varié	HBP multinodulaire
SFMA	Variable, tassement	Hyposignal de type musculaire	Zone non glandulaire
RPU	Étirement et allongement	Étirement et allongement	ND

ZP : zone périphérique ; ZT : zone de transition ; ZC : zone centrale ; SFMA : stroma fibromusculaire antérieur ; RPU : région péri-urétrale ; HBP : hyperplasie bénigne de la prostate ; ND : non déterminé.

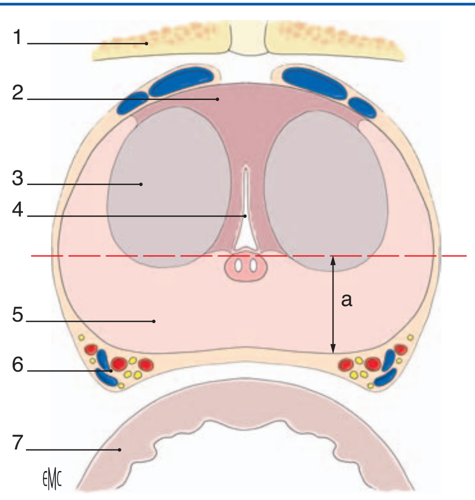


Figure 2. Représentation schématique d'une coupe axiale transverse de la prostate au niveau du veru montanum. La ligne horizontale virtuelle souligne la limite entre la partie postérieure échantillonnée lors des biopsies systématisées et la partie antérieure en avant qui ne l'est pas. 1. Symphyse pubienne ; 2. stroma fibromusculaire antérieur ; 3. hyperplasie bénigne de la prostate ; 4. urètre ; 5. zone périphérique ; 6. plexus veineux périprostatiques ; 7. paroi rectale.

s'ils sont unilatéraux et n'atteignent pas le stroma fibromusculaire antérieur, ils sont confinés à la glande et restent de bon pronostic.

Cette distinction du site d'origine du cancer prostatique est à compléter, car l'étude de grandes séries de prostatectomies totales ou autopsiques a montré que le cancer de la prostate se présentait le plus souvent de manière multifocale [3] et correspondait en fait à la dégénérescence de foyers latents de lésions précancéreuses ou lésions de PIN. Ainsi, il existe souvent plusieurs foyers cancéreux, dont l'un peut être considéré comme le « premier cancer », étant donné son volume, alors que les autres sont considérés comme des cancers « secondaires ». De la même façon, on considère qu'un foyer cancéreux trouvé dans une pièce de prostatectomie n'est « significatif » que s'il est

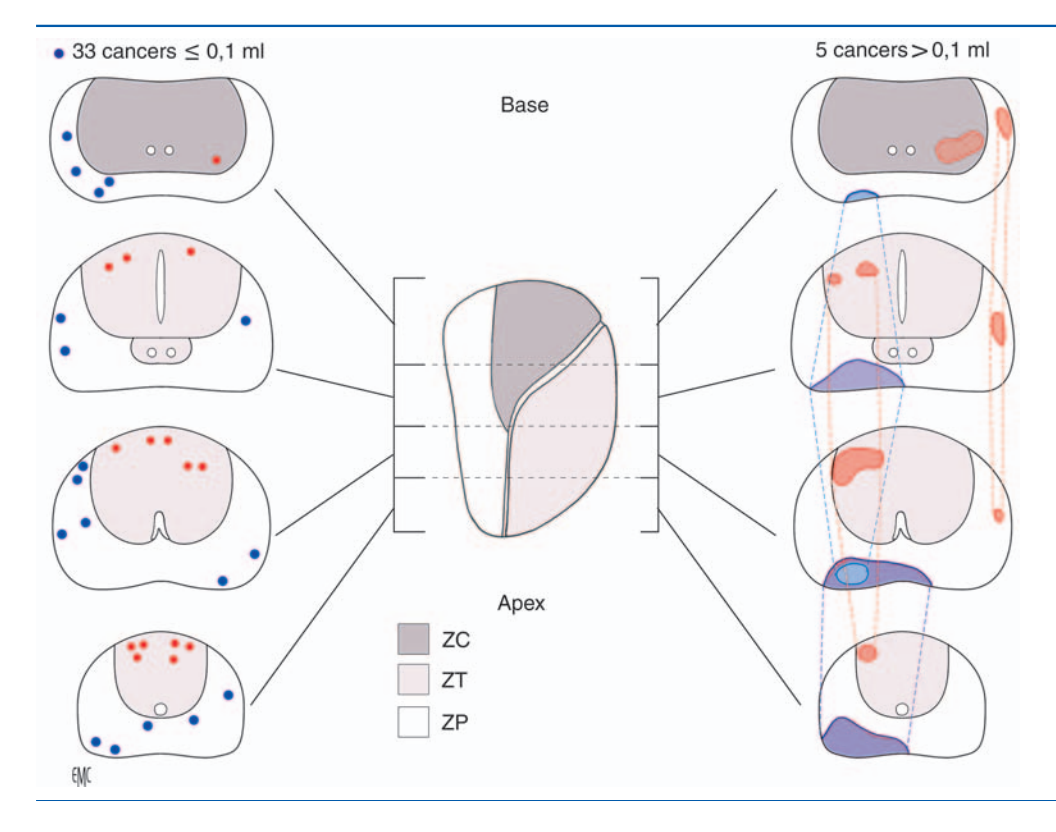


Figure 3. Lieu de naissance des foyers de cancer (< 0,1 ml) de la zone périphérique (ZP) et de la zone de transition (ZT) et schémas d'évolution lorsque leur volume devient significatif : les cancers de la zone périphérique naissent volontiers des zones antérolatérales tandis que les cancers de la ZT naissent volontiers dans les deux tiers antérieurs de la ZT, au contact du stroma fibromusculaire antérieur. ZC : zone centrale. D'après [3].

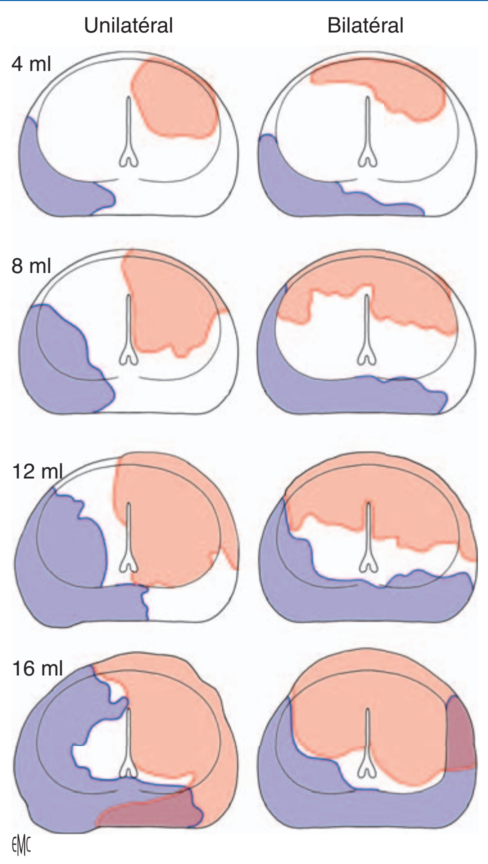


Figure 4. Comparaison des contours moyennés et des topographies initiales des cancers de la zone périphérique (ZP) et de la zone de transition (ZT) à des volumes moyens de 4, 8, 12 et 16 ml, rapportés à la taille « moyenne » de la ZP et de la ZT. À 4 ml, une minorité de cancers sont bilatéraux et la fréquence de bilatéralité augmente avec le volume tumoral. En dessous de 4 ml, le stroma fibromusculaire antérieur (SFMA) et la ZT sont fréquemment les limites antérieures des cancers de la ZT et de la ZP respectivement. Après 8 ml, les cancers de la ZP dépassent un lobe périphérique, soit en envahissant la ZT homolatérale ou la ZP controlatérale. Les cancers de la ZT de 8 ml sont antérieurs et bilatéraux (« aplatis »), ou ils envahissent la ZP homolatérale en avant ou en arrière. Après 12 ml, les cancers de la ZP ou de la ZT unilatéraux envahissent les deux zones, mais pas les cancers bilatéraux. D'après [4].

évalué à plus de 0,2 ml (plus de 5 mm de diamètre). Lorsqu'une lésion cancéreuse est volumineuse, il est fréquent qu'elle envahisse à la fois la zone périphérique et la zone de transition. Il n'est alors pas facile de déterminer son site d'origine (Fig. 4).

Au total, il convient de distinguer les cancers isolés de la zone périphérique, les cancers isolés de la zone de transition, les cancers – souvent volumineux – envahissant les deux zones, et enfin les cancers multifocaux pouvant regrouper de façon variable ces trois modes de présentation [3, 4].

En 2001, McNeal et Haillot ont revu 571 pièces de prostatectomie et ont décrit le nombre, la topographie et le schéma d'extension des cancers qu'ils ont trouvés [4]. Ils ont décrit 79 % de zone périphérique, 14 % de zone de transition et 8 % de cas où il n'était pas possible de connaître le premier cancer. Cette étude s'intéressait non seulement à la présentation des cancers dans le plan transverse, mais aussi dans le plan craniocaudal de la glande. Elle a prouvé que la localisation et l'extension intra- puis extraprostatique du cancer de la prostate ne répondaient pas à une distribution aléatoire, mais étaient guidées par l'organisation embryologique de la glande.

Les cancers de la zone périphérique présentaient plusieurs caractéristiques :

- un développement préférentiellement le long de la capsule prostatique, croissant à mesure que le volume lésionnel augmente (entre 87 et 97 % des cancers de 0,3 à 4 ml ont un large contact capsulaire contre 30 % des cancers entre 0,1 et 0,3 ml), dans près de la moitié des cas une forme triangulaire à base capsulaire ;
- un développement craniocaudal prenant le plus souvent l'allure d'un diamant sans changer d'apparence dans le plan transversal, c'est-à-dire que, quelle que soit la forme du cancer dans son plan équatorial, on retrouvait une forme similaire sur les coupes sus- et sous-jacentes, mais de surface moindre. Ce développement craniocaudal par rapport au plan équatorial était un peu plus marqué en direction de l'apex. Parmi ces cancers de la zone périphérique, les petits cancers (0,3 à 2 ml) étaient principalement de topographie postérieure ou postérolatérale, tandis que les cancers plus volumineux (2 à 4 ml) étaient bilatéraux ou envahissaient la zone de transition. Il faut aussi noter que les cancers postéromédiaux étaient rares (10 % des cancers de petite taille).

Pour les lésions de taille moyenne (2 à 4 ml), l'apex était beaucoup plus souvent envahi, mais lorsque la base l'était, il y avait plus volontiers une extension extracapsulaire, facilitée, selon McNeal, par la tendance qu'ont les cancers de la base à s'étendre le long des trajets nerveux capsulaires ou sous-capsulaires, plus présents à la base (90 % des cancers de 4 ml ou plus envahissant la base présentaient une extension extracapsulaire, alors que seuls 20 % des cancers de l'apex de plus de 4 ml présentaient une extension extracapsulaire). Cette tendance des cancers à envahir l'espace périprostatique en empruntant les trajets périnerveux là où les nerfs pénètrent dans la prostate à travers la capsule avait été constatée par Villers en 1989 [5] puis McNeal en 1990 [6].

Les constatations étaient différentes dans les cancers de la zone de transition :

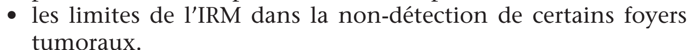
- les lésions se situaient presque toutes à la partie antérieure de la zone de transition, au contact ou envahissant le stroma fibromusculaire antérieur. Lorsque leur volume était de moins de 4 ml, rares étaient celles qui présentaient une topographie postérieure, au contact de la zone de transition ;
- presque toutes les lésions de 4 ml ou moins étaient unilatérales. Les autres, bilatérales, avaient une tendance à se développer non pas dans un axe antéropostérieur, mais plutôt dans un axe transversal, en envahissant le stroma fibromusculaire antérieur de façon bilatérale puis, en évoluant, elles envahissaient la zone extraprostatique et la zone périphérique par ses zones latérales ;
- les contours des lésions unilatérales ne prenaient pas d'aspect particulier : soit elles étaient nodulaires ou multinodulaires, en mimant des nodules d'HBP, soit elles présentaient des contours concaves, comprimées par plusieurs zones d'HBP nodulaires. Lorsque les lésions étaient bilatérales et antérieures, elles présentaient un aspect « aplati » épargnant la partie postérieure de la zone de transition ;
- les lésions unilatérales nodulaires de moins de 4 ml étaient confinées à la zone de transition et n'envahissaient pas la zone controlatérale ou l'environnement prostatique.

Corrélations entre histopathologie (pièces de prostatectomie totale) et imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les corrélations entre l'IRM et l'histopathologie sur les pièces de prostatectomie totale apportent des informations essentielles sur :

- la détermination topographique du cancer de la prostate ;
- le mode d'extension des cancers de la prostate ;
- la capacité de l'IRM à détecter les foyers tumoraux en déterminant un seuil basé à la fois sur la résolution en contraste et la résolution spatiale et basé sur la capacité des cancers à développer une néoangiogenèse et ainsi à capter le produit de contraste. Cette prise de contraste ou ce rehaussement des tumeurs prostatiques introduit la notion de résolution temporelle, c'est-à-dire la capacité à répéter les séquences pour détecter une prise de contraste précoce ;





- les limites de l'IRM dans la non-détection de certains foyers tumoraux.

Angiogenèse tumorale

L'angiogenèse tumorale (formation de néovaisseaux) est indispensable à la croissance tumorale et l'un des facteurs essentiels de la dissémination métastatique. Elle est due à la migration, puis à la prolifération et à la différenciation des cellules endothéliales sous l'influence de facteurs angiogéniques sécrétés par les cellules cancéreuses et les cellules du stroma.

La néoangiogenèse, responsable de la formation de nouveaux capillaires au voisinage de la tumeur, est un phénomène capital pour permettre la croissance tumorale. Le développement de cette néoangiogenèse se fait à partir de capillaires préexistant par déstabilisation de ceux-ci sous stimulation par des facteurs de croissance angiogéniques. Ces facteurs angiogéniques sont sécrétés par les cellules tumorales mises en hypoxie du fait de leur croissance rapide autonome. Dans le cancer de la prostate, la mesure de la densité en microvaisseaux est corrélée à l'expression de ces facteurs de croissance.

Le principe de l'imagerie de la néoangiogenèse est basé sur l'étude de la cinétique du produit de contraste permettant d'étudier la perfusion tumorale, la perméabilité capillaire et le volume interstitiel d'un tissu donné.

Le but de l'imagerie est de détecter cette vascularisation capillaire anarchique et ainsi de détecter et de caractériser la lésion prostatique.

Cette néovascularisation peut être détectée de manière visuelle, semi-quantitative ou quantitative (débit de perfusion, volume sanguin tissulaire, temps de transit moyen). Elle peut être analysée en routine clinique par l'injection de produit de contraste non spécifique tel que les chélates de gadolinium dont le passage extravasculaire est rapide, en attendant peut-être d'autres marqueurs plus spécifiques.



La détection de la néoangiogenèse est basée sur une imagerie T1 en écho de gradient avec des séquences répétées le plus rapidement possible pour détecter la prise de contraste précoce.

L'analyse des courbes de rehaussement permet de définir une pente de rehaussement (rehaussement précoce), un pic de rehaussement (rehaussement intense) et un temps de lavage du produit de contraste.

■ Techniques d'imagerie

Échographie

La voie sus-pubienne effectuée vessie semi-remplie étudie la vessie et le haut appareil urinaire. Elle explore la base vésicale et le col mais ne permet pas une étude complète de la glande.

C'est ainsi la voie endorectale qui s'est imposée comme la voie de référence pour l'étude du volume et de la structure de la glande. Le patient, vessie vide, est positionné en décubitus latéral gauche. La sonde endorectale de haute fréquence multiplans facilite l'étude de la prostate dans le plan axial (ou coronal oblique selon l'inclinaison de la sonde) et dans le plan sagittal. Le *transducer* situé en bout de sonde, de forme convexe, est au contact de la prostate. Les sondes à large bande passante permettent une exploration de la prostate avec une fréquence variable s'adaptant au volume de la glande.

L'échographie-Doppler couleur et puissance [1] permet de distinguer les deux réseaux artériels prostatiques : les artères urétrales dont le trajet est parallèle à l'urètre prostatique et les artères capsulaires dont le pédicule est visible à l'angle postéro-latéral de la prostate et envoie des prolongements sous-capsulaires transversaux. On peut visualiser des vaisseaux situés dans la paroi des canaux éjaculateurs. La zone périphérique apparaît le plus souvent hypovasculaire. Dans l'HBP, la vascularisation apparaît nettement dans la région périurétrale. Dans le reste de l'hyperplasie, la vascularisation est variable, les vaisseaux circonscrivant habituellement les nodules d'hyperplasie avec de plus rares spots au sein de ces nodules.

Imagerie par résonance magnétique

Généralités

L'IRM offre actuellement une alternative technique avec l'utilisation d'une antenne endorectale placée dans le rectum et l'utilisation d'une antenne en réseau phasé composée de plusieurs éléments couplés entre eux (Fig. 5).

- L'antenne endorectale, en rapprochant l'antenne de la prostate, en améliore le signal qui est souvent excellent dans la zone périphérique [7]. Cette antenne endorectale permet de coupler l'étude morphologique en séquences pondérées T2 avec l'étude spectroscopique pour approcher la caractérisation tissulaire des lésions prostatiques [8]. La perte du signal dans le champ plus éloigné entraîne des inhomogénéités de champ qui gênent l'interprétation des séries dynamiques après injection de produit gadoliné.
- L'antenne externe bénéficie des améliorations des antennes externes avec des antennes de plus petite taille, pourvues de plusieurs éléments couplés entre eux, augmentant la qualité du signal et avec une homogénéité de champ qui est idéale pour l'interprétation des séries dynamiques après injection de produit gadoliné [9, 10]. L'étude spectroscopique est surtout associée à la voie endorectale même si son application est possible à la voie externe avec les perfectionnements actuels. L'examen est réalisé selon un protocole cherchant à combiner une résolution spatiale et une résolution en contraste maximale sur les séquences en pondération T2 (pour l'étude de la capsule prostatique et du signal de la glande), et une résolution temporelle et en contraste élevée sur les séquences en pondération T1 pour l'étude dynamique de la prostate lors de l'injection du produit de contraste.

Les évolutions futures de l'IRM en amélioreront encore les potentialités avec le développement des IRM 3T, l'association des fonctionnalités telles que l'imagerie morphologique T2, l'imagerie dynamique après injection de produit de contraste, l'imagerie de diffusion, l'imagerie spectroscopique pour ne parler que du développement de l'IRM [11-15].

Protocole, séquences

Préparation

La préparation rectale a pour but de s'assurer la vacuité du rectum.

Le pelvis et la prostate sont peu soumis aux mouvements respiratoires mais certains mouvements péristaltiques de l'intestin sont la source d'artefacts en IRM. L'injection sous-cutanée ou intraveineuse de 1 mg de glucagon (en l'absence de contre-indications) permet la paralysie transitoire ou la diminution du péristaltisme intestinal.

Choix de l'antenne : antenne externe ou antenne en réseau phasé

L'élément technique le plus novateur consiste à utiliser une antenne externe pelvienne en réseau phasé plutôt qu'une antenne endorectale. Ce choix a permis d'améliorer la fiabilité de l'examen, sa reproductibilité, son acceptation par le patient, tout en diminuant son coût de revient. Une étude réalisée dans notre institution a montré que la qualité d'image par cette technique était similaire en T2, et que cette antenne permet la réalisation de séquences dynamiques qui améliorent de façon significative la précision (sensibilité, spécificité) de l'examen grâce à un signal homogène de toute la glande.

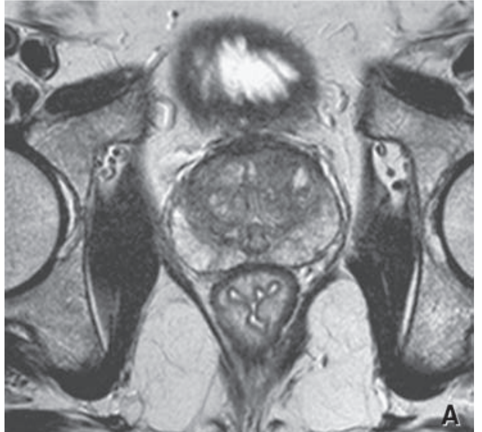
L'intérêt des antennes externes « en réseau phasé » est lié à l'homogénéité du signal reçu, permettant une analyse plus précise, surtout sur les séries dynamiques après injection de gadolinium, et une analyse plus fiable des prises de contraste.

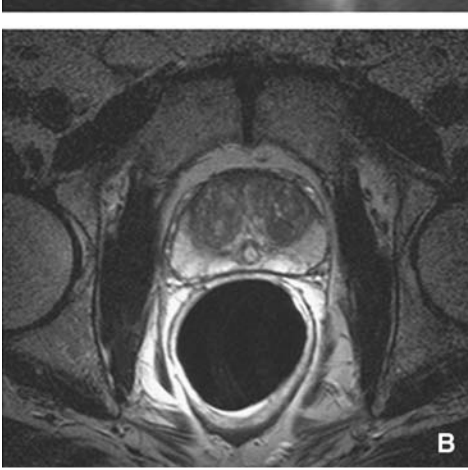
La résolution des nouvelles antennes externes offre une résolution proche de celle de l'antenne endorectale, avec un signal plus homogène.

La résolution spatiale des antennes endorectales leur garde encore des avantages pour la détection des envahissements extraprostatiques [16].









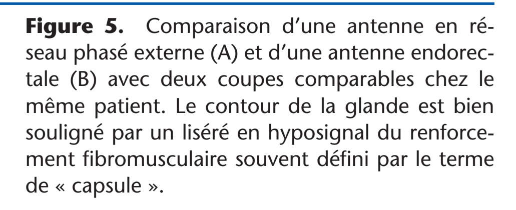

Figure 5. Comparaison d'une antenne en réseau phasé externe (A) et d'une antenne endorectale (B) avec deux coupes comparables chez le même patient. Le contour de la glande est bien souligné par un liséré en hyposignal du renforcement fibromusculaire souvent défini par le terme de « capsule ».

Tableau 2.
Séquences en imagerie par résonance magnétique.

Séquences		
Séquences de repérage	TSE très court simultanément dans les trois plans de l'espace en pondération T2 (72 s)	TSE ; facteur turbo = 90 ; TR = 4 000 ; TE = 250 ; angle de bascule = 90 ; NSA = 1 ; temps d'acquisition = 72 s
Séquences « morphologiques »	T2 TSE dans les plans axial, sagittal et coronal oblique	Facteur turbo = 16 ; TR = 3 200 ; Drive ; TE = 110 ; NSA = 8 ; angle de bascule = 90 ; taille réelle du voxel = 0,59 * 0,71 * 3 mm ; taille reconstruite = 0,31 * 0,31 * 3 mm ; temps de séquence = 4:52 ; sans apnée ; 14 coupes
Séquences de diffusion		
Séquences dynamiques	Séquences à T0 sans préparation et séries minutées : séquences en écho de gradient T1W, 2D, FFE dans le plan axial	14 coupes en 15 s, FFE *multislice* ; TR = 130 ms ; TE = 4,6 ms en phase ; FOV = 160 mm ; matrice 128 x 90 ; NSA = 2 ; angle de bascule = 50 ; taille réelle du voxel = 1,25 * 1,78 * 4 mm ; taille reconstruite = 0,31 * 0,31 * 4 mm ; temps de séquence = 0:15 ; Clear activé ; sans apnée
		14 coupes en 10 s, FFE *multislice* ; TR = 130 ms ; TE = 4,6 ms en phase ; FOV = 160 mm ; matrice 128 x 90 ; NSA = 2 ; angle de bascule = 50 ; taille réelle du voxel = 1,25 * 1,78 * 4 mm ; taille reconstruite = 0,31 * 0,31 * 4 mm ; temps de séquence = 0:15 ; Clear activé ; sans apnée
Séquences ganglionnaires	EG T2 BTFE	TR = 3,84 ; TE = 1,92 ; NSA = 5 ; voxel natif = 2,18 * 2,18 * 5 mm

TSE : *turbo spin echo* ; TR : temps de répétition ; TE : temps d'écho ; NSA : *number signal averages* ; FFE : *fast field echo* ; BTFE : *balanced turbo field echo*.

Séquences de repérage (Tableaux 2, 3)

La séquence de repérage dans les trois plans de l'espace en pondération T2 plutôt que T1 facilite la distinction des structures anatomiques (vésicules séminales, zone périphérique, muqueuse rectale), et donc la vérification du bon centrage de l'antenne et le positionnement des coupes (Fig. 6).

Cette séquence courte permet de bien choisir les plans de référence.

Le plan axial de référence est un plan axial oblique perpendiculaire à la face postérieure de la prostate, se rapprochant du plan des coupes histopathologiques des pièces de prostatectomie radicale et du plan des coupes échographiques passant par l'équateur de la glande (ou le veru montanum).

Séquences morphologiques

L'étude morphologique en T2 comporte, outre l'étude dans le plan axial, idéalement, deux autres séries dans le plan coronal et sagittal, permettant de mieux étudier les rapports anatomiques avec la base vésicale, les vésicules séminales en haut, le fascia de Denonvilliers et le rectum en arrière et le plancher périnéal en bas (Fig. 7).

Tableau 3.
Protocole d'imagerie par résonance magnétique utilisant un appareil 1,5 T avec une antenne externe comportant cinq éléments en réseau phasé [a].

Séquences	Séquences pondérées T2W en écho de spin turbo	Séquences pondérées « dynamiques » après injection de gadolinium en écho de gradient T1
Nombre de coupes et épaisseur de coupes	15 coupes ; 4 mm, pas d'espace intercoupes	Similaire à la séquence en T2W
Durée d'acquisition	4:48	0:11 par série (par exemple 30 séries successives)
	En respiration indifférente	En respiration indifférente
Direction phase d'encodage	Antéropostérieure	Similaire à la séquence en T2W
Champ de vue (FOV)	160 x 160 mm	160 x 160 mm
Matrice d'acquisition	272 x 197	128 x 114
Taille du voxel à l'acquisition	0,59 x 0,69 x 4 mm	1,25 x 1,31 x 8 mm
Taille du voxel à la reconstruction	0,31 x 0,31 x 4 mm	0,63 x 0,63 x 4 mm
Nombre de répétitions	6	2
TR/TE	3 200/110 ms	6,4/3,1 ms
Facteur turbo	16	-
Angle de bascule	90°	50°

TR : temps de répétition ; TE : temps d'écho.
[a] Le protocole utilisé dans notre institution est donné à titre indicatif.

Les séquences dans le plan axial oblique sont acquises avec le même champ de vue et la même épaisseur de coupe pour obtenir des voxels reconstruits identiques dans toutes les séquences. Dans la majorité des cas, une épaisseur de coupe de 4 mm permet de couvrir l'ensemble de la glande de l'apex au pied des vésicules séminales, mais il est quelquefois nécessaire de l'augmenter (5 mm) pour couvrir les plus volumineuses prostates. La séquence sagittale couvre toute la prostate et les vésicules séminales. La séquence coronale oblique est parallèle à la face postérieure de la prostate, ce qui correspond au grand axe des vésicules séminales. Il n'y a pas d'espace intercoupe.

Séquences dynamiques après injection de produit de contraste gadoliné

Elles fournissent des informations sur le rehaussement relatif des différentes zones de la prostate et surtout des zones pathologiques inflammatoires et tumorales.

L'étude « dynamique » est précédée par une séquence sans injection qui permet de vérifier l'absence de remaniements hémorragiques si l'examen est réalisé après les biopsies et surtout de vérifier la qualité de la séquence. La séquence « dynamique » utilise les mêmes paramètres et elle est répétée 6 fois (6 fois 14 coupes de 15 s, soit 90 s), ou 18 fois (soit 270 s) voire actuellement 30 fois pour réaliser une étude quantitative du rehaussement. L'injection du produit de contraste est débutée en même temps que l'acquisition des images, par un bolus de 0,1 mmol/kg de poids de gadolinium (acide gadotérique méglumine) injecté grâce à un injecteur automatique à un débit de 2 ml/s suivi par une perfusion rapide et automatique de sérum salé (Fig. 8).

Séquences ganglionnaires

L'étude ganglionnaire est obtenue par une séquence axiale plus rapide sur l'ensemble du pelvis en écho de gradient T2 de type BTFE (*balanced turbo field echo*) pour détecter les adénopathies pelviennes. Cette série ganglionnaire en séquences de flux couvre toutes les aires ganglionnaires du pelvis, de la bifurcation aorto-iliaque au périnée : ces séquences de flux permettent la claire séparation des vaisseaux (artères et veines en hypersignal) des ganglions et des adénopathies (en hyposignal) (Fig. 9 à 11).

D'autres auteurs préfèrent les séquences en écho de gradient T1 3D et en coupes fines reconstruites de 1,2 mm, permettant l'étude des ganglions dans l'axe des vaisseaux iliaques et la détection de plus petits ganglions. Le critère reste néanmoins toujours un critère de taille [17]. D'autres développements en cours utilisent des molécules paramagnétiques d'oxyde de fer qui se fixent sur les ganglions normaux. Les defects de fixation ou l'absence de signal sont le témoin d'un envahissement ganglionnaire.

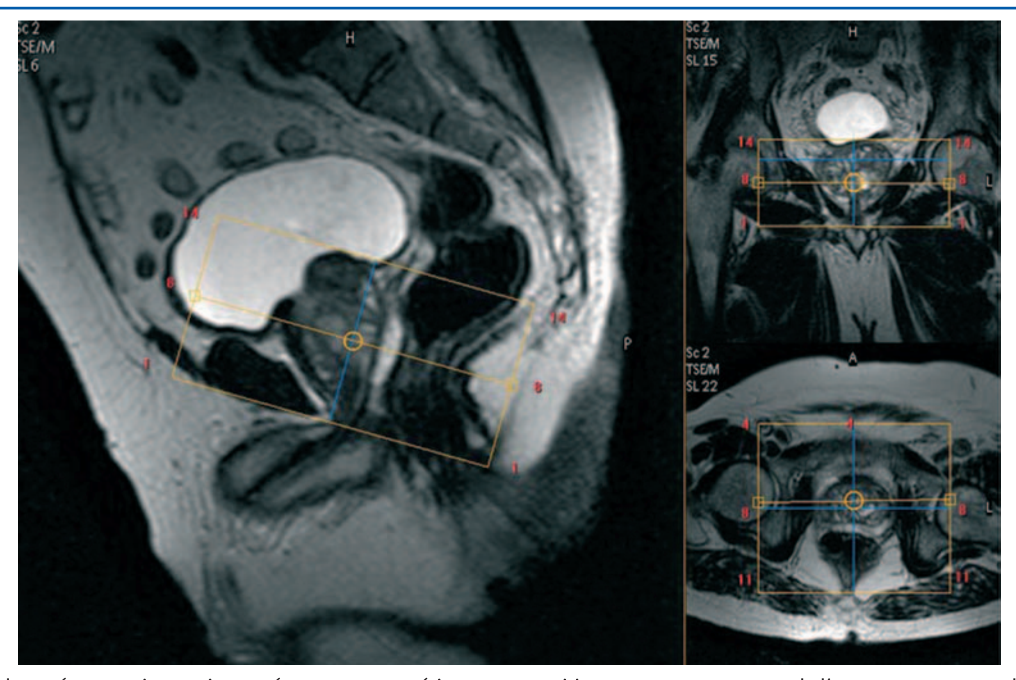


Figure 6. Séquences de repérage en imagerie par résonance magnétique avec positionnement et centrage de l'antenne au centre de la prostate. Inclinaison du plan de coupe perpendiculaire à la surface postérieure du rectum avec un axe oblique plus proche de l'axe de la coupe axiale échographique à la partie moyenne de la glande.

Figure 7. Séquences morphologiques dans les trois plans sagittal (A), axial (B) et coronal (C) permettant de situer la topographie exacte de la tumeur en hyposignal de la partie antérieure et inférieure de la glande.

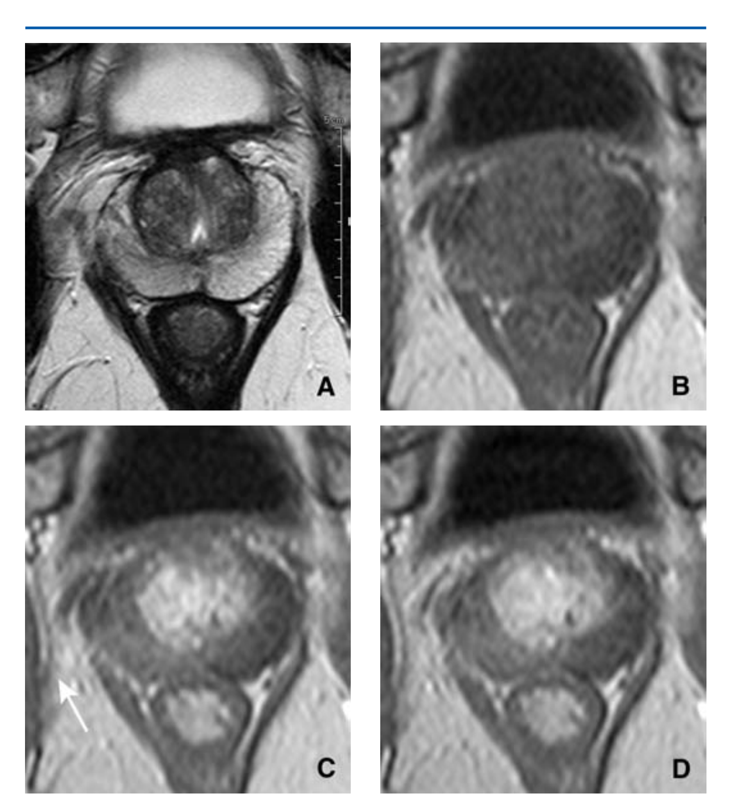


Figure 8. Séquences dynamiques après injection de produit de contraste gadoliné avec comparaison dans le même plan de la coupe axiale T2 (A), de la coupe sans préparation en écho de gradient T1 (B), de la première coupe au temps précoce (C) et de la même coupe lors de la séquence suivante (D). La prise de contraste intense, ponctuée et symétrique de l'hypertrophie bénigne de la prostate contraste avec l'absence ou la faible prise de contraste de la zone périphérique.

Critères de qualité, lecture et interprétation

Critères de qualité d'une IRM de la prostate

Ce sont ainsi, sur le plan technique :

- la préparation, en soulignant la préparation rectale pour assurer une relative vacuité du rectum et la diminution du péristaltisme intestinal par l'injection de glucagon ;
- le centrage de l'antenne « externe » au centre de la prostate ;
- l'inclinaison des coupes dans un plan axial oblique perpendiculaire au rectum ;
- la couverture de la prostate de l'apex aux vésicules séminales ;
- l'épaisseur des coupes de 3 à 4 mm, voire 5 mm en cas d'hypertrophie importante de la glande.

Lecture et interprétation des séquences d'IRM

L'interprétation des images est réalisée sur consoles d'interprétation avec le couplage et l'analyse synchronisée des séquences T2 et T1 gadolinium (Fig. 12). Une fonction spéciale permet l'affichage d'un même plan de coupe aux 5 premiers temps de l'injection et en T2, ce qui permet de corréler immédiatement un hyposignal T2 à une éventuelle prise de contraste, et inversement.

La détection des lésions tumorales de la prostate repose sur une analyse précise de la glande en s'appuyant sur l'étude comparée et parallèle des séquences en T1 gadolinium et en T2, avec des plans de coupe réalisés dans le même axe avec des épaisseurs de coupe identiques.

L'évolution vers des techniques d'analyse des paramètres de rehaussement des lésions (quantification de la prise de contraste, pic de rehaussement, pente de rehaussement initiale et pente décroissante) s'appuie sur une acquisition de durée plus longue (30 séquences) et des logiciels de quantification et d'analyse automatique d'image.

Limites actuelles de l'IRM

Les limites actuelles de l'IRM sont encore nombreuses.

- La première limite est technologique :
  - en termes de résolution spatiale, l'épaisseur des coupes reste, sur les appareils d'IRM 1,5 T, à 3 ou 4 mm ;
  - en termes de résolution temporelle, les séquences proposées jusqu'ici pour couvrir toute la prostate étaient limitées en termes de cadence, ne permettant pas de recueillir avec précision le moment du rehaussement maximal de la lésion ;
  - en termes de résolution en contraste, le compromis à obtenir est de garder un signal d'excellente qualité sans dégrader ni la résolution temporelle ni la résolution spatiale.

Les évolutions technologiques actuelles de l'IRM permettent d'améliorer tous ces facteurs avec l'augmentation des champs et des gradients, l'amélioration du signal avec le nombre de canaux et la qualité des antennes en réseau phasé. Toutes ces données sont à réévaluer en fonction des modifications de ces paramètres.

- La deuxième limite est liée à la morphométrie des tumeurs de la prostate : il ne faut pas attendre de l'IRM la recherche des envahissements microscopiques qui reste du domaine de

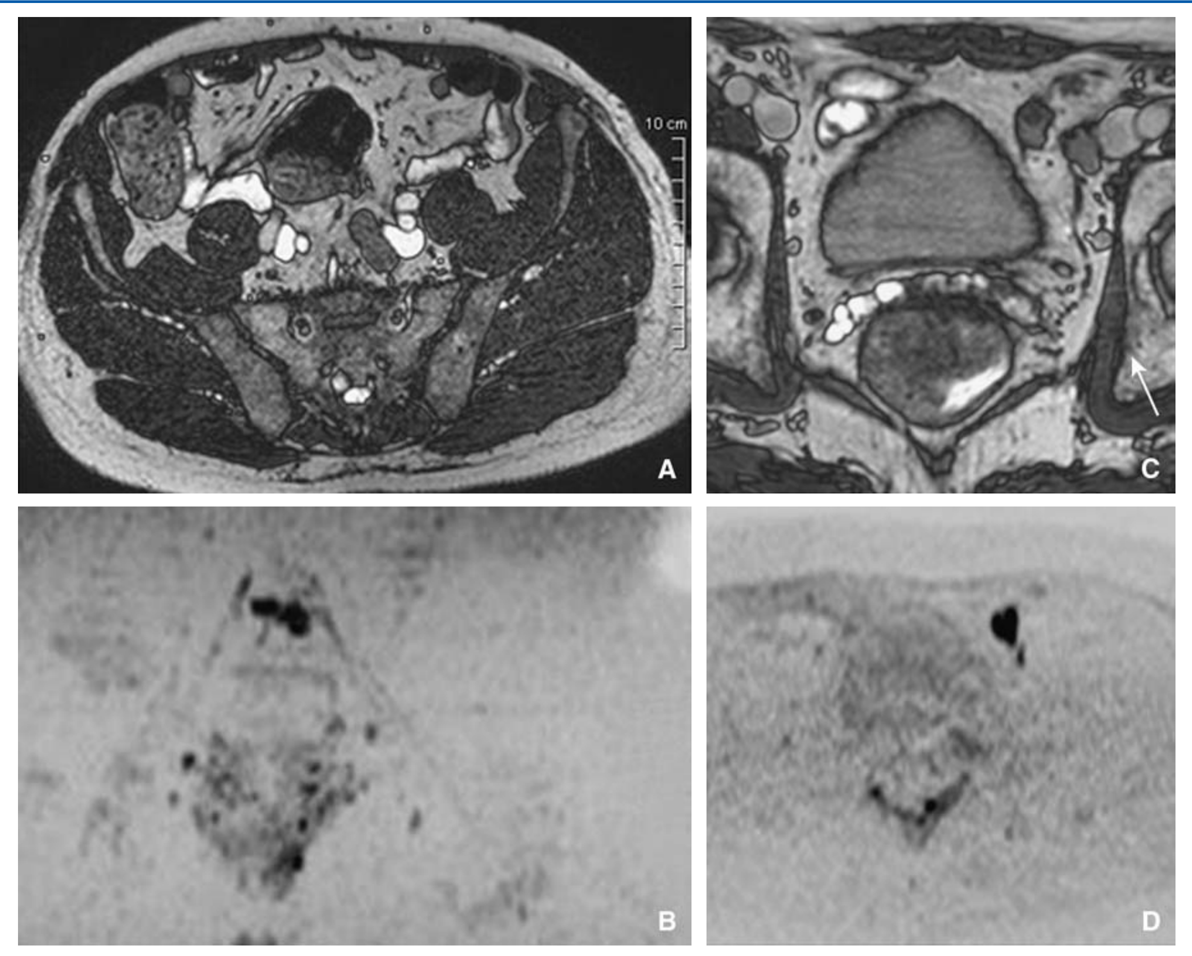


Figure 9. Séquences ganglionnaires en écho de gradient T2 et séquences de diffusion au même niveau de coupe chez deux patients avec des adénopathies métastatiques. À gauche, l'adénopathie iliaque primitive gauche (en hyposignal) située en arrière de la veine iliaque se démarque bien des vaisseaux avec l'hypersignal du flux circulant (A). La séquence de diffusion confirme le caractère très cellulaire de la lésion située en arrière de la veine iliaque primitive gauche avec la restriction de la diffusion de l'adénopathie (B). La même sémiologie est applicable pour l'adénopathie iliaque externe gauche située en dedans des vaisseaux iliaques gauches sur la séquence de flux (C) et sur la séquence de diffusion (D).

l'anatomopathologie, ou la détection des foyers tumoraux de petite taille. Le volume moyen des tumeurs détectées dans notre expérience initiale est de 1,37 ml (0,338-6,32), le plus petit foyer tumoral étant de 0,3 ml. Le volume tumoral moyen des tumeurs non détectées est de 0,5 ml (0,337-1,345) [9]. La limite de détection dépend aussi d'autres facteurs que le volume tels que le type de lésion (nodulaire, infiltrante), le degré de différenciation et l'angiogenèse tumorale.

- La troisième limite est topographique : les tumeurs antérieures sont plus difficiles à détecter en raison de l'association fréquente avec des nodules d'hyperplasie. Aucun paramètre de rehaussement ne permet pour l'instant de séparation fiable des cancers et des nodules adénomateux. Certains nodules d'hyperplasie de type « stromal » peuvent ainsi avoir le même comportement que les nodules tumoraux. Les critères IRM de détection associent ainsi des critères morphologiques et des critères fonctionnels. La forme et l'homogénéité de la lésion sont aussi des critères importants pour la distinction entre nodule tumoral et nodule d'hyperplasie.
- La quatrième limite est l'analyse quantitative du rehaussement qui reste à évaluer et fait l'objet de travaux de recherche.
- La cinquième limite est l'absence de spécificité des lésions : le comportement des lésions tumorales et inflammatoires est très proche (hyposignal T2 avec prise de contraste) sans qu'il y ait actuellement de critères distinctifs permettant de les distinguer.

IRM avant les biopsies ?

La réalisation de l'IRM avant biopsies se justifie par les arguments suivants :

- la multiplication des biopsies conduit à des remaniements inflammatoires et hémorragiques de la prostate, gênant l'interprétation de l'extension tumorale et même le repérage des lésions suspectes. En pratique, une IRM préopératoire pour guider le geste d'exérèse peut être non interprétable pendant plus de 2 mois après les biopsies (Fig. 13) ;
- malgré l'amélioration des schémas biopsiques, un certain nombre de tumeurs significatives de plus de 0,2 ml échappent à la détection : ces tumeurs peuvent être localisées dans la languette antérolatérale de la zone périphérique, dans la zone de transition au sein de l'HBP, voire même dans des localisations très antérieures au contact ou au sein du tissu fibromusculaire antérieur ;
- la détection IRM de zones suspectes oriente les biopsies échoguidées.

L'IRM a pu ainsi être d'abord proposée pour la détection des tumeurs de la prostate après une ou plusieurs séries de ponctions-biopsies de la prostate négatives, en cas d'élévation persistante et croissante du taux de *prostate specific antigen* (PSA). L'extension de cette stratégie avant une première série de biopsies mérite d'être validée et confirmée par des études prospectives qui sont en cours, notamment dans notre institution.

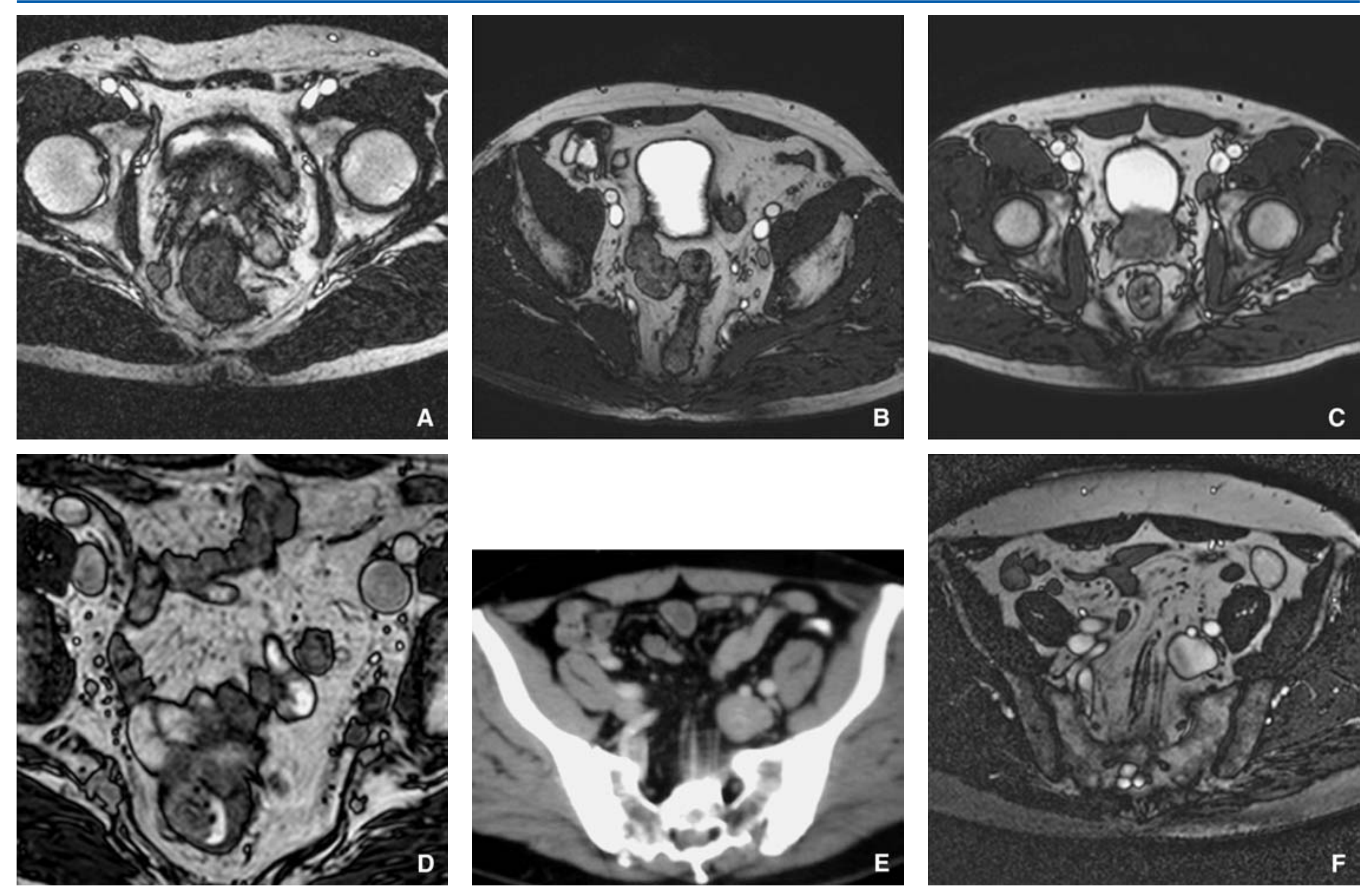


Figure 10. Adénopathies pelviennes dans les différents territoires du pelvis sur une séquence de flux en écho de gradient T2, chez quatre patients.
A. Adénopathie iliaque interne droit.
B. Adénopathie de la bifurcation iliaque gauche.
C. Adénopathie obturatrice gauche.
D. Deux adénopathies contiguës iliaques internes gauches.
E, F. Diagnostic différentiel : la séquence de flux en imagerie par résonance magnétique (F) permet de corriger le diagnostic suspecté en scanner (E) en l'attribuant à une large veine avec un hypersignal circulant en IRM (F).

Biopsies échoguidées

Les protocoles de biopsies ont évolué, des classiques biopsies en sextant (trois biopsies dans chaque lobe à la base, la partie moyenne et à l'apex) aux schémas à 12 puis dix biopsies (en ajoutant dans chaque lobe deux biopsies latérales à la base et à la partie moyenne). Ces biopsies randomisées prélèvent la zone périphérique de la prostate et en fonction de l'épaisseur de cette zone périphérique, un faible pourcentage de la partie la plus postérieure de la zone de transition.

Ce protocole extensif de 10 biopsies incluant le protocole habituel en sextant et des biopsies latérales de la base et de la partie moyenne de la glande augmentait significativement le taux de détection, surtout pour les patients avec un PSA < 10 et/ou une prostate < 50 ml [18] avec un taux de détection passant de 25 % à 42 % [19, 20] (Fig. 14).

Les biopsies supplémentaires des zones antérieures (une, deux ou trois par lobe dans la partie antérieure des zones de transition) de la prostate sont faites en enfonçant préalablement la pointe de l'aiguille de 5 à 15 mm dans la prostate jusqu'au contact de la zone à échantillonner, avant de déclencher le tir. Ces biopsies se font à la partie moyenne apicale et basale des lobes d'HBP, en fonction de la zone déjà prélevée par les biopsies de la zone périphérique. Une distance antéropostérieure de plus de 4 à 5 cm fait indiquer, pour certains, des biopsies antérieures, en cas de première série de biopsies négatives. L'apport des biopsies antérieures lors d'une première série de biopsies n'a pas été validé. Des articles récents ne montrent pas d'augmentation significative du taux de détection (de 0 à 2,6 %) des cancers de la prostate en cas de réalisation de biopsies antérieures en première intention.

Malgré la multiplication des biopsies, il reste un certain nombre de faux négatifs, c'est-à-dire de cancers manqués lors de la première biopsie, soulignant le rôle des biopsies dirigées par l'imagerie [21]. La découverte d'une lésion échographique, surtout lorsqu'elle n'est pas palpable, comme dans la languette antérolatérale, permet d'orienter et de cibler la réalisation des prélèvements.

De nombreuses voies de développement recherchent et évaluent des nouvelles fonctionnalités en imagerie (agents de contraste en échographie, spectroscopie, étude dynamique après injection en IRM). Toutes ces techniques ont surtout pour objectifs de repérer des zones suspectes et d'orienter les biopsies, même si l'échographie est normale (Fig. 15, 16).

Chaque biopsie est conditionnée séparément dans un flacon (formol) clairement identifié en fonction du site de prélèvement. La carotte biopsique peut être disposée sur une mousse et dans une cassette, et marquée d'encre à une de ses extrémités. Les prélèvements biopsiques sont adressés au pathologiste avec des renseignements cliniques (stade T, valeur du PSA, anomalies de l'échostructure, localisation des biopsies). Les renseignements du compte-rendu anatomopathologique sont : le nombre de biopsies positives, la longueur de tissu biopsique envahie par la tumeur, le pourcentage estimé de grade 4 ou 5 de Gleason, le statut des espaces périprostatiques s'ils ont été prélevés.

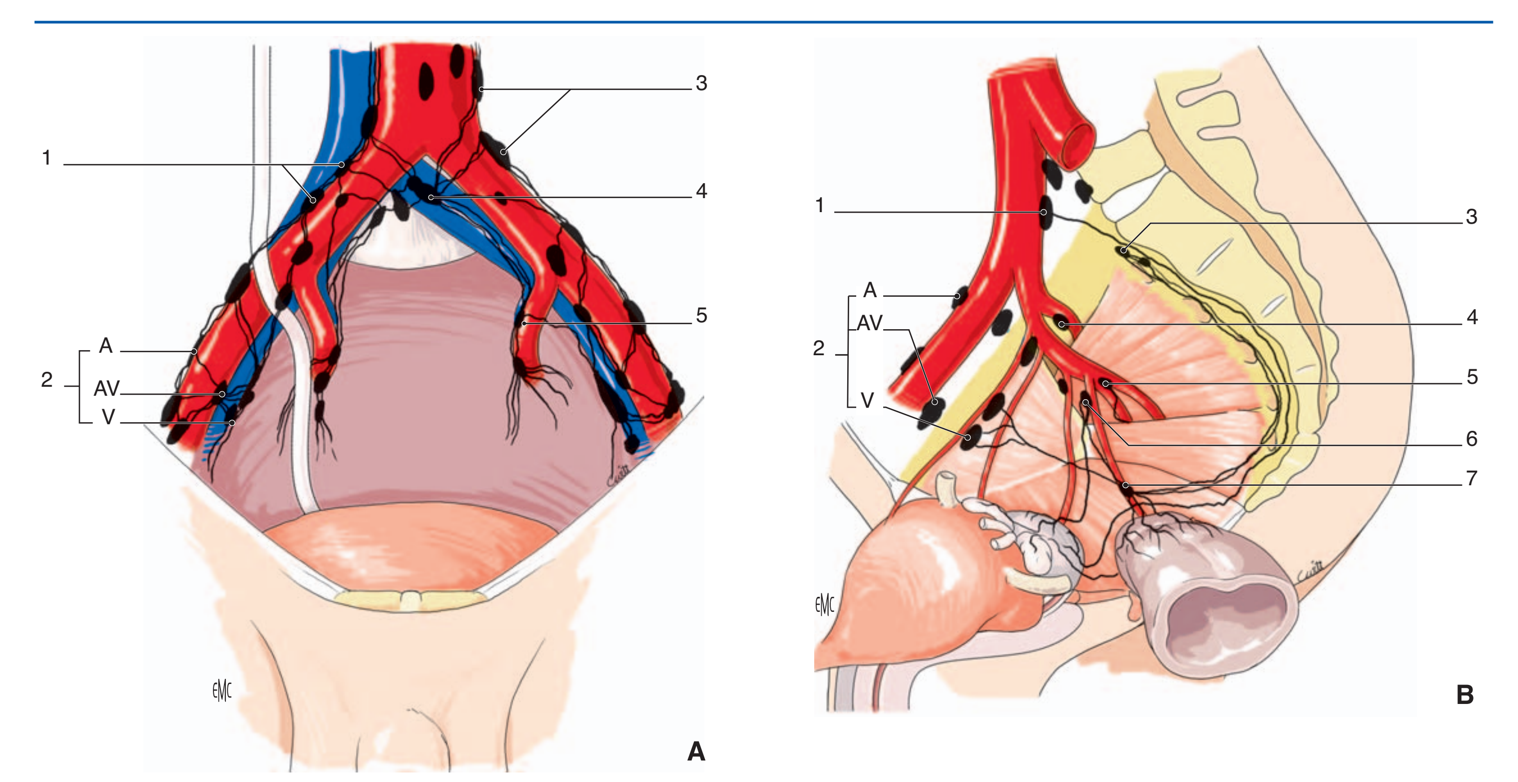


Figure 11. Territoires ganglionnaires du pelvis (nœuds lymphatiques).
A. Vue frontale. 1. Iliaque commun ; 2. iliaque externe ; 3. iliaque commun lombosacré ; 4. iliaque commun présacré ; 5. iliaque interne.
B. Vue sagittale. 1. Iliaque commun présacré ; 2. Iliaque externe ; 3. iliaque interne sacrélatéral ; 4. glutéal supérieur ; 5. glutéal inférieur ; 6. vésicoprostatique ; 7. rectal moyen.
A : plan artériel ; AV : plan artérioveineux ; V : plan veineux.

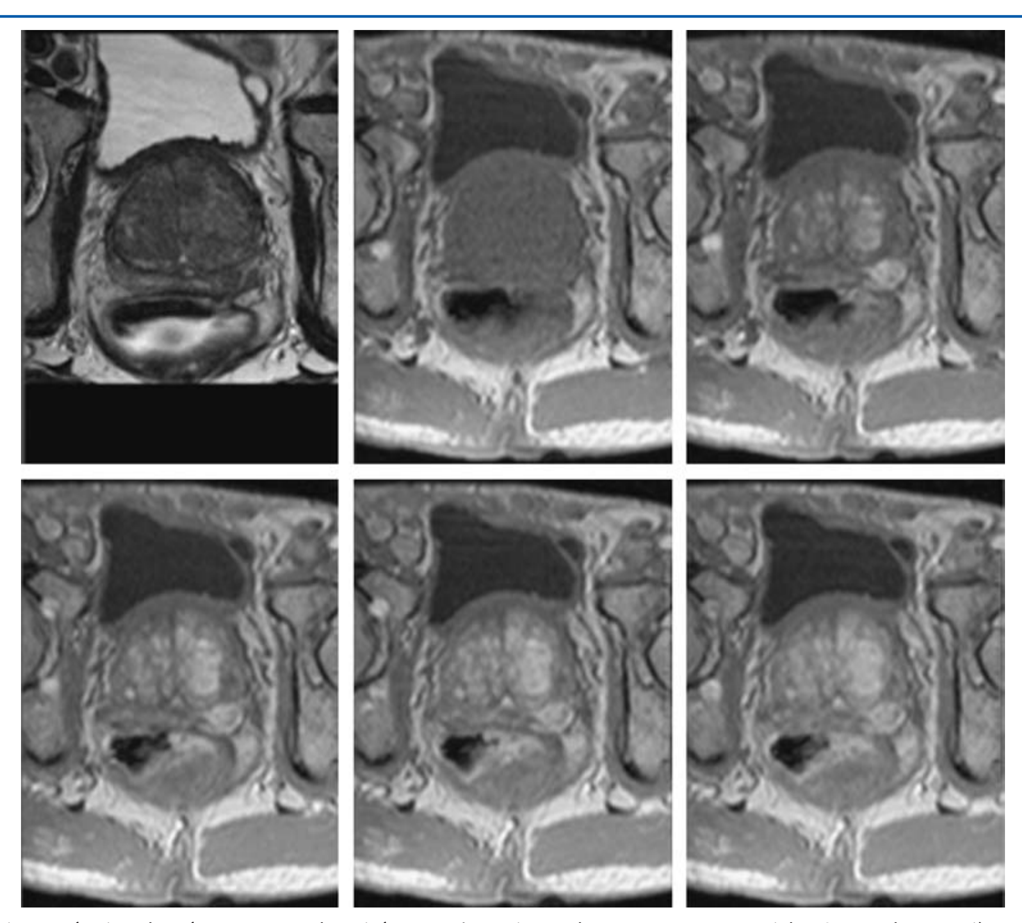


Figure 12. Lecture et interprétation des séquences synchronisées au même niveau de coupe en coupe axiale T2 et sur les premières séries dynamiques après injection de produit de contraste en écho de gradient T1. Cette lecture s'effectue plan par plan de l'apex à la base et aux vésicules séminales. La prise de contraste précoce permet de bien identifier la tumeur de la zone périphérique gauche et de la corréler avec un hyposignal T2.

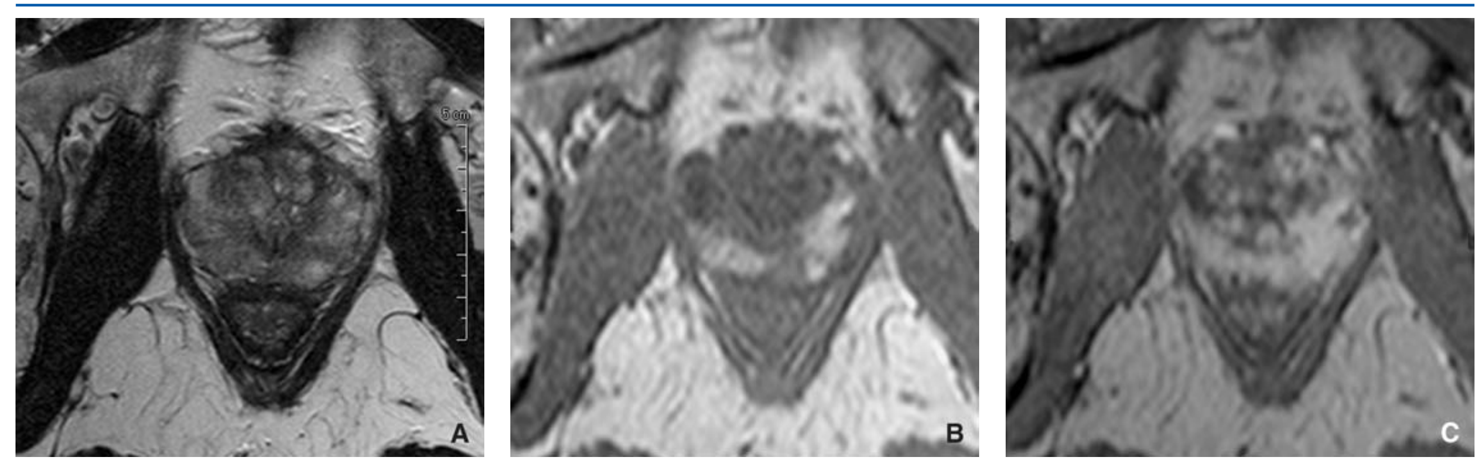


Figure 13. Hémorragies diffuses de la zone périphérique 5 semaines après une série de dix biopsies systématisées avec un hyposignal diffus inhomogène en T2 (A), un hypersignal spontané sur les coupes sans préparation en T1 de toute la zone périphérique épargnant la partie médiane (B) et une prise de contraste sur les séries après injection (C) sans aucune spécificité (remaniements inflammatoires) et ne permettant aucune interprétation de la glande et même de l'environnement périprostatique.

Figure 14. Représentation schématique des sites biopsiques (A) avec leur traduction échographique (B) (le trajet des biopsies est bien matérialisé par une ligne échogène). Orientation des coupes d'un schéma à 12 biopsies en coupe transverse. Coupes prostatiques frontales obliques ou transverses obtenues avec une sonde dont le faisceau est dans l'axe de la sonde, au tiers supérieur, à la base (1), au tiers moyen, au milieu (2), et au tiers inférieur, à l'apex (3), permettant d'obtenir une division de la prostate en trois niveaux. Les prélèvements se font à chaque niveau en médiolobaire (à mi-distance entre bord latéral et milieu de la prostate) et latéralement, suivant l'axe postéroantérieur de la sonde, oblique vers le haut. La sonde est tournée de 180° sur son axe pour le lobe controlatéral. Les biopsies latérales prélèvent uniquement la zone périphérique (en blanc). Les biopsies médiolobaires prélèvent la zone périphérique et une partie postérieure de la zone de transition selon l'épaisseur de la zone périphérique (hyperplasie bénigne de la prostate, en rose).

Chaque biopsie doit être localisée au sein d'un des 14 secteurs suivants dans le compte-rendu de biopsie adressé au laboratoire d'anatomie pathologique :

- dix secteurs de biopsies systématisées postérieures ou dirigées additionnelles : médiolobaire ou latéral droit ou gauche, à la base, au milieu ou à l'apex ;
- +/- 4 secteurs de biopsies dirigées antérieures supérieur (base et milieu) ou inférieur (apex) droit ou gauche ;
- +/- 10 secteurs de biopsies extraprostatiques : vésicules séminales, postérolatéral droit ou gauche à la base, au milieu ou à l'apex.

Figure 15. Imagerie par résonance magnétique réalisée avant biopsies échoguidées chez un homme de 65 ans (toucher rectal normal, *prostate specific antigen* [PSA] 4,70 ng, cinétique de PSA de plus de 1 ng par rapport au dernier contrôle annuel). La détection d'un nodule de la partie antérolatérale gauche (0,2 ml) avec une concordance entre un hyposignal T2 (A) et une prise de contraste intense et précoce (B sans préparation – C, D, E coupes après injection) permet de guider les biopsies sur la lésion suspecte, non repérable en échographie (G, H avec le trajet de la biopsie). Les courbes de rehaussement montrent une pente de rehaussement élevée et un lavage rapide sur les séries réalisées ici toutes les 15 secondes (F). Les deux biopsies dirigées sont positives (7 mm/14 mm et 9 mm/15 mm) sur la région du nodule et la biopsie systématisée au même endroit (5 mm/13 mm).

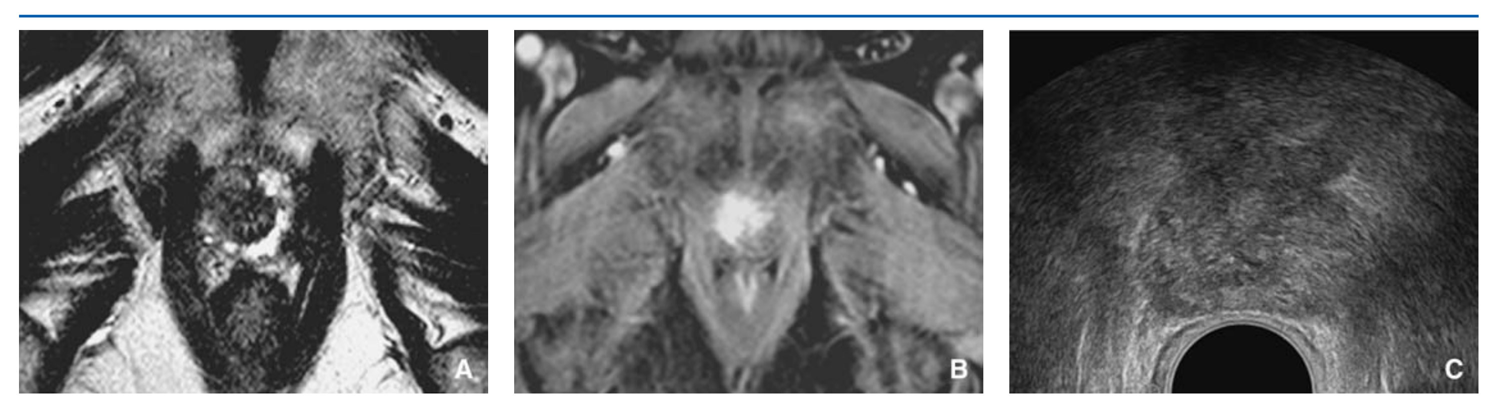


Figure 16. Imagerie par résonance magnétique réalisée avant biopsies échoguidées, permettant de guider les biopsies sur un nodule suspect de l'apex antérieur droit.
A. Hyposignal T2.
B, C. Prise de contraste intense en T1 (B) non repérable en échographie (C).

Évolutions techniques de l'imagerie

Spectroscopie

La spectroscopie IRM permet d'ajouter des informations physiologiques aux informations anatomiques de l'IRM en mesurant les pics de résonance de différents métabolites dans un volume donné. Pour la prostate, les métabolites importants sont le citrate (2,6 ppm), la créatine (3 ppm) et la choline (3,2 ppm).

Le citrate est présent dans les sécrétions prostatiques humaines à des concentrations (24 à 130 mM) qui sont 240 à 1 300

fois plus élevées que dans le sang. C'est surtout dans la zone périphérique, qui contient l'essentiel du tissu glandulaire de la prostate, que l'on trouve ces taux élevés. Le compartiment interne de l'adulte jeune en contient peu, en raison de son faible contenu en cellules glandulaires (5 %). Le développement avec l'âge de l'hyperplasie bénigne s'accompagne d'une augmentation du niveau de citrate, dépendant de sa composition histologique. Les nodules glandulaires en contiennent quasiment autant que la zone périphérique normale. Les nodules fibreux ou fibroglandulaires en contiennent moins.

La créatine est impliquée dans le métabolisme énergétique et la choline dans la synthèse de la membrane cellulaire. Les pics de créatine et de choline sont généralement indissociables avec la résolution actuelle et sont pris en compte ensemble.

La quantité de citrate est plus faible dans les cancers que dans le tissu de la zone périphérique normale, du fait de la dédifférenciation des cellules tumorales et parce que le volume des canaux glandulaires (dans lesquels le citrate est sécrété) est réduit dans les tumeurs. À l'inverse, le pic de créatine/choline est augmenté du fait de la prolifération cellulaire. En pratique, on étudie donc le rapport (choline + créatine)/citrate. Ce rapport est < 0,5 dans la zone périphérique normale et plus élevé dans le cancer. Le chevauchement des spectres obtenus dans les cancers et le tissu adénomateux rend la détection tumorale difficile, voire impossible dans le compartiment interne.

Les techniques actuelles de spectroscopie 3D permettent d'obtenir, dans un temps raisonnable (15 min), plusieurs spectres provenant de plusieurs rangées de voxels répartis sur toute la prostate. Cette technique est donc possible sans avoir besoin de connaître a priori la position du cancer.

Les résultats sont présentés sous la forme d'une grille superposée à une image IRM morphologique matérialisant les voxels spectroscopiques. Le spectre obtenu dans chaque voxel (ou le rapport [choline + créatine]/citrate) est indiqué dans la case correspondante de la grille.

La résolution spatiale de cette spectroscopie 3D reste cependant faible, avec des voxels de 0,2 à 0,3 ml.

Imagerie de diffusion

L'IRM pondérée en diffusion est une nouvelle fonctionnalité qui permet de distinguer l'eau libre de l'eau restreinte dans les tissus avec, schématiquement, la possibilité de mettre en évidence un tissu tumoral très cellulaire qui aura un coefficient de diffusion faible (Fig. 17).

Le principe de l'IRM de diffusion est d'appliquer deux gradients intenses et symétriques afin que l'intensité du signal soit inversement proportionnelle à la mobilité des protons : les molécules qui se sont déplacées entre les deux impulsions perdent du signal et les molécules qui n'ont pas eu de mouvements émettent du signal. Un tissu tumoral très cellulaire aura ainsi peu de mouvements, un coefficient de diffusion faible et un signal élevé.

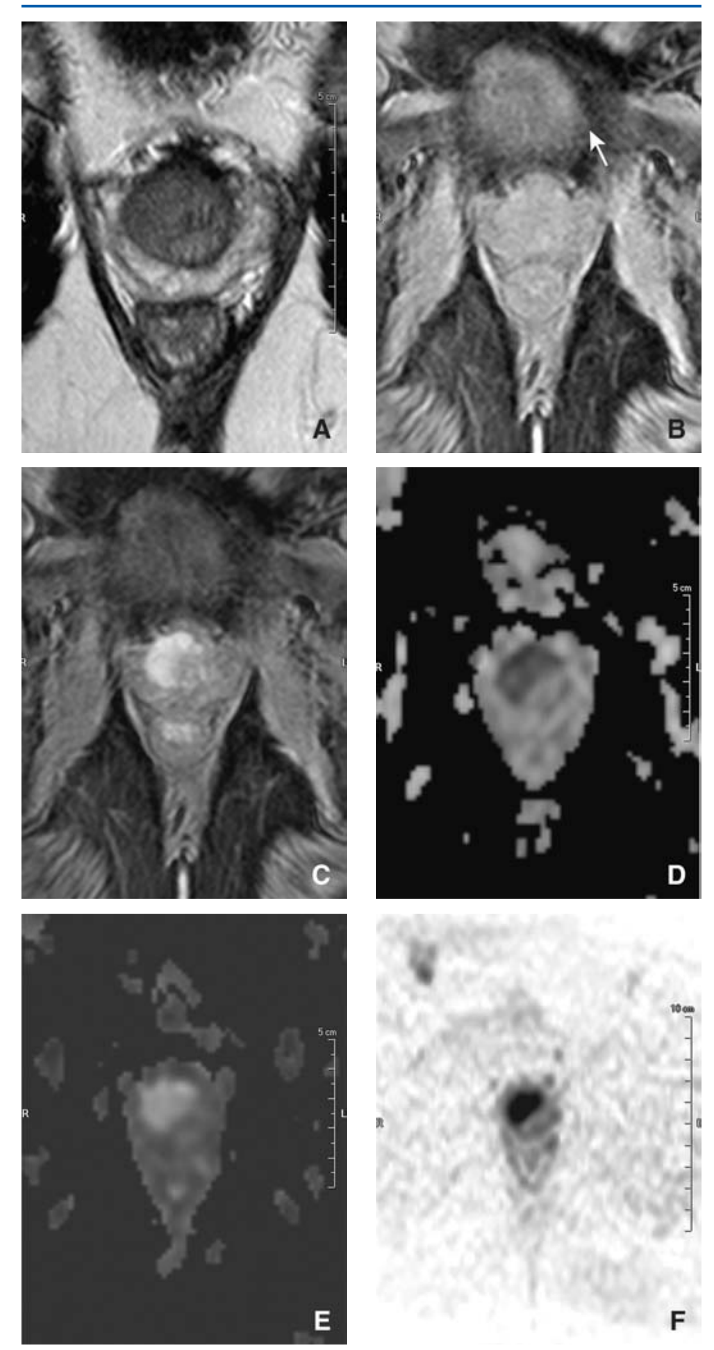


Figure 17. Imagerie couplant une imagerie morphologique en T2, une imagerie fonctionnelle en T1 avec séries dynamiques, et une imagerie de diffusion. La tumeur antérieure de la prostate se traduit par la sémiologie caractéristique d'un hyposignal homogène T2 difficile à repérer au sein de la zone de transition (A), d'une prise de contraste précoce (B sans préparation et C temps précoce) et d'une absence de diffusion (D, E, F : trois présentations différentes avec soustraction en négatif (D) en positif (E) et sans soustraction (F).

■ Sémiologie du cancer de la prostate

Sémiologie échographique

L'hypoéchogénicité lésionnelle est la représentation la plus fréquente [21]. La différence d'échogénicité avec le reste de la glande n'est pas toujours très nette et sa détection nécessite une optimisation de l'échelle de gris et des réglages de l'appareil. Le codage couleur peut aider dans l'identification des anomalies de structure (Fig. 18A à D).

Les formes isoéchogènes recouvrent des lésions très différentes : des lésions de petite taille, de grade peu élevé, découvertes sur des biopsies randomisées et sans traduction ultrasonore ou des lésions classiques dont l'échogénicité est similaire au parenchyme prostatique adjacent et ainsi non détectables en échographie (Fig. 15) : la recherche d'un codage couleur de ces lésions aide parfois à repérer ces lésions et orienter les biopsies (Fig. 18E, F). Enfin, même des lésions volumineuses, extensives, infiltrantes peuvent être très difficiles à reconnaître en échographie si on ne cherche des anomalies de contour ou la perte de la différenciation entre la zone périphérique et la zone de transition.

Les lésions hyperéchogènes ou calcifiées sont plus rares : l'observation de microcalcifications est rare au sein de la tumeur (moins de 1,5 %) : le type histopathologique correspond à une tumeur peu différenciée (score 9-10 de Gleason) comparée au comédocarcinome du sein. Ces calcifications de la matrice

Figure 18. Sémiologie échographique des cancers de la zone périphérique de la prostate en mode B et en Doppler couleur.
A, B. Plage hypoéchogène de la base latérale droite avec codage couleur.
C, D. Plage hypoéchogène plus large de la région postérolatérale gauche de la zone périphérique avec hypervascularisation nette en Doppler couleur.
E, F. La lésion n'est pas définie en mode B mais le codage couleur permet de l'identifier au sein de la zone périphérique droite.
G, H. Nodule circonscrit hypervascularisé de la partie postérieure de la zone périphérique gauche.

tumorale sont distinguées des calcifications bénignes (corps amylacés) au contact ou englobées par la tumeur.

Les exceptionnelles formes pseudokystiques sont trompeuses avec une large composante kystique, un développement extra-prostatique, des zones charnues hypervascularisées orientant la réalisation des biopsies.

Le risque qu'un nodule ou une plage hypoéchogène soit un cancer augmente avec sa taille (36 % < 0,5 cm, 53 % < 1 cm, 72 % > 1 cm) [22].

La détection d'un codage couleur (nodule hypervascularisé) au sein d'un nodule ou d'une plage hypoéchogène augmente de



façon significative le risque que cette lésion soit un cancer (Fig. 18G, H) [23].

Les cancers de la prostate sont bien vascularisés avec un signal Doppler couleur au niveau des plages ou nodules hypoéchogènes ; la présence de ce signal renforce la suspicion de cancer et augmente la valeur prédictive positive du nodule hypoéchogène, mais l'absence de signal n'élimine pas un cancer de la prostate et il existe notamment des cancers très indifférenciés infiltrants sans codage couleur ; a contrario, la vascularisation est riche dans certaines prostatites granulomateuses et simule une lésion néoplasique.

Tableau 4.
Critères en imagerie par résonance magnétique morphologiques et fonctionnels du cancer de la prostate.

Morphologiques	Hyposignal T2
	Homogénéité de la zone tumorale
	Topographie extraglandulaire
	Forme nodulaire ou en plage
Fonctionnels	Rehaussement intense et précoce
	Restriction de la diffusion

L'échographie de contraste (après injection de microbulles) est susceptible de sensibiliser la recherche d'une hypervascularisation de la lésion tumorale.

L'échographie s'attache ainsi à repérer des anomalies d'échogénicité et de vascularisation de la zone périphérique de la prostate en étudiant attentivement la languette antérolatérale.

Les nodules de la zone de transition sont en grande majorité des nodules d'hyperplasie d'échogénicité variable et il est ainsi difficile et rare de détecter une tumeur au sein des nodules de la zone de transition qui peuvent être hypoéchogènes. Seules les tumeurs de grande taille peuvent être suspectées devant l'asymétrie nette de la zone de transition, l'homogénéité et l'hypervascularisation de la tumeur.

La faible sensibilité et la faible spécificité de l'échographie dans la détection du cancer sont des arguments pour n'utiliser l'échographie que comme mode de guidage des biopsies. Il ne faut pas néanmoins oublier la sémiologie échographique qui permet de détecter des zones hypoéchogènes et vascularisées. Cette connaissance facilite la réalisation des biopsies dans les zones suspectes. Il convient aussi d'être exigeant sur la qualité des examens échographiques (matériel, sonde endorectale, réglages de l'appareil, contrôle de qualité).

Sémiologie d'imagerie par résonance magnétique

La sémiologie du cancer de la prostate en IRM est classiquement celle d'une lésion en hyposignal T2 avec un rehaussement intense et précoce sur les séquences dynamiques après injection de produit de contraste et une restriction de la diffusion (Tableaux 4, 5) (Fig. 19).

Hyposignal en séquences T2

L'hyposignal en séquences T2 de forme nodulaire ou en plage est facilement reconnaissable dans la zone périphérique si celle-ci présente un signal élevé en T2, avec une différence de contraste qui facilite cette détection. On ne retient pas comme suspect l'hyposignal en bande ou triangulaire. La zone périphérique ne présente pas toujours un signal intense noyant la plage tumorale en hyposignal au sein des modifications non tumorales. L'hyposignal diffus et les prises de contraste diffuses sont interprétés comme indéterminés. L'hyposignal diffus de la zone périphérique peut s'observer dans la pathologie inflammatoire ou fibreuse. Les lésions tumorales dispersées au sein des structures glandulaires ne sont pas suffisamment confluentes pour être reconnaissables par les techniques d'imagerie.

Prise de contraste intense et précoce dans les lésions tumorales

L'intensité de cette prise de contraste est difficile à quantifier de manière absolue même si les développements actuels proposent des voies de recherche avec des logiciels de quantification (Fig. 20).

La précocité doit être précisée par rapport au rehaussement de la zone périphérique et la zone d'HBP. La résolution temporelle doit encore être améliorée pour couvrir à la fois toute la glande en coupes fines de 3 ou 4 mm et pour détecter le moment idéal du pic de rehaussement précoce.

Tableau 5.
Critères en imagerie par résonance magnétique (IRM) de suspicion de malignité d'une lésion prostatique présentant un hyposignal T2 et une prise de contraste [a].

Critères de forte présomption (cancer ou probablement cancer)	
Rehaussement	Rehaussement intense et précoce
	Restriction de la diffusion
Hyposignal	Hyposignal homogène
Critères morphologiques	Forme caractéristique (nodulaire ou en plage ZP, de contour géographique ou mal limité ZT, de forme aplatie ou lenticulaire SFMA)
Extension	Extension extraprostatique (ZP) et au tissu fibromusculaire antérieur (ZT, SFMA)
Concordance entre T2-W et T1-W DCE	Concordance des contours et de la topographie
Critères de faible présomption (normal ou probablement normal)	
Rehaussement	Rehaussement progressif et persistant
	Pas de restriction de la diffusion
Hyposignal	Hyposignal hétérogène avec de petits spots en hypersignal
Critères morphologiques	Forme caractéristique (ZP-forme triangulaire, ZT-arrondie, bien limitée, avec halo périphérique en hyposignal) au sein d'une prostate multinodulaire de grande taille (HBP)

ZP : zone périphérique ; ZT : zone de transition ; SFMA : stroma fibromusculaire antérieur ; HBP : hyperplasie bénigne de la prostate.
[a] Les critères IRM permettent d'établir une échelle de confiance diagnostique allant de 1 à 5 et utilisée pour le choix des indications de la biopsie : 1 normal, 2 probablement normal, 3 équivoque, 4 probablement cancer, 5 cancer. Quand l'un des critères diagnostiques ne permet pas de classer la lésion dans les catégories de forte ou de faible suspicion, la lésion est considérée comme équivoque.

Le rehaussement intense et précoce renforce la confiance diagnostique devant une plage en hyposignal. Elle peut révéler une zone suspecte au sein d'un hyposignal diffus de la zone périphérique (Fig. 21).

Elle permet de repérer un hyposignal non détecté sur la lecture initiale des séquences en T2. Elle est d'un apport incontestable dans l'étude de l'apex prostatique, de la base prostatique et de la zone de transition.

L'intensité et la précocité du rehaussement ne sont pas spécifiques du cancer de la prostate puisque les mêmes observations sont faites pour les lésions de prostatite granulomateuse (plage focale) (Fig. 22) ou les lésions inflammatoires diffuses (prostatite aiguë) et plus rarement pour certains nodules d'hyperplasie de la zone périphérique (Fig. 23).

Le taux de détection des foyers tumoraux sur les séquences en T2 varie beaucoup selon les études avec des chiffres variant entre 60 et 70 % [24-26]. Elle reste décevante pour plusieurs raisons : la sémiologie en T2 est identique pour la pathologie bénigne (prostatite, fibrose, hyperplasie adénomateuse, artefacts hémorragiques postbiopsie, etc.). Un hyposignal diffus peut ainsi masquer les foyers tumoraux et à l'inverse un foyer localisé peut simuler une tumeur prostatique.

Pour pallier ce manque de spécificité, les équipes ont associé la sémiologie morphologique à une sémiologie basée sur la prise de contraste des lésions tumorales et plus récemment une sémiologie basée sur la restriction de diffusion. D'autres équipes ont associé les séquences morphologiques et une étude spectroscopique.

Il est maintenant bien établi que la cinétique de rehaussement du cancer de la prostate après injection d'un bolus de gadolinium est différente de celle des tissus prostatiques bénins [27, 28]. Le cancer se rehausse plus tôt, plus intensément et présente un *wash-out* plus important que les tissus bénins. La détection de cette prise de contraste est liée à plusieurs facteurs : la taille de la lésion, sa densité tumorale, son degré de différenciation.

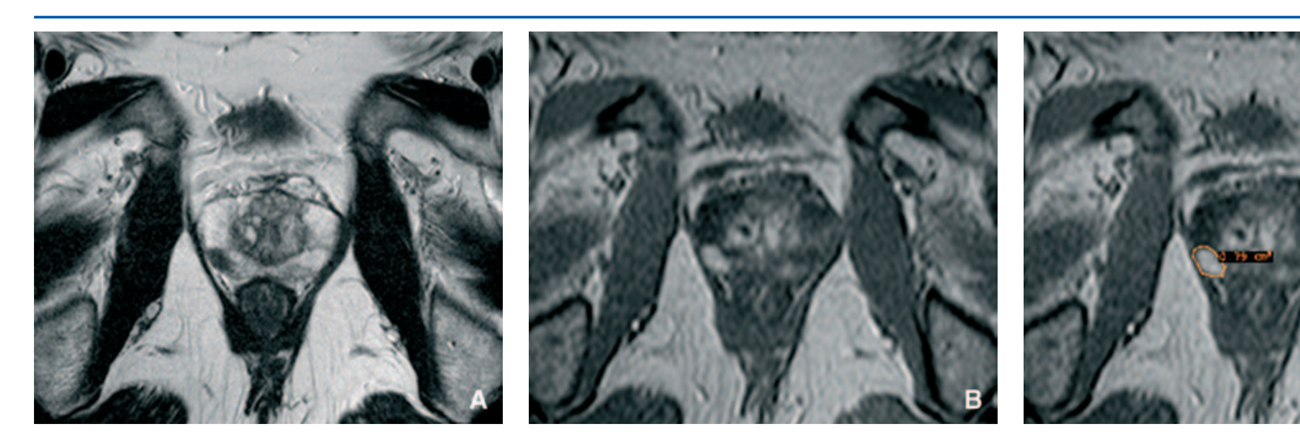


Figure 19. Sémiologie classique en imagerie par résonance magnétique d'une tumeur de la zone périphérique avec la concordance entre un hyposignal de la zone périphérique (A) et une prise de contraste précoce et intense (B) (temps précoce) avec contourage et mesure du volume estimés à 0,79 cm^2 et à 0,5 cm^3 (C).

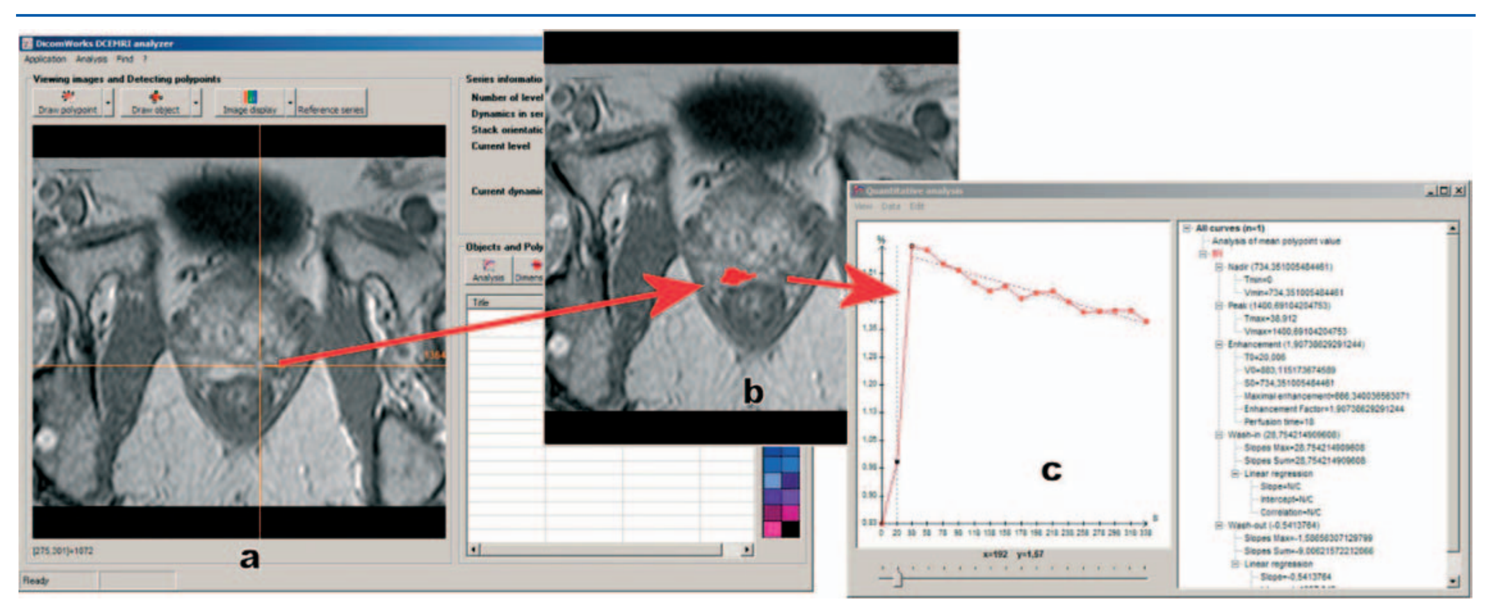


Figure 20. Courbes de quantification du rehaussement lésionnel en fonction du temps : les logiciels permettent d'étudier les courbes du signal en fonction du temps avec reconnaissance « semi-automatique » des zones de rehaussement maximal permettant de définir des paramètres comme la pente, le pic le plus élevé et la pente de lavage du produit de contraste.

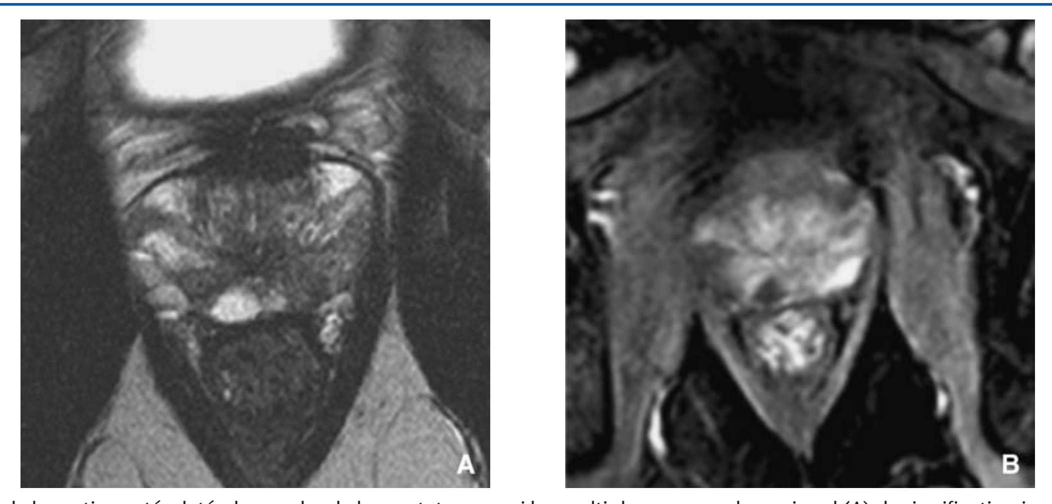
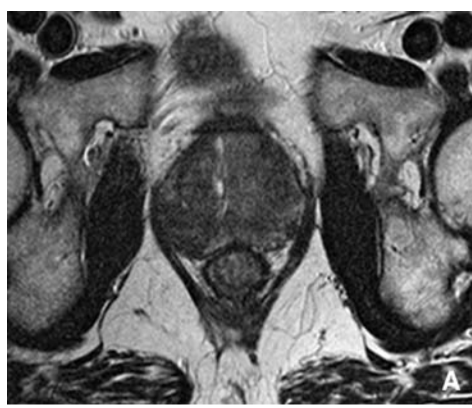


Figure 21. Tumeur de la partie postérolatérale gauche de la prostate : parmi les multiples zones en hyposignal (A) de signification incertaine en T2, un foyer ovalaire prend le contraste de façon intense et précoce (B) dans l'angle postérolatéral gauche. *Prostate specific antigen* (PSA) 8 ng ; quatre biopsies positives dont les deux dirigées sur la lésion (5 mm/10 mm et 3 mm/10 mm).



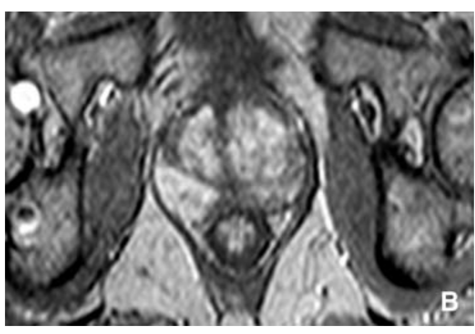


Figure 22. Prostatite granulomateuse avec une large plage en hyposignal T2 (A) du lobe droit avec une prise de contraste intense (B).

Au niveau de la zone de transition, le diagnostic est plus difficile en raison de la présence des nodules d'HBP, mais l'attention est portée sur la topographie souvent très antérieure des tumeurs au contact du stroma fibromusculaire antérieur, sur l'extension antérieure au niveau du stroma fibromusculaire et au-delà, sur la forme géométrique des lésions, sur l'homogénéité de leur signal en T2 et en T1 gadolinium, sur l'hyposignal franc des lésions et la concordance entre l'homogénéité du signal en T2 et la prise de contraste précoce (Fig. 24).

Les signes ne sont pas spécifiques du cancer puisque les nodules d'HBP à très forte prédominance stromale (Fig. 25) ou les lésions de prostatite granulomateuse ont la même présentation en IRM. Néanmoins la plupart des nodules d'HBP à composante glandulaire ont une sémiologie différente avec un signal T2 variable et surtout hétérogène avec des petites ponctuations en hypersignal et une prise de contraste plus retardée, moins importante et de décroissance lente sur les séquences successives (Fig. 26).

Ces réserves nous permettent ainsi d'insister sur l'importance de l'association des signes suivants pour renforcer la suspicion d'une lésion suspecte en IRM (Tableaux 4, 5) :

- hyposignal T2 ;
- homogénéité de la zone tumorale ;
- forme en plage ou plus nodulaire ;
- rehaussement précoce et intense ;
- restriction de la diffusion.

Ces critères sont ainsi morphologiques et « fonctionnels », traduction de l'angiogenèse ou de la cellularité de la tumeur.

Ils sont applicables à la fois à la zone périphérique et à la zone de transition, même si au sein de l'HBP, des nodules d'hyperplasie peuvent avoir le même comportement soulignant l'importance de la forme de la lésion.

Il faut y ajouter d'autres critères liés à la topographie extra-glandulaire de la tumeur :

- dans les tumeurs postérieures, cette topographie correspond à l'extension au-delà de la capsule de la lésion ;

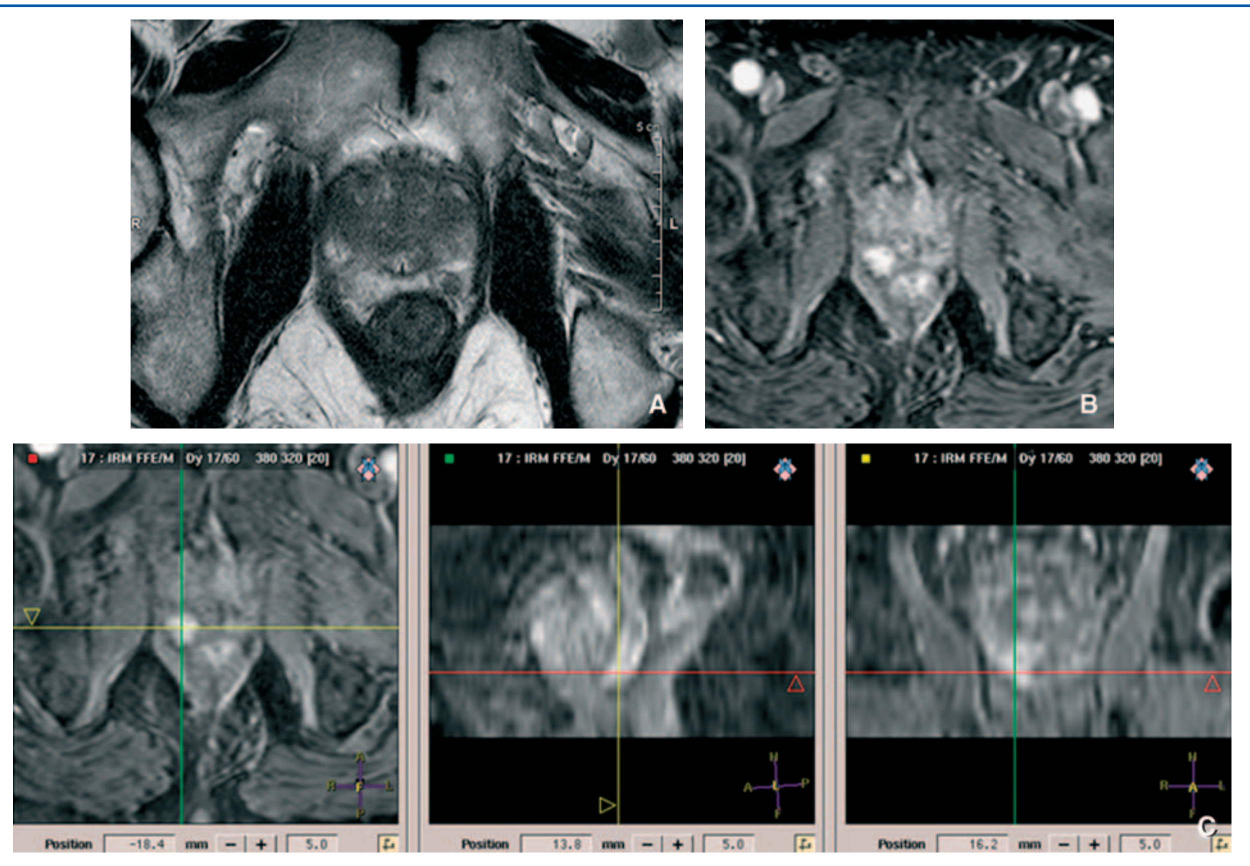


Figure 23. Adénomyome de la zone périphérique droite : la lésion nodulaire n'est pas visible en T2 (A) avec une prise de contraste intense et précoce (B) : toutes les biopsies dirigées sur la lésion sont négatives à l'apex droit (deux séries) après repérage dans les trois plans de l'espace (C). La découverte d'un foyer tumoral controlatéral à la base gauche a conduit à la réalisation d'une prostatectomie totale avec confirmation à la cartographie de l'absence de lésion tumorale à l'apex droit.





Figure 24. Sémiologie classique en imagerie par résonance magnétique d'une tumeur antérieure (*prostate specific antigen* [PSA] 16,5 ng/ml ; toucher rectal non suspect ; volume prostatique 25 ml) : la lésion tumorale de la partie antérolatérale droite de la prostate très homogène et en hyposignal T2 (A) est mieux délimitée par la prise de contraste intense et précoce (B).

- dans les tumeurs antérieures, cette topographie correspond à la topographie inhabituelle de la tumeur au sein du stroma extraglandulaire.

Il est ainsi important dans la détection des foyers tumoraux de se baser sur l'association de ses signes morphologiques en T2 et de signes basés sur la cinétique de prise de contraste.

Si quatre ou cinq critères sont présents, la lésion est suspecte et fait l'objet de biopsies échoguidées orientées par l'IRM.

Les lésions détectées sont dans notre expérience des tumeurs de plus de 7 mm de diamètre (plus de 0,2 ml).

Il est ainsi proposé d'interpréter ces signes sur une échelle de probabilité de lésion tumorale allant de 1 à 5 (1 normal, 2 probablement normal, 3 équivoque ou douteux, 4 probablement tumoral, 5 tumoral) [26].

Dans cette indication, il est ainsi demandé à l'IRM dynamique de repérer les lésions considérées comme suspectes et ainsi d'orienter les biopsies, notamment dans les zones d'accès difficile en échographie (lésions antérieures – lésions de la base, lésion de la partie antérolatérale de la zone périphérique, lésion en avant de l'urètre, lésions dans une glande de grande taille).

Sémiologie topographique et morphométrie en imagerie par résonance magnétique

L'IRM permet de détecter des tumeurs à partir de 0,2 ou 0,5 ml. Les corrélations entre les pièces de prostatectomie radicale et l'IRM ont bien montré le site d'origine de ces tumeurs significatives par leur volume (Tableaux 6, 7).

Il est ainsi possible de regrouper les principaux sites d'origine de ces tumeurs en plusieurs groupes :
- les tumeurs de la zone périphérique (base – milieu – apex) ;
- les tumeurs antérieures développées soit dans la zone de transition avec des lésions confinées à cette zone de transition (type 1), soit des lésions dépassant en avant la limite de la zone de transition représentée par les nodules d'HBP (type 2) (Fig. 27). D'autres lésions sont situées en avant dans le stroma fibromusculaire antérieur. Pour expliquer le développement de ces tumeurs au-delà de la glande, les acini très périphériques qui vont être le siège des tumeurs sont refoulés en avant par les nodules d'hyperplasie bénigne et au contact du stroma fibromusculaire antérieur et vont trouver à ce niveau un terrain pour croître (type 3) (Fig. 27).

Les tumeurs de l'apex appartiennent soit aux tumeurs postérieures, soit aux tumeurs antérieures lorsqu'elles siègent en avant de l'urètre.

■ Place de l'imagerie dans la stratégie diagnostique, pronostique et thérapeutique

Détection précoce et diagnostic

- Le taux de détection du protocole standard « en sextant » de six biopsies de la zone périphérique est de 25 à 30 % pour un taux de PSA entre 4 et 10 ng/ml. Pour une même population, l'optimisation du schéma des biopsies étendu à dix ou 12 biopsies périphériques permet d'obtenir une rentabilité de l'ordre de 45 % dans notre série et dans celles de Presti, Gore, Bauer et Chen [18, 20, 29, 30]. Cette optimisation permet de diminuer les biopsies itératives.
- Le taux de détection des lésions situées exclusivement dans la zone de transition est faible (2 %) : la faible rentabilité de ces biopsies ne permet pas de les recommander en routine.
- Selon la littérature, plutôt basée sur des IRM de la génération précédente, la précision de détection des lésions cancéreuses par l'IRM est de l'ordre de 75 % par l'IRM morphologique (T2 uniquement) par voie endorectale, et de l'ordre de 85 % si on lui ajoute une séquence injectée.
- Dans notre étude incluant l'IRM avant les biopsies, le taux de détection du protocole IRM et biopsies est de 68 % dans les conditions de notre pratique. Par rapport aux résultats des biopsies, nous avons analysé rétrospectivement 130 cas successifs de patients ayant bénéficié d'une IRM avant la réalisation des biopsies : sur cette série, si on se limite aux patients ayant un PSA < 10 ng/ml (n = 95), les chiffres sont les suivants : sensibilité = 97 % ; spécificité = 73 % ; précision = 88 % ; valeur prédictive positive = 87 % ; valeur prédictive négative = 90 %.

Tous les éléments qui permettent de se rapprocher de la description histopathologique de l'histoire naturelle du cancer en fonction de son site initial améliorent donc la spécificité du diagnostic en IRM, et permettent de réaliser un bilan plus complet en précisant leur nombre, leur topographie exacte, leur susceptibilité de présenter une extension extraglandulaire, mais aussi leur volume, qui est un facteur pronostique important.

La question principale est la sélection appropriée des patients pouvant bénéficier de ces indications de l'IRM avant biopsies :
- antécédents familiaux de cancer de la prostate ;
- élévation persistante et croissante du PSA avec premières séries de biopsies négatives ;
- persistance d'une élévation de taux de PSA au-delà de 2 ng après résection transurétrale (RTU) ou adénomectomie (Fig. 28, 29) ou après découverte d'une tumeur sur des copeaux de résection (Fig. 30).

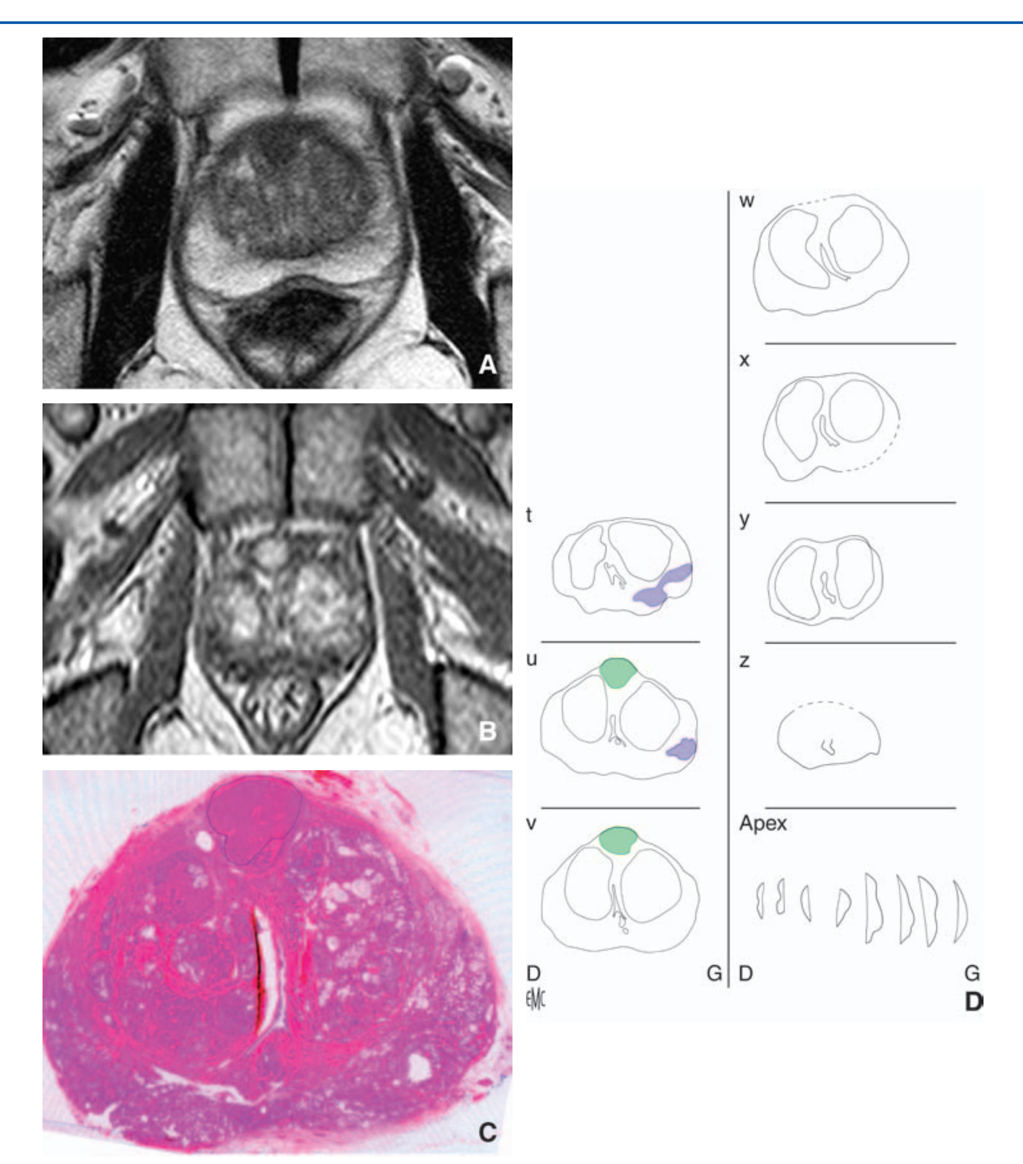


Figure 25. Adénocarcinome de la prostate de la partie postérolatérale gauche (en violet) traité par prostatectomie totale, associé à un nodule d'hypertrophie bénigne de la prostate à prédominance stromale de la partie très antérieure de la prostate : le nodule antérieur arrondi, homogène, bien limité se situe dans le stroma fibromusculaire antérieur et associe un hyposignal T2 (A) et une prise de contraste intense (B). La cartographie et l'histologie confirment que le nodule antérieur correspond à un nodule d'hyperplasie bénigne presque exclusivement stromal (C, D).

D'autres indications plaident en faveur d'une plus large indication de l'IRM :

- appréciation du volume tumoral pour une meilleure sélection des indications de curiethérapie, technique réservée aux petites tumeurs ;
- discussion de l'indication thérapeutique de surveillance active devant des microfoyers tumoraux ;
- cartographie tumorale avant prostatectomie radicale et notamment dans les prostatectomies avec préservation nerveuse.

L'IRM avant les biopsies ne doit être considérée comme une technique de dépistage, rôle qui est dévolu au dosage du taux de PSA mais sous l'angle d'une technique qui permet d'orienter les biopsies dirigées sur les sites de suspicion de cancer de plus de 0,2 ou de 0,5 ml, en s'affranchissant des modifications hémorragiques ou inflammatoires qui en gênent l'interprétation.

Pronostic

Le volume tumoral : la délimitation précise des limites des lésions est importante pour estimer le volume lésionnel, facteur pronostique déterminant. Les études de Stanford sur de grandes séries de prostatectomies radicales ont montré que les cancers de moins de 0,5 ml ne sont pas considérés comme significatifs [31], et qu'en dessous de 4 ml, l'extension extraprostatique est rare. En revanche, les cancers de plus de 12 ml ont une haute probabilité d'extension extracapsulaire ou séminale, excepté dans la zone de transition où le volume de 12 ml peut être associé à une tumeur intraprostatique et bien différenciée. L'étude IRM du volume lésionnel n'est pas toujours facile, surtout quand les lésions sont multiples ou mal limitées. Ponchietti [32] a montré en 1999 qu'elle était proche du volume histopathologique dans une fourchette de +/- 15 %, et Larson [33] montrait plus récemment, en 2003, que l'injection de produit de contraste améliore l'estimation du volume, donnant une forte corrélation avec le volume histologique. Ceci est particulièrement vrai dans la zone de transition, où les limites des lésions, mélangées à des zones myomateuses, glandulaires ou kystiques sont difficiles à visualiser sur les séquences en pondération T2. Dans la zone périphérique, l'injection aide aussi à déterminer le volume lésionnel, surtout si la prostate est le siège de remaniements cicatriciels. L'estimation du volume lésionnel peut aussi permettre de décider du meilleur traitement en fonction de l'état clinique et du désir du patient, et avoir un intérêt dans le suivi des patients sous curiethérapie [34-36] ou ultrasons focalisés (Ablatherm™) [37].

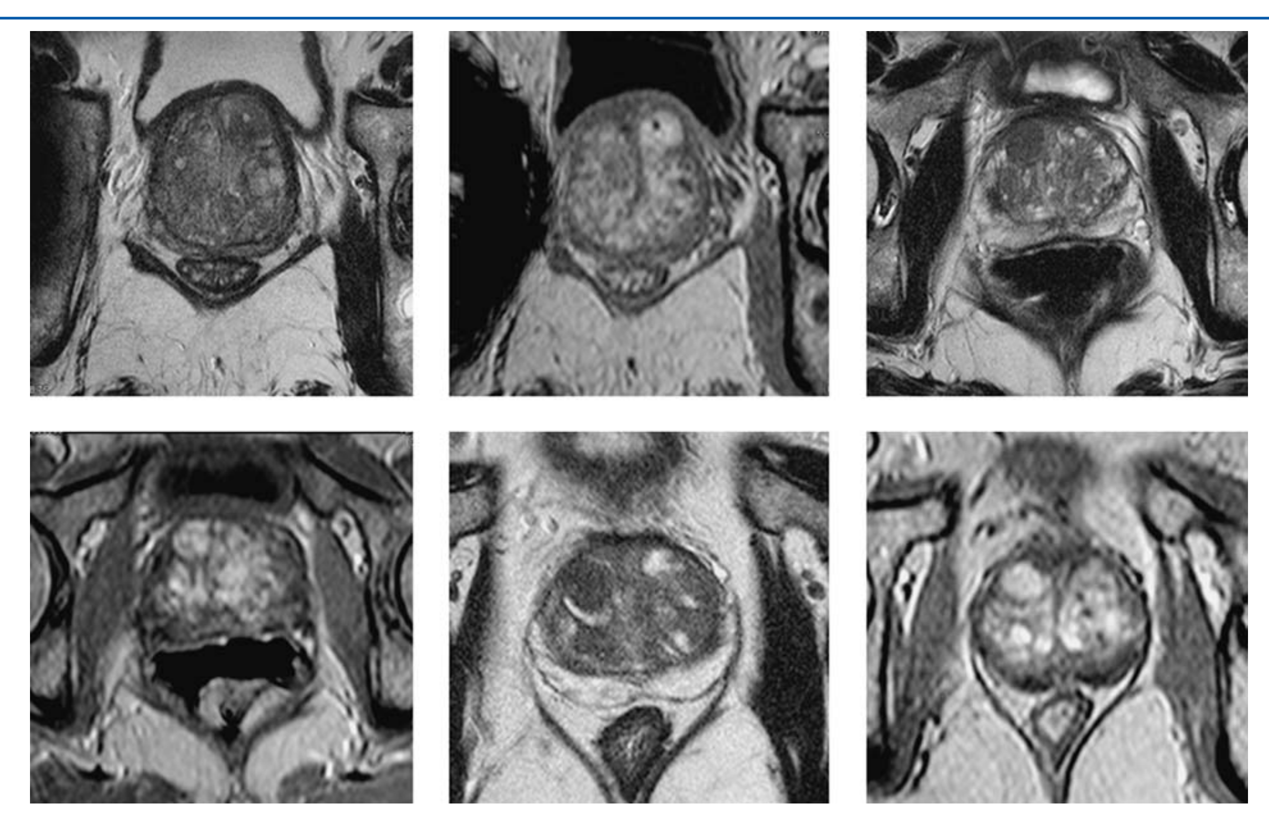


Figure 26. Exemples de plusieurs nodules d'hyperplasie bénigne de la prostate avec une sémiologie caractéristique chez trois hommes avec hypertrophie bénigne de la prostate : nodule arrondi ou ovalaire, régulier, homogène ou avec de petits spots en hypersignal T2 avec une prise de contraste homogène et intense.

Tableau 6.
Volume tumoral (à partir de 24 pièces de prostatectomie radicale) en fonction du site d'origine et du volume de la tumeur (0,2 et 0,5 ml) [9].

	Moyenne (ml) tous cancers	Moyenne (ml) cancers < 0,2 ml	Moyenne (ml) cancers 0,2-0,5 ml	Moyenne (ml) cancers > 0,5 ml
Nombre de cas	56	17	9	30
Cancers	1,31	0,07	0,39	1,36
ZP	(0,01-6,32)	(0,01-0,11)	(0,34-0,5)	(0,51-6,32)
Cancers	3,00	0,06	0,39	2,44
TZ	(0,05-16,87)	(0,05-0,18)	(0,26-0,5)	(0,59-16,87)
Toutes tumeurs	1,79	0,07	0,39	1,77
	(0,01-16,87)	(0,01-0,18)	(0,26-0,5)	(0,51-16,87)

ZP : zone périphérique ; ZT : zone de transition.

Tableau 7.
Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (T2 et T1 gadolinium séries dynamiques) pour la détection des cancers de la prostate (à partir de corrélations entre l'IRM et les pièces de prostatectomie radicale) [9].

Volume tumoral	> 0,2 ml	> 0,5 ml	toutes les tumeurs
Sensibilité (IC 95 %)	76,9 (68,5-85,3)	90,0 (84-96)	55,5 (45-65)
Spécificité (IC 95 %)	91,2 (85,5-96,9)	87,9 (81,3-94,4)	90,0 (84-96)
VPP (IC 95 %)	85,7 (78,7-92,7)	77,1 (68,7-85,5)	88,6 (82-95)
VPN (IC 95 %)	85,2 (78,1-92,3)	95,0 (90,6-99,3)	57,4 (49,2-68,8)

IC : intervalle de confiance.

L'IRM permet ainsi une approche encore imparfaite du volume tumoral en s'appuyant sur les données combinées des séquences en écho de spin T2 et sur les séries dynamiques après injection de produit de contraste. Nous avons montré récemment une bonne corrélation dans les tumeurs antérieures sur les séquences précoces après injection, même si l'angiogenèse tumorale reste variable (Fig. 31, 32). La principale limite reste que les foyers tumoraux ont tendance à pénétrer le stroma en laissant de larges plages de glandes normales, sous-estimant ainsi le volume tumoral.

Bilan d'extension

L'information principale attendue de l'IRM est de confirmer le caractère confiné à la glande ou non du cancer en évaluant l'intégrité de la capsule prostatique et des vésicules séminales (Fig. 33).

Si l'IRM reste le meilleur examen d'imagerie pour faire le bilan d'extension locale du cancer de la prostate, ses résultats sont contradictoires et discutés.

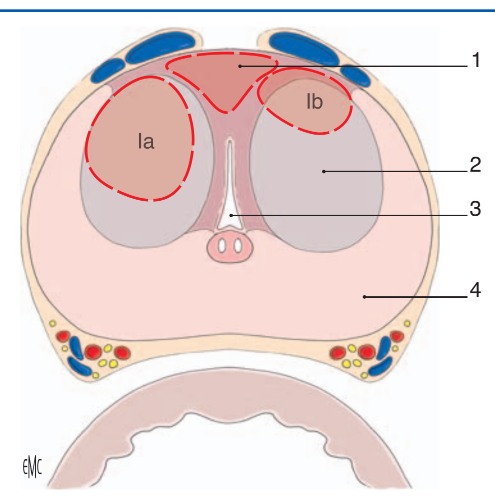


Figure 27. Représentation schématique de la typologie des tumeurs antérieures. Elles siègent préférentiellement à la partie antérieure de la glande, soit enchâssées dans la zone de transition (type 1a), soit latéralement à cheval sur la zone de transition et le stroma fibromusculaire (type 1b), soit dans le stroma fibromusculaire à la partie médiane. 1. Stroma fibromusculaire antérieur ; 2. zone de transition ; 3. urètre ; 4. zone périphérique.

Extension extraprostatique

La sensibilité de détection du franchissement capsulaire est médiocre (22-82 %) et sa spécificité meilleure (61-100 %). La fiabilité globale reste variable (53-95 %).

Dans l'interprétation de la fiabilité de l'IRM dans la détection d'un envahissement extraprostatique, plusieurs commentaires sont nécessaires :

- les difficultés de détection de la lésion rendent plus difficile l'analyse de l'extension extraprostatique, surtout si des remaniements inflammatoires ou hémorragiques gênent l'analyse de la glande. Ces difficultés soulignent l'importance d'un bilan IRM avant biopsies pour en améliorer les performances ;
- la sémiologie de l'extension extracapsulaire, basée sur des signes dont l'interprétation reste difficile, voire subjective : voussure régulière ou non du contour prostatique au contact d'une zone en hyposignal, épaississement en hyposignal de la région capsulaire, infiltration de la graisse périprostatique, asymétrie des bandelettes neurovasculaires (Fig. 34). Les signes directs (bombement capsulaire, invasion directe de la graisse périprostatique) restent les critères les plus reproductibles. Harris et al. [38] ont insisté sur l'expérience de l'opérateur et sur le rôle de la courbe d'apprentissage.

Jager et al. [39] ont montré que la sensibilité de l'IRM endorectale était de 14 % pour les envahissements extracapsulaires de moins de 1 mm, de 67 % pour ceux de 1-3 mm et de 100 % quand la pénétration était supérieure à 3 mm (Fig. 35). La limite de 1 mm est souvent acceptée par les anatomopathologistes comme la définition en dessous de laquelle l'envahissement est considéré comme microscopique. La détection des envahissements de plus de 3 mm est un challenge accessible à l'imagerie. Il est à noter qu'un franchissement capsulaire minime ne contre-indique pas une prostatectomie radicale.

Il faut également bien séparer l'envahissement extraprostatique des marges chirurgicales envahies quand l'incision chirurgicale traverse la tumeur sans que l'on puisse déterminer, dans l'interprétation des pièces de prostatectomie, si ces limites chirurgicales positives correspondent à une extension extraprostatique ou à une incision dans la tumeur à l'intérieur de la capsule.

Envahissement des vésicules séminales

Là aussi, la sensibilité de l'IRM reste faible mais variable (25-71 %). Sa spécificité (62-99 %) et sa fiabilité globale (60-89 %) sont plus acceptables [38, 40, 41]. Les critères d'envahissement des vésicules séminales sont un hyposignal de tout ou partie de la vésicule séminale. Ce signe prend d'autant plus de valeur qu'il siège à la partie inféro-interne d'une vésicule séminale large. Cet hyposignal de la tumeur tranche ainsi avec l'hypersignal de l'autre partie de la vésicule séminale (Fig. 35). Cet hyposignal peut aussi toucher dans les lésions de la base la partie interne de deux vésicules séminales (Fig. 35). Cette analyse est facilitée par la réalisation des plans coronal et sagittal en complément du plan axial. Les faux positifs les plus difficiles à éviter sont liés aux effets de volume partiel entre une tumeur de la base et les vésicules séminales. Les faux négatifs sont surtout le fait d'envahissements microscopiques. Il convient d'être attentif aux pièges diagnostiques des saignements après biopsies (intérêt des coupes sans préparation en T1), des dépôts amyloïdes dans la paroi, des calculs intraluminaux qui peuvent être pris pour un envahissement localisé. L'âge avancé, les antécédents d'hormonothérapie ou de radiothérapie peuvent aussi entraîner un hyposignal diffus des vésicules séminales.

Globalement, la fiabilité de l'IRM pour distinguer les stades intraprostatiques (≤ T2) des envahissements extraglandulaires



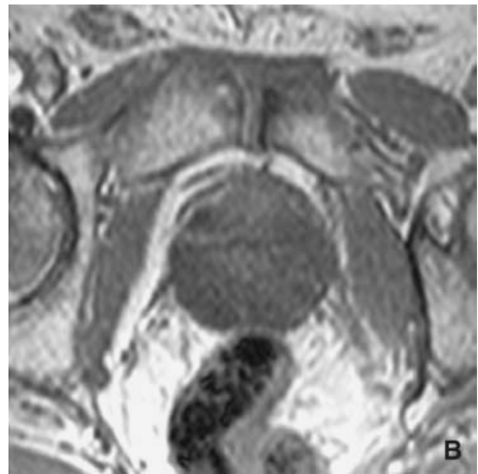




Figure 28. Adénocarcinome de la prostate de topographie antérieure chez un homme de 73 ans avec adénomectomie en 1988, signes de prostatisme et élévation du taux de PSA (*prostate specific antigen*) à 12 ng/ml. Sur l'imagerie par résonance magnétique prébiopsie, la lésion nodulaire antérieure se démarque bien en l'absence d'hypertrophie bénigne de la prostate de la zone périphérique par son hyposignal T2 (A) et sa prise de contraste intense (B sans préparation et C temps précoce). Seule la biopsie dirigée antérieure est positive (10 mm/12 mm).

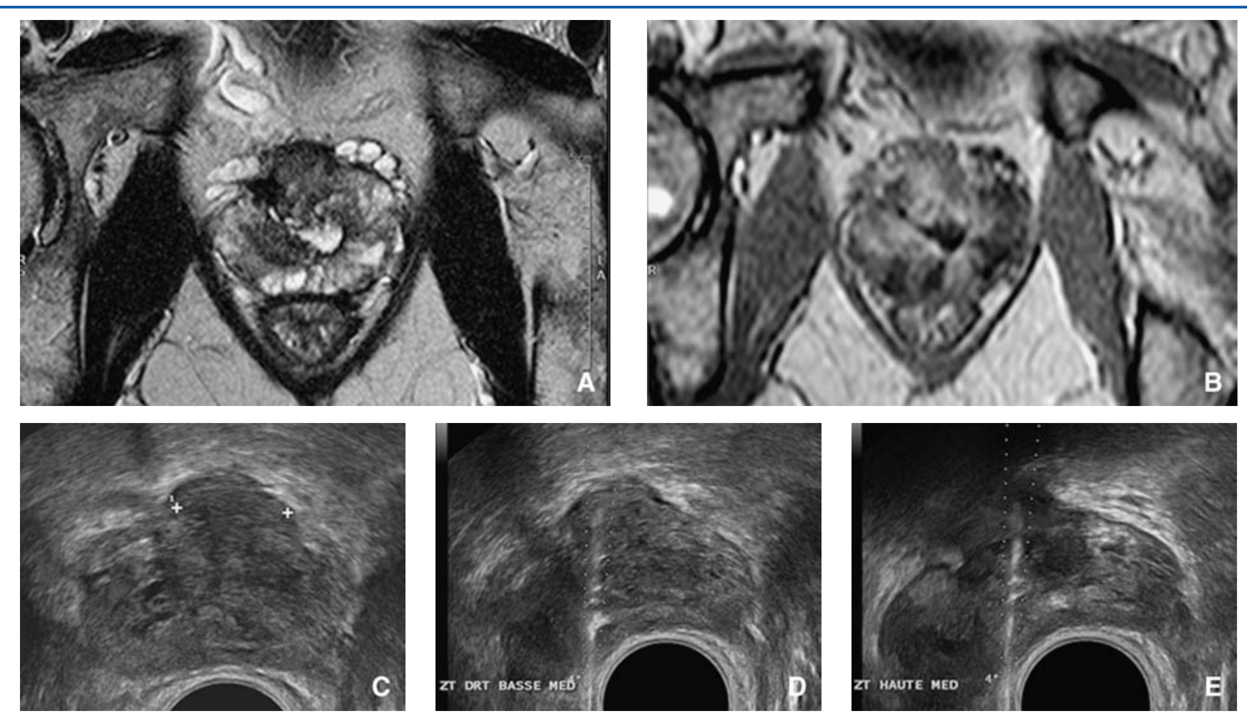


Figure 29. Adénocarcinome de la prostate après RTU (résection transurétrale) de la prostate ; persistance d'une élévation du taux de PSA (*prostate specific antigen*) à 9 ng/ml. Voussure de la partie antérieure de la loge de résection (A. Écho de spin T2. B. Écho de gradient T1) avec une prise de contraste modérée. Orientées par l'imagerie par résonance magnétique, les deux biopsies dirigées sont seules positives (5 mm/12 mm et 2 mm/9 mm) (C à E. Biopsies échoguidées).

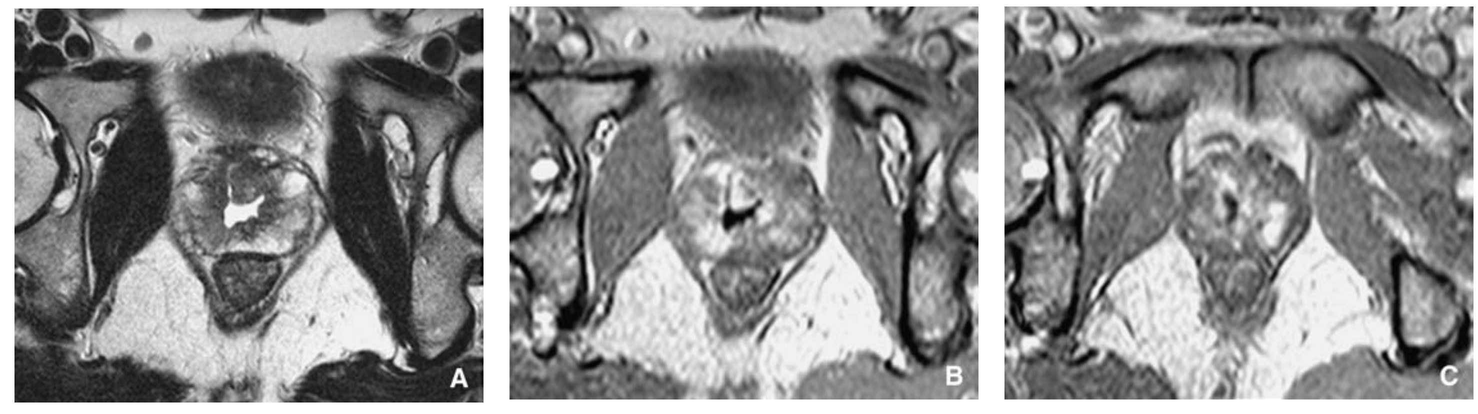


Figure 30. Adénocarcinome de la prostate découvert sur les copeaux de résection : l'imagerie par résonance magnétique réalisée dans le bilan préopératoire confirme un hyposignal autour de la loge de résection (A) avec un autre foyer de la zone périphérique gauche avec une prise de contraste plus difficile à interpréter en raison des remaniements inflammatoires après résection (B, C).

(≥ T3, par franchissement capsulaire et/ou envahissement des vésicules séminales) varie de 51 % (soit l'équivalent d'un diagnostic au hasard) à 76 %. Des méta-analyses récentes ont confirmé l'hétérogénéité des séries de la littérature et le résultat globalement médiocre de l'IRM dans la distinction des stades T2 et T3.

Ces résultats contradictoires laissent ainsi ouvertes les discussions sur la place de l'IRM dans le bilan d'extension locale d'un cancer de la prostate cliniquement localisé. Pour certains auteurs, l'IRM ne modifie pas la prise en charge thérapeutique. Pour d'autres, l'association des données cliniques, biologiques et des constatations histopathologiques (biopsies) et IRM améliore la prédiction des stades T3.

L'étude de D'Amico sur 1 025 patients traités par prostatectomie a aussi montré que le taux de récidive biologique était significativement plus élevé quand l'IRM préopératoire était en faveur d'un stade T3, quelles que soient les données du toucher rectal, du PSA et du score de Gleason [42].

Il a été ainsi proposé d'intégrer l'IRM dans les classifications pronostiques (nomogramme des cancers de la prostate) [43].

Ces remarques permettent d'insister sur la réalisation et l'interprétation de l'examen IRM :

- la réalisation de l'IRM avant biopsies permet d'éviter les pièges des remaniements hémorragiques et inflammatoires à l'origine de certaines erreurs de stadification ;
- les conditions d'optimisation de l'examen (critères de qualité) ;
- l'interprétation par des radiologues spécialisés impliqués dans la lecture, les corrélations histopathologiques et les réunions de concertation pluridisciplinaires ;
- la sémiologie privilégie les signes directs d'extension extraprostatique pour obtenir une spécificité excellente au détriment de la sensibilité en rappelant que les signes discrets qui prêtent à discussion ne contre-indiquent aucunement un traitement curatif et que le rôle de l'imagerie n'est pas la détection des envahissements microscopiques (Fig. 33).

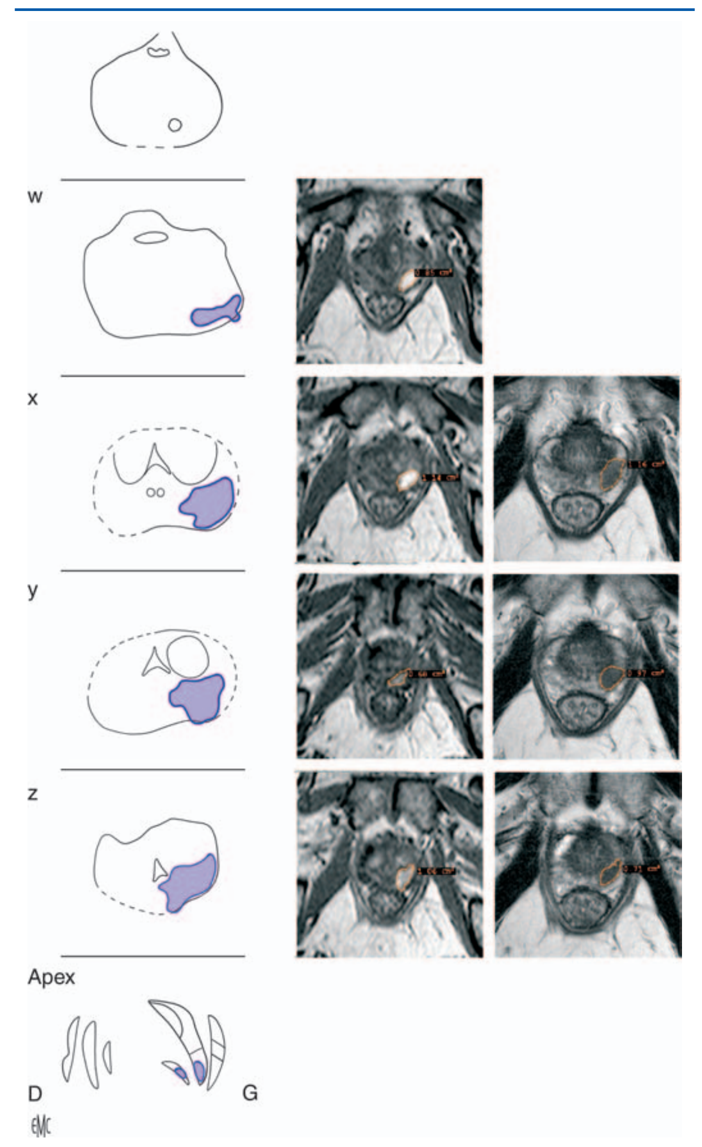


Figure 31. Corrélation entre les cartographies histologiques (colonne de gauche), en T1 après injection de gadolinium (colonne centrale), et en T2 écho de spin turbo (colonne de droite) d'un cancer de la zone périphérique. Sur les schémas histologiques (calqués en taille réelle), les limites de la prostate sont reproduites en gris, et les zones cancéreuses en violet. Les estimations (indépendantes) des volumes lésionnels étaient respectivement de 1,37 cm^3, 1,81 cm^3, et 1,23 cm^3. Cet exemple illustre la proximité des estimations des contours, du nombre des lésions et de leur volume.

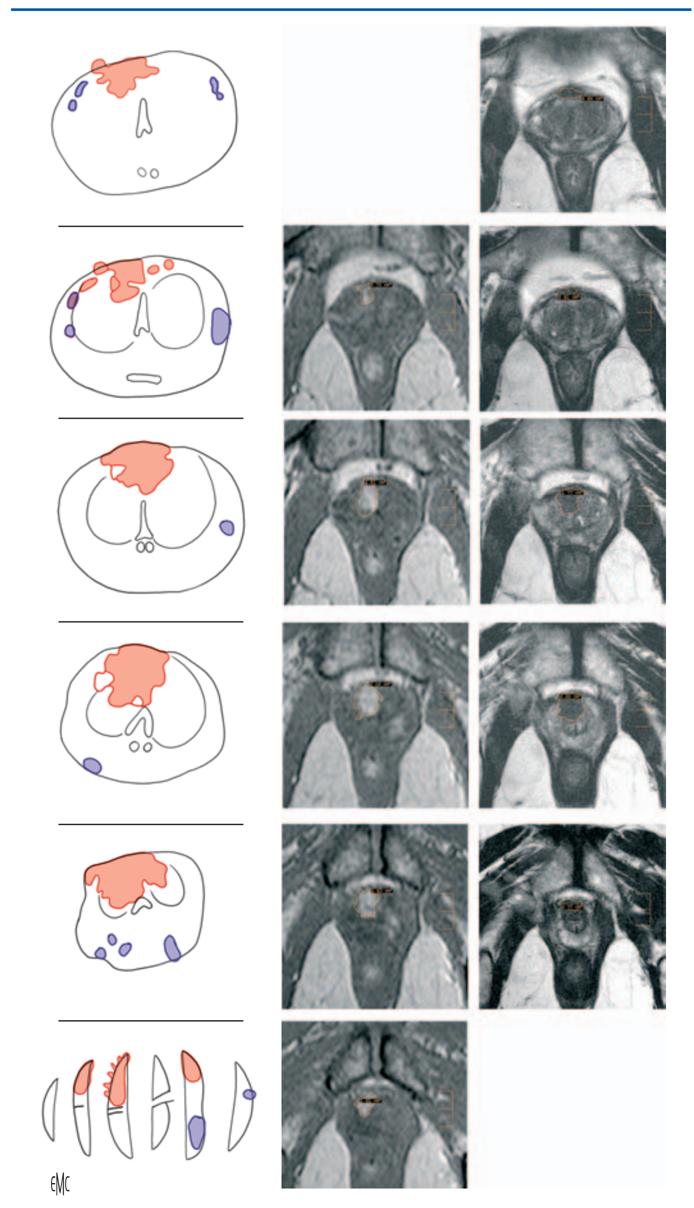


Figure 32. Corrélation entre les cartographies histologiques (colonne de gauche), en T1 après injection de gadolinium (colonne centrale), et en T2 écho de spin (colonne de droite) d'un cancer de la zone de transition. Sur les schémas histologiques (calqués en taille réelle), les limites de la prostate sont reproduites en gris et les zones cancéreuses en rouge. Les estimations (indépendantes) des volumes lésionnels étaient respectivement de 3,84 cm^3, 3,03 cm^3, et 2,72 cm^3. Cet exemple illustre l'intérêt de l'injection du produit de contraste pour détecter et estimer le volume des lésions de la zone de transition (ici difficile à détecter en pondération T2). La zone périphérique comporte six foyers de cancer de moins de 0,5 cm^3 qui n'ont pas pu être détectés en imagerie par résonance magnétique.

Bilan préthérapeutique

Dans le cas où le patient relève d'un traitement curatif, certaines informations complémentaires peuvent aussi aider à choisir le traitement ou la technique chirurgicale les plus adaptés, et dans certains cas à évaluer le pronostic de la maladie. Il faut s'attacher à les voir figurer dans le compte-rendu :

- le nombre et la topographie des lésions trouvées ; leur caractère uni- ou bilatéral : ces informations vont permettre au chirurgien d'adapter sa dissection, quelle que soit la voie d'abord. La dissection des différentes faces de la glande peut se faire en empruntant un trajet dit « extrafascial », « interfascial » ou « intrafascial », selon que l'on passe à distance des fascia viscéral et pariétal, entre ces deux fascia, ou en rasant la glande (tissu glandulaire à la marge). La technique extrafasciale est celle qui garantit le meilleur résultat carcinologique, mais qui présente le plus de morbidité (elle ne préserve pas les bandelettes vasculonerveuses). La technique interfasciale en revanche vise à préserver ces éléments nobles en enlevant la prostate glandulaire et la partie interne de son fascia viscéral en un bloc. Au total, il apparaît préférable de réaliser une dissection extrafasciale si une lésion est au contact de la capsule en regard, et une dissection interfasciale ou intrafasciale s'il n'existe pas de lésion en regard. De la même manière, la présence d'une lésion antérieure ou de la base prostatique est importante à signaler. Si le radiologue parvient à détecter ce type de lésion, un geste extrafascial à ces niveaux doit être envisagé. Le chirurgien ne préservera ni le col vésical, ni les fascias antérieurs et de la base ;
- l'atteinte préférentielle du col vésical (Fig. 36) ;

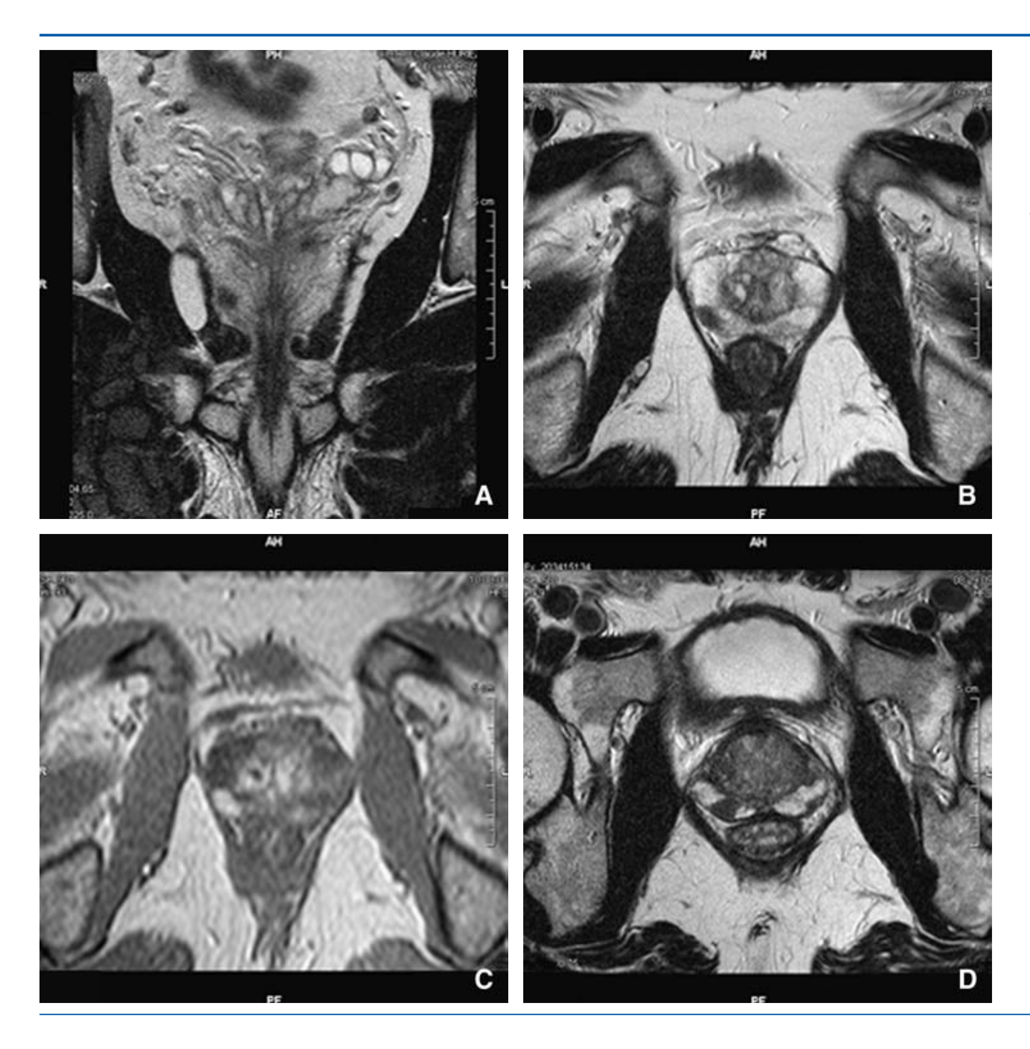
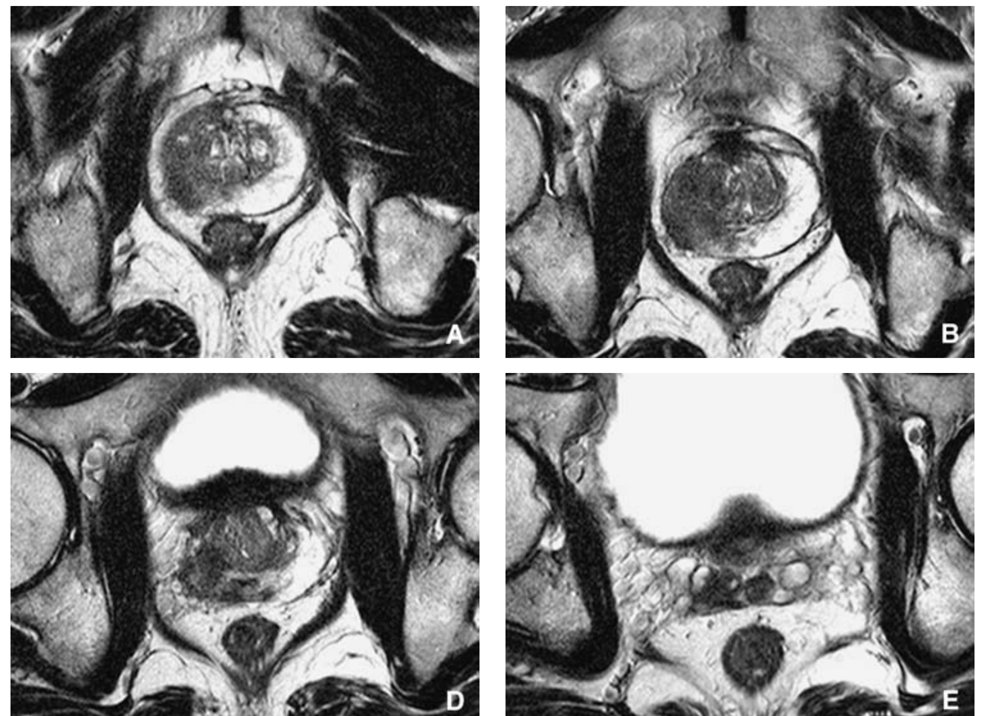


Figure 33. Tumeur de la zone périphérique en imagerie par résonance magnétique avec une bonne délimitation du contour de la prostate. Dans le premier exemple, le contact de la tumeur avec la surface prostatique est corrélé sur la pièce avec des signes d'effraction microscopique en histologie (A, B). Dans le deuxième exemple, aucun signe d'effraction capsulaire n'est retrouvé sur la pièce de prostatectomie radicale (C, D).



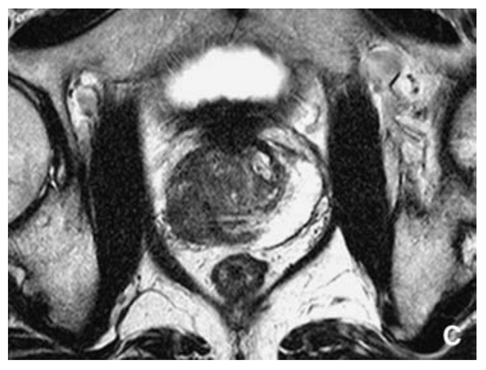


Figure 34. Tumeur étendue à l'ensemble du lobe droit et à la vésicule séminale droite : les séquences en écho de spin turbo T2 montrent une large plage en hyposignal homogène de la zone périphérique droite, étendue de l'apex à la base (A à D), et étendue à la vésicule séminale droite (E), avec signes d'extension extraprostatique au niveau latéral et postérolatéral (A à D).

- l'atteinte préférentielle de l'apex (Fig. 16, 37) : ce territoire est particulièrement sensible dans l'hypothèse d'un traitement chirurgical. En effet, l'apex prostatique est souvent d'une grande difficulté d'interprétation pour le radiologue étant donné la proximité des muscles releveurs, l'absence fréquente de graisse périprostatique à ce niveau, et la difficulté à distinguer l'apex et le plancher pelvien (le sphincter strié urétral notamment). L'étude de la capsule devient alors

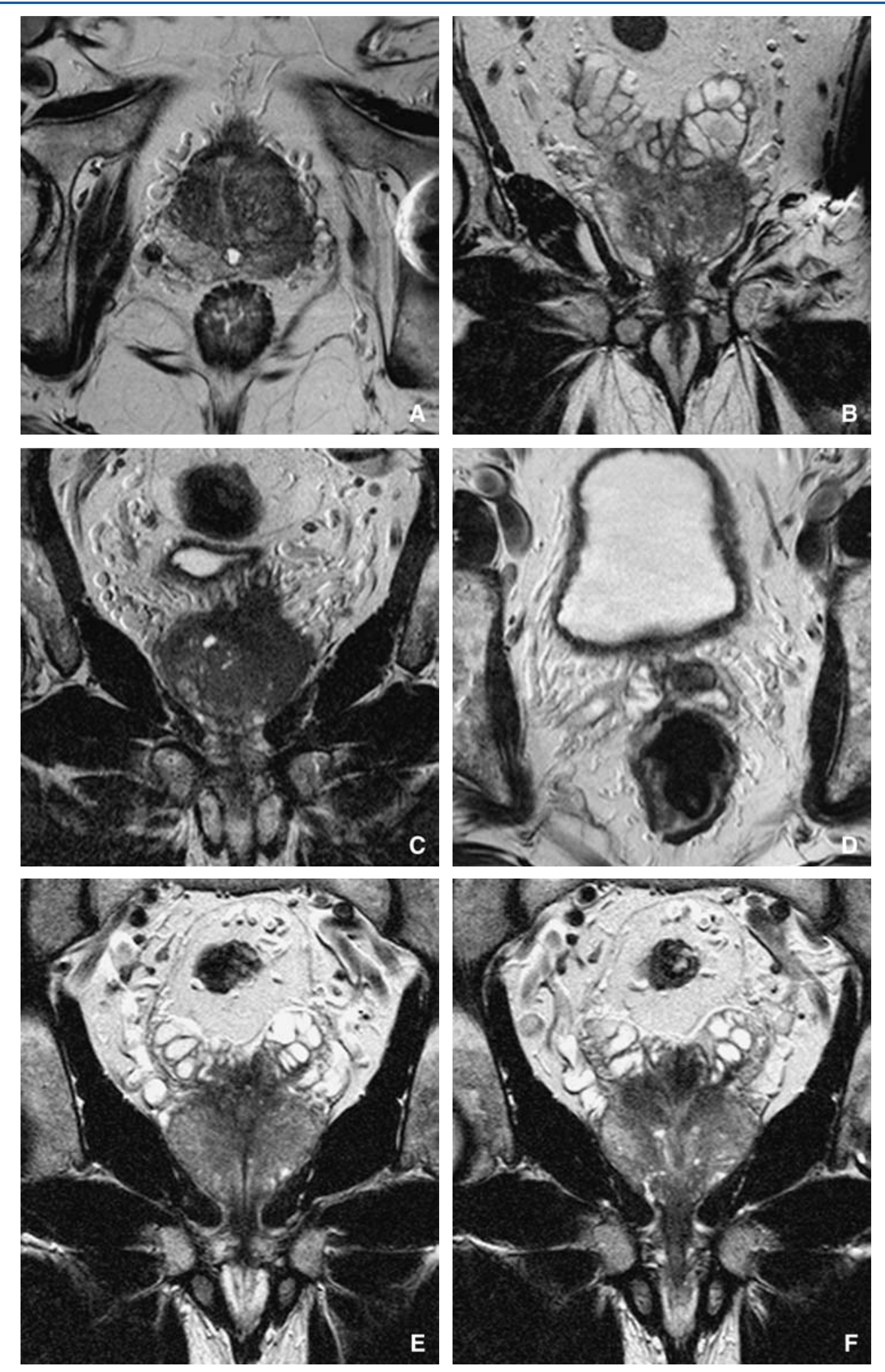


Figure 35. Bilan d'extension dans trois observations différentes.
A, B. Large tumeur de la base prostatique gauche avec extension extraprostatique et extension par contiguïté à la vésicule séminale (coupes axiale et coronale).
C, D. Large tumeur de la base prostatique gauche avec extension à la partie interne de la vésicule séminale gauche le long du canal éjaculateur (coupes coronale et axiale).
E, F. Tumeur médiane de la base prostatique avec extension à la partie interne des deux vésicules séminales (coupes coronales).

difficile. Pour le chirurgien, il s'agit d'une région dont la dissection n'est pas facile, et qui est souvent le siège de marges positives soit parce que tout le tissu prostatique n'a pas pu être enlevé, soit parce qu'il existait une extension extracapsulaire microscopique qui s'est étendue le long des espaces périnerveux, particulièrement courts à ce niveau. La brièveté de ces pédicules et les particularités anatomiques de cette région expliquent pourquoi une atteinte extracapsulaire apicale est d'un pronostic beaucoup moins bon qu'une atteinte à la base ou à la partie moyenne de la glande car le risque de marges positives est maximal (55 % selon Stamey sur une série de 189 pièces de prostatectomie). Lorsque le radiologue parvient à détecter puis estimer correctement le risque d'extension extracapsulaire à l'apex, le chirurgien peut

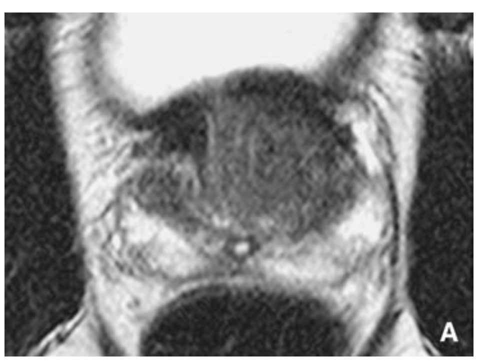
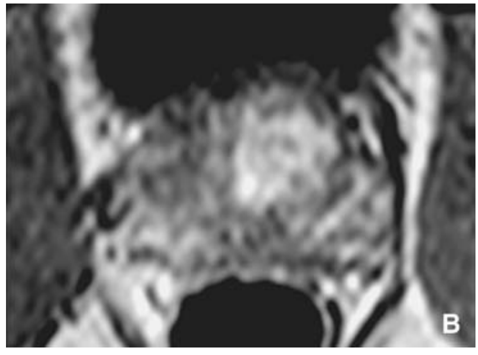
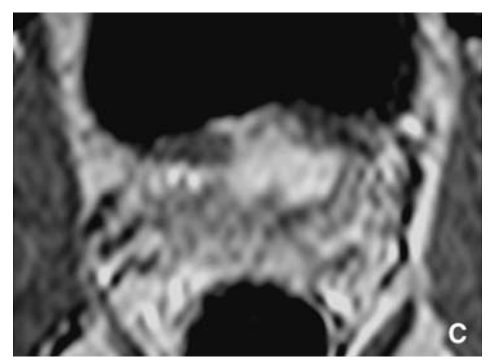




Figure 36. Tumeur avec signes d'extension au niveau du col vésical : la large tumeur antérieure en hyposignal T2 (A) est bien délimitée par sa prise de contraste qui s'étend en avant et en haut vers le col vésical (B, C). Le geste opératoire guidé par ces constatations comporte un geste d'exérèse élargie du col vésical.

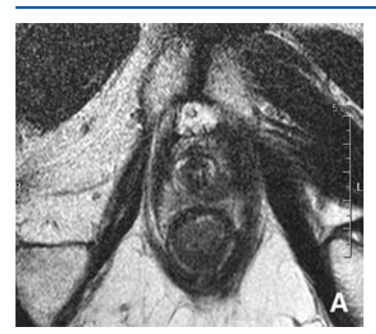





Figure 37. Adénocarcinome de la prostate avec extension à la partie tout inférieure de la prostate au niveau de l'apex à proximité de la région sphinctérienne : la prise de contraste s'enroule autour de la face latérale et postérieure de l'urètre.
A. Séquence pondérée T2.
B à D. Sans préparation et après injection.

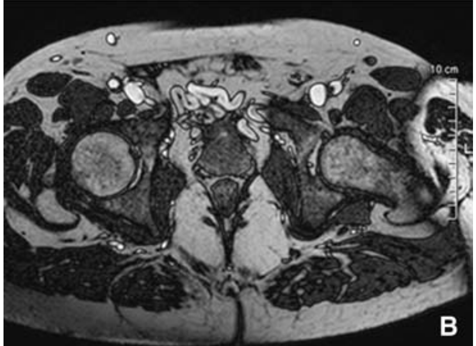



Figure 38. Larges plexus veineux périprostatiques barrant la région prostatique en avant en séquence pondérée T2 (A) et séquence écho de gradient T2 de flux (B).

adapter son geste et réséquer plus largement la partie inférieure de l'aponévrose de Denonvilliers pour diminuer alors le risque de marge ;
- l'importance des plexus veineux périprostatiques (Fig. 38) ;
Autres éléments cliniques utiles au radiologue :
- la présence ou non d'antécédents infectieux : s'il existe un tel antécédent, la probabilité de retrouver des lésions séquellaires ou inflammatoires est importante. Il faut donc interpréter avec prudence la zone périphérique en pondération T2, une éventuelle anomalie des contours et le rehaussement de la glande. L'étude quantitative du rehaussement peut dans ce cas être utile ;
- la plupart des cancers détectés à l'heure actuelle ont un taux de PSA faible et sont rarement palpables (Tableau 4) : l'équipe de Stanford a démontré qu'étant donné que le cancer était dépisté de plus en plus tôt et efficacement, le taux de PSA, le caractère palpable des anomalies et le volume lésionnel moyen des cancers opérés diminuaient. Alors qu'entre 1983 et 1988 on en palpait 91 %, on n'en palpe plus que 17 %, et alors que le PSA moyen était de 25 ng/ml, il est aujourd'hui de 8 ng/ml en moyenne.

Surveillance

Le développement des nouvelles options thérapeutiques du cancer de la prostate ouvre le champ des applications de l'imagerie et en particulier de l'IRM pour la surveillance des cancers de la prostate traités :
- après prostatectomie totale, l'imagerie est peu utilisée et non recommandée en routine par le Comité de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU, 2007) : le diagnostic de la récidive ou de la réévolution locale est basé sur l'élévation confirmée à trois dosages successifs du taux de PSA. Dans de rares cas, l'imagerie est demandée pour confirmer une évolution locale ou a contrario ganglionnaire en rappelant les limites sur des récidives très limitées ou des

métastases ganglionnaires sur des ganglions peu ou pas augmentés de volume. Après radiothérapie, l'inactivation cellulaire est progressive avec une baisse progressive du taux de PSA sur plusieurs mois jusqu'à sa stabilisation à un taux considéré comme le PSA nadir. La règle est de considérer qu'il y a récidive devant une réascension du PSA sur trois prélèvements successifs en prenant comme référence le PSA nadir. L'IRM sur les séquences pondérées en T2 [44] est difficile à interpréter en raison des modifications diffuses de la radiothérapie sur la glande et l'intérêt de l'injection de produit de contraste doit être souligné en rehaussant les zones tumorales prenant le contraste, à la différence du reste de la glande dont la prise de contraste est faible et tardive. La cartographie tumorale est indispensable pour le choix des indications thérapeutiques de rattrapage comme la prostatectomie radicale ou les traitements par ultrasons focalisés, voire d'autres thérapeutiques ciblées ;
- après ultrasons focalisés à haute intensité ou cryoablation, les critères sont identiques à ceux de la radiothérapie.

Conclusion

L'IRM, en améliorant ses performances en termes de résolution spatiale, de contraste et de temporelle élargit les indications classiquement centrées sur le bilan d'extension à une place plus large allant de la détection des foyers tumoraux à la mesure du volume tumoral et à l'identification de détails anatomiques importants pour le bilan préthérapeutique. Elle permet d'orienter les biopsies échoguidées en utilisant ou non des techniques de fusion d'image si la lésion n'est pas visible en échographie. L'IRM, si elle combine dans l'avenir des informations morphologiques, fonctionnelles et métaboliques (angiogenèse tumorale, analyse spectroscopique, marqueurs spécifiques), permettra aussi d'appuyer le choix des thérapeutiques ciblées.

?

Références

[1] Lemaitre L. Delebarre A, Villers A, Puech P. Échographie et imagerie par résonance magnétique de la prostate normale. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic - Urologie-Gynécologie, 34-420-A-10, 2007.

[2] McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;**12**:897-906.

[3] Kabalin JN, McNeal JE, Price HM, Freiha FS, Stamey TA. Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, histology and morphometric observations. *J Urol* 1989;**141**:1091-4.

[4] McNeal JE, Haillot O. Patterns of spread of adenocarcinoma in the prostate as related to cancer volume. *Prostate* 2001;**49**:48-57.

[5] Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;**142**:763-8.

[6] McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* 1990;**14**:240-7.

[7] Cornud F, Belin X, Flam T, Chretien Y, Deslignières S, Paraf F, et al. Local staging of prostate cancer by endorectal MRI using fast spin-echo sequences: prospective correlation with pathological findings after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1996;**77**:843-50.

[8] Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, Vigneron DB. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2002;**16**: 451-63.

[9] Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol* 2006;**176**(6Pt1): 2432-7.

[10] Husband JE, Padhani AR, MacVicar AD, Revell P. Magnetic resonance imaging of prostate cancer: comparison of image quality using endorectal and pelvic phased array coils. *Clin Radiol* 1998;**53**: 673-81.

[11] Van Dorsten FA, Van der Graaf M, Engelbrecht MR, Van Leenders GJ, Verhofstad A, Rijpkema M, et al. Combined quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging and (1)H MR spectroscopic imaging of human prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2004;**20**:279-87.

[12] Kim CK, Park BK, Kim B. Localization of prostate cancer using 3T MRI: comparison of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2006;**30**:7-11.

[13] Beyersdorff D, Taymoorian K, Knosel T, Schnorr D, Felix R, Hamm B, et al. MRI of prostate cancer at 1.5 and 3.0 T: comparison of image quality in tumor detection and staging. *AJR Am J Roentgenol* 2005;**185**: 1214-20.

[14] Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2005;**21**:258-62.

[15] Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006;**241**: 449-58.

[16] Futterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, Hartman RP, King BF, Hulsbergen-Van de Kaa CA, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2007; **17**:1055-65.

[17] Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**167**: 1503-7.

[18] Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti Jr. JC. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998;**160**(6Pt1):2111-4.

[19] Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;**157**:199-203.

[20] Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001;**165**:1554-9.

[21] Lemaitre L, Villers A, Mouton D, Puech P. Transrectal ultrasound and biopsy of the prostate. *J Radiol* 2006;**87**(2Pt2):201-9.

[22] Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, Quint LE, Paushter DM, Epstein JI, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med* 1990;**323**:621-6.

[23] Cornud F, Belin X, Piron D, Chretien Y, Flam T, Casanova JM, et al. Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions. *Urology* 1997;**49**:709-15.

[24] Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, Jones KD, Swanson MG, Chang SD, et al. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2002;**223**:91-7.

[25] Jager GJ, Ruijter ET, Van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**166**:845-52.

[26] Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006;**50**:1163-75.

[27] Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;**229**:248-54.

[28] Rouvière O, Raudrant A, Ecochard R, Colin-Pangaud C, Pasquiou C, Bouvier R, et al. Characterization of time-enhancement curves of benign and malignant prostate tissue at dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 2003;**13**:931-42.

[29] Chen ME, Troncoso P, Tang K, Babaian RJ, Johnston D. Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology* 1999;**53**: 951-60.

[30] Presti Jr. JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;**163**:163-7.
[31] Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;**71**(suppl3):933-8.
[32] Ponchietti R, Di Loro F, Fanfani A, Amorosi A. Estimation of prostate cancer volume by endorectal coil magnetic resonance imaging vs. pathologic volume. *Eur Urol* 1999;**35**:32-5.
[33] Larson BT, Collins JM, Huidobro C, Corica A, Vallejo S, Bostwick DG. Gadolinium-enhanced MRI in the evaluation of minimally invasive treatments of the prostate: correlation with histopathologic findings. *Urology* 2003;**62**:900-4.
[34] Polo A, Cattani F, Vavassori A, Origgi D, Villa G, Marsiglia H, et al. MR and CT image fusion for post-implant analysis in permanent prostate seed implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;**60**:1572-9.
[35] Van Gellekom MP, Moerland MA, Van Vulpen M, Wijrdeman HK, Battermann JJ. Quality of life of patients after permanent prostate brachytherapy in relation to dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;**63**:772-80.
[36] D'Amico A, Cormack R, Kumar S, Tempany CM. Real-time magnetic resonance imaging-guided brachytherapy in the treatment of selected patients with clinically localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;**14**:367-70.
[37] Rouvière O, Lyonnet D, Raudrant A, Colin-Pangaud C, Chapelon JY, Bouvier R, et al. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer. *Eur Urol* 2001;**40**:265-74.
[38] Harris RD, Schned AR, Heaney JA. Staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: lessons from a learning curve. *Radiographics* 1995;**15**:813-32.
[39] Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de La Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000;**215**:445-51.
[40] Ikonen S, Karkkainen P, Kivisaari L, Salo JO, Taari K, Vehmas T, et al. Endorectal magnetic resonance imaging of prostatic cancer: comparison between fat-suppressed T2-weighted fast spin echo and three-dimensional dual-echo, steady-state sequences. *Eur Radiol* 2001;**11**:236-41.
[41] Presti Jr. JC, Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**166**:103-8.
[42] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schnall M, Schultz D, Cote K, et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000;**164**(3Pt1):759-63.
[43] Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006;**239**:784-92.
[44] Rouviere O, Valette O, Grivolat S, Colin-Pangaud C, Bouvier R, Chapelon JY, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor--correlation with biopsy findings. *Urology* 2004;**63**:922-7.

L. Lemaitre (llemaitre@wanadoo.fr).
P. Puech.
Service de radiologie et d'imagerie médicale, Hôpital Claude Huriez, rue Michel Polonowski, 59037 Lille cedex, France.

A. Villers.
Service d'urologie, Hôpital Claude Huriez, rue Michel Polonowski, 59037 Lille cedex, France.

X. Leroy.
Service d'anatomopathologie, Hôpital Claude Huriez, rue Michel Polonowski, 59037 Lille cedex, France.

J.-C. Fantoni.
J. Biserte.
Service d'urologie, Hôpital Claude Huriez, rue Michel Polonowski, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lemaitre L., Puech P., Villers A., Leroy X., Fantoni J.-C., Biserte J. Imagerie du cancer de la prostate localisé. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-510-A-12, 2009.



Spectroscopie par résonance magnétique de la prostate

P. Younès, N. Chemla, B. Hamzé, J. Mani, J.-F. Naouri

La spectroscopie en imagerie par résonance magnétique (IRMS) est une méthode de détection non invasive, de métabolites actifs utilisés comme marqueurs. Les métabolites étudiés dans le cancer de la prostate sont le citrate et la choline. L'information recueillie est une cartographie métabolique qui va se combiner à l'imagerie morphologique. Cette combinaison apporte une nouvelle approche pour la détection du cancer de la prostate chez les patients à biopsie négative et à prostate specific antigen *(PSA) en ascension. Elle permet également de parfaire l'évaluation du risque d'extension extracapsulaire dans le bilan préthérapeutique du cancer de prostate. Enfin, la spectroscopie-IRM permet de détecter la maladie résiduelle et la reprise évolutive chez les patients traités.*

Mots clés : Cancer de prostate ; Citrate ; Choline ; Spectroscopie ; IRM

Plan

Introduction

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (IRMS) est une méthode non invasive, de détection in vivo et in vitro de métabolites actifs, autres que l'eau, utilisés comme marqueurs. Elle s'obtient au moyen d'un appareil de résonance magnétique, qui utilise la même chaîne de radiofréquence et les mêmes antennes qu'un appareil d'IRM, mais l'information recueillie est de nature biochimique. Cette information est couplée à l'imagerie IRM anatomique de l'organe étudié.

Base physique

Lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique, les noyaux d'hydrogène ou protons (1H) s'alignent, ils sont alors excités par une onde de radiofréquence, avec laquelle ils entrent en résonance, et dont la longueur d'onde correspond exactement à la fréquence de précession des protons (fréquence de Larmor). Exemple : le proton résonne à 63,8 MHz dans un champ à 1,5 tesla (T) et à 42,5 MHz dans un champ à 1 T [1].

L'énergie que les protons absorbent alors va être restituée lorsqu'ils reviennent à leur état d'équilibre ; c'est la relaxation des protons qu'on capte sous forme d'une onde radio à l'origine du signal IRM.

Les temps de relaxation T1 et T2 sont caractéristiques d'un tissu donné.

La spectroscopie IRM est une étude des fréquences de résonance et non des temps de relaxation d'atomes de même nature dans un environnement chimique différent.

La fréquence de résonance pour un atome d'hydrogène lié à différents composants chimiques est déplacée selon les composants chimiques avec lesquels l'atome est lié (exemple : les protons liés aux lipides ou aux lactates ont une fréquence de résonance différente).

C'est ce déplacement de fréquence que l'on étudie (*chemical shift*) lié aux différences d'environnement.

On obtient, au décours de la séquence de spectroscopie, non pas une image spatiale, mais un spectre qui est un graphique comportant en abscisses les différentes fréquences caractéristiques des métabolites de l'organe étudié, et en ordonnées leur amplitude (Fig. 1).

L'unité des abscisses (x) devrait être exprimée en Hz, pour exprimer des variations de fréquence, mais il est apparu plus commode d'employer une unité relative qui exprime ces variations indépendamment du type de champ utilisé. Les variations de fréquence des métabolites sont donc exprimées en ppm (parties par million).

Par convention, la valeur 0, qui est celle du métabolite de référence en spectroscopie protonique (le tétraméthylsilane), se trouve à droite de l'échelle. Les valeurs de déplacement chimique les plus élevées se trouvent à gauche. La surface sous la courbe est proportionnelle à la concentration d'un métabolite donné.

La spectroscopie nécessite une excellente homogénéité de champ pour une bonne reconnaissance de la fréquence de

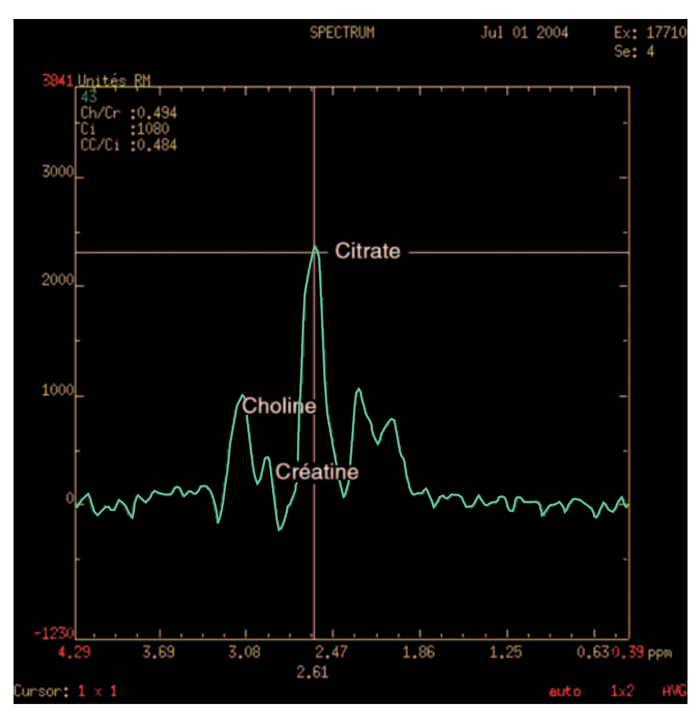


Figure 1. Spectre normal. Graphique comportant, en abscisses, les variations de fréquences caractéristiques des métabolites étudiés (par exemple choline 3,20 ppm, citrate 2,60 ppm ; et en ordonnées, la concentration du métabolite étudié.

chaque métabolite. Elle n'est possible qu'avec des champs d'au moins 1,5 T. L'augmentation du champ magnétique permet d'augmenter la dispersion spectrale et améliore ainsi la différenciation des métabolites. L'utilisation d'un champ à 3 T permettrait ainsi d'isoler le pic de polyamines du pic de choline et du pic de créatine, informatifs dans le diagnostic du cancer de la prostate.

■ Métabolisme prostatique

Les métabolites étudiés pour la prostate existent dans le cytosol de la cellule et les canaux extracellulaires. Les métabolites les plus utiles dans la pathologie prostatique sont la choline, la créatine et le citrate se trouvant respectivement sur l'échelle ppm à 3,2 ; 3 et 2,6.

Les travaux de Costello [2-5] ont montré que la glande prostatique sécrète et stocke des quantités importantes de citrate. La décroissance du taux de citrate dans le cancer prostatique est due à la diminution de capacité de sécrétion du tissu cancéreux.

Biochimiquement, la baisse du citrate dans le cancer de la prostate est liée à la variation du taux de zinc, élevé dans le tissu sain et bas dans le cancer de la prostate ; la présence de hauts niveaux de zinc inhibant l'oxydation du citrate dans le cycle de Krebs.

Le citrate est cependant également réduit dans la prostatite, dans l'hémorragie postbiopsique ou toute condition qui entraîne une réduction de l'anatomie canalaire et du flux circulant riche en citrate circulant.

La choline est un important composant de la membrane cellulaire, ce qui explique son augmentation en cas de prolifération cellulaire, mais aussi en cas de destruction (nécrose).

L'élévation de la choline dans le cancer prostatique est due à la prolifération des cellules et à leur dédifférenciation [6, 7].

Mais d'autres métabolites ont été découverts : polyamines, myo-inositol taurine ; le plus intéressant apparaît être le polyamine qui est élevé dans le tissu périphérique et l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et très réduit dans le cancer [8, 9].

■ Acquisition des données

L'acquisition spectroscopique H1 de la prostate demande :

- une haute sensibilité qui est procurée par l'antenne endorectale. L'acquisition spectroscopique de la prostate doit se faire seulement avec l'antenne endorectale, sans les antennes externes qui doivent être désactivées afin de limiter l'excitation du tissu périprostatique. Cela limite cependant l'étude de la partie antérieure de la prostate en raison de sa distance avec l'antenne (faible rapport signal/bruit) ;
- une sélection du volume d'analyse à la glande prostatique en excluant les signaux d'autres régions ;
- la suppression des signaux de l'eau et de la graisse périprostatique, qui sont les signaux les plus importants, afin de détecter les métabolites en faible concentration : citrate, choline, et polyamines.

La séquence spectroscopique *point resolved spatial selection* (PRESS) permet d'acquérir des spectres de la prostate sur un volume suffisamment petit en un temps acceptable de 18 minutes en moyenne [10-12].

Mais la durée totale d'un examen prostatique par IRM avec spectroscopie est proche de 1 heure, en comptabilisant l'installation du patient, la mise en place de l'antenne endorectale, la réalisation des séquences IRM T2 et la réalisation de la séquence de spectroscopie (relativement longue en raison du temps d'acquisition et du temps nécessaire au positionnement correct et indispensable des multiples bandes de saturation périprostatique, pour supprimer le signal eau et graisse environnant).

La spectroscopie 2D (monovoxel) est capable de fournir une information métabolique sur une zone localisée donnée de la prostate, et se fonde sur une localisation a priori connue du cancer sans pouvoir le détecter précisément si sa localisation n'est pas connue [13].

L'utilisation de la spectro-IRM trouve sa meilleure place avec une acquisition 3D. Après la sélection du volume par la séquence PRESS, trois codages de phase sont appliqués selon les directions X, Y et Z pour former une matrice de 16 × 8 × 8/ soit 1 024 voxels de 0,34 ml de volume (CSI localisation ou *chemical shift localisation*).

La spectroscopie (3D) sélectionne un volume de prostate en excluant les tissus périprostatiques, donnant des spectres sur plusieurs plans de coupes sur toute la hauteur du volume prostatique ; la position des voxels peut être changée rétrospectivement pour mieux examiner une région (interactivité de l'analyse) [14, 15].

Cette acquisition ne nécessite pas de connaître la position exacte du cancer ; on peut donc le détecter en interrogeant des voxels correspondant à des hyposignaux T2, ou des sextants en isosignal.

On obtient une information sur la localisation, l'extension et l'hétérogénéité du cancer.

Le protocole standard de spectroscopie 3D comporte une résolution spatiale de 6,9 mm donnant un voxel d'analyse de 0,34 cm^3 ; une tumeur sphérique doit être d'une taille d'au moins 0,5 cm^3 (1 cm de diamètre) de façon à ce qu'idéalement, la tumeur et le voxel aient le même centre géométrique ; le remplissage incomplet étant la source d'effet de volume partiel, source de faux négatifs. Un voxel est donc considéré comme interprétable s'il comprend au moins 75 % de tissu prostatique.

Les voxels couvrant l'urètre et les canaux éjaculateurs ne doivent pas être interprétés, en raison de la présence d'une concentration potentiellement élevée de glycérophosphocholine susceptible d'augmenter le pic de choline et d'entraîner de faux positifs de cancer prostatique.

Les spectres obtenus sont considérés comme cliniquement interprétables s'ils ne sont pas contaminés par des pics d'eau ou de lipides insuffisamment supprimés ; et s'ils ont un rapport signal sur bruit supérieur à 5.

Les données métaboliques sont superposées sur les coupes anatomiques sous forme de grilles d'analyses constituant donc une combinaison de l'imagerie métabolique et de l'imagerie anatomique (Fig. 2).

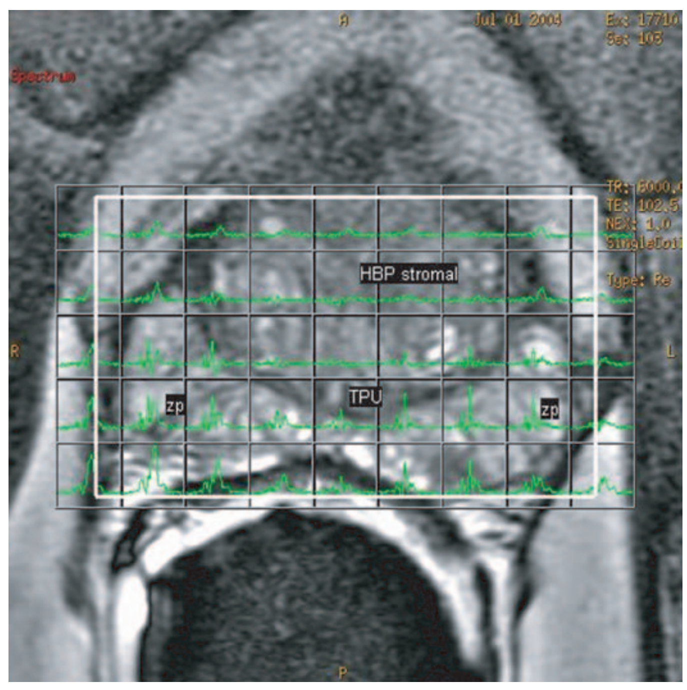


Figure 2. Les données métaboliques sont superposées à l'imagerie par résonance magnétique morphologique (T2).

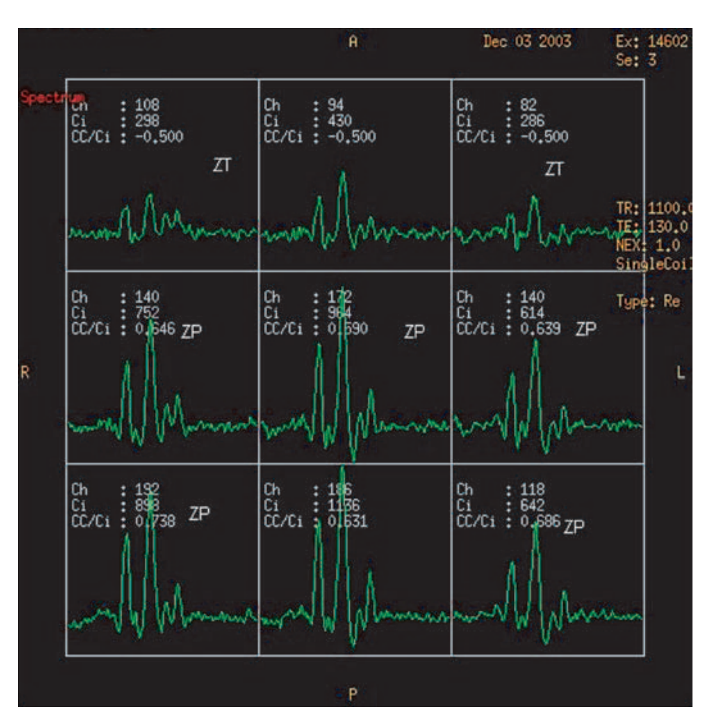


Figure 3. Variations spectrales en fonction de la zone anatomique. ZT : zone de transition antérieure ; ZP : zone périphérique postérieure.

■ Interprétation des résultats [15, 16]

À l'état normal [17]

Les concentrations de citrate et de choline varient en fonction de la zone anatomique de la prostate.

Dans la zone périphérique (ZP), la prédominance du tissu glandulaire, qui sécrète et stocke le citrate, entraîne des concentrations importantes de citrate et des concentrations intermédiaires de choline.

À l'opposé, les zones de transition et centrale, qui ont moins de tissu glandulaire, présentent des taux de citrate très inférieurs et des niveaux de choline similaires à ceux de la ZP (Fig. 3).

Enfin, le tissu périurétral et le stroma fibromusculaire antérieur ont des taux de citrate très bas dus à leur faible taux de tissu glandulaire. Le taux de choline est en revanche plus élevé dans le tissu périurétral (11 %) qui est riche en glycérophosphocholine contenu dans le liquide séminal.

Influence de l'âge et de l'hypertrophie adénomateuse [18]

L'âge ne modifie pas les taux de sécrétion de citrate et de choline dans la ZP, malgré l'atrophie physiologique du tissu prostatique chez l'homme de plus de 50 ans.

En revanche, le taux de citrate augmente avec l'hypertrophie de la zone de transition (ZT) de l'HBP ; cette augmentation est cependant variable en fonction du caractère stromal ou glandulaire de l'HBP ; si le taux de citrate peut être élevé en cas d'HBP à forte composante glandulaire, il peut être bas si l'HBP est à composante stromale et pauvre en tissu glandulaire.

La concentration en choline est en revanche stable et reste superposable à celle observée dans la ZP.

Cancer prostatique [7, 19-21]

La spectroscopie du cancer se caractérise par deux points (Fig. 4) :

- une chute du taux de citrate due à la perte de la capacité de synthèse du citrate à cause de la modification du tissu sécrétoire. Ce taux de citrate peut être aussi réduit par la prostatite ou l'hémorragie postbiopsie ;
- une élévation du taux de choline due à la prolifération de cellules cancéreuses à la place du tissu sécrétoire.

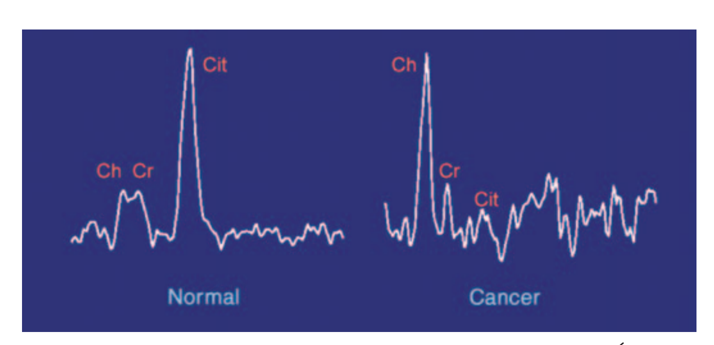


Figure 4. Spectre du cancer de la prostate. Chute du citrate. Élévation de la choline.

Le rapport choline + créatine/citrate apparaît comme le ratio le plus fiable pour différencier cancer, périphérie normale et HBP.

La valeur de ce rapport dans la prostate périphérique normale est de 0,22 +/- 0,013. Il peut être éventuellement ajusté avec le rapport Cho/Cr [22].

Les spectres de choline et de créatine peuvent être inséparables. L'inclusion de créatine dans le ratio n'est pas considérée comme une source potentielle d'erreur car la créatine reste à un niveau relativement constant dans le tissu sain et le tissu cancéreux.

Le cancer est :

- possible si ce rapport est supérieur à 2 déviations standards (DS) au-dessus de la normale, soit > à 0,75 ;
- identifié si le rapport est supérieur à 3 DS ; > à 0,86 ;
- au-dessous de 0,75, le tissu est considéré comme normal [23, 24].

D'autres rapports peuvent être utilisés tels que le rapport citrate/citrate normal qui devient pathologique s'il est inférieur à deux fois la normale [14], ou le rapport choline/créatine.

Par ailleurs, le niveau de polyamines chute dans le cancer de la prostate ; le pic de polyamine se trouve entre la créatine et la choline et n'apparaît pas à l'état normal ; sa chute peut être reconnue par la séparation nette de la choline et de la créatine.

Les spectres obtenus peuvent aussi être classés en cinq types en fonction des rapports respectifs de citrate et de choline :

- type 1 : aspect normal ;
- type 2 : aspect probablement normal ;

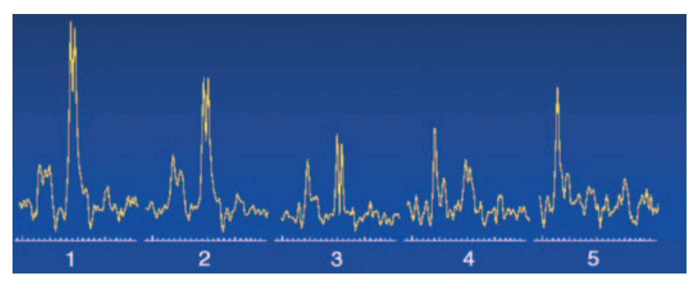


Figure 5. Spectres métaboliques standardisés de la prostate périphérique, du normal au pathologique, cotés de un à cinq. 1. Tissu sain ; 2. tissu probablement sain ; 3. tissu équivoque ; 4. cancer probable ; 5. cancer.

- type 3 : égalisations des spectres de choline et de citrate, aspect équivoque ;
- type 4 : aspect probablement cancéreux ;
- type 5 : aspect de cancer avéré avec chute du taux de citrate et très forte ascension du taux de choline (Fig. 5).

Ce scoring permet de distinguer le malin du bénin avec une fiabilité de 88 % et un indice K de variabilité interobservateur de 0,80 [25]. Il a été établi au départ sur le rapport choline + créatine/citrate, puis secondairement sur le ratio choline/créatine, le taux de polyamines, le rapport signal/bruit.

■ Applications cliniques

Rôle de l'imagerie par résonance magnétique spectroscopique dans le diagnostic du cancer de la prostate

Les patients à biopsies négatives et à PSA en ascension, à haut risque de cancer de la prostate, sont en nombre croissant du fait du manque de spécificité du PSA et de l'échographie endorectale.

Par ailleurs, le rendement des rebiopsies échoguidées (*transrectal ultrasound :* TRUS) décroît au fur et à mesure des séries. Il passe ainsi de 23 % à la première série à 17 %, 11 %, 8 % et 0 % de la deuxième à la cinquième séries dans l'étude de Zackrisson [26].

L'amélioration de ce rendement passe par deux solutions : soit améliorer le nombre de sites de prélèvements (biopsies systématisées pouvant aboutir à la biopsie de saturation) ; soit améliorer la détection du cancer et cibler les biopsies sur les zones suspectes.

Les premières séries couplant IRM endorectales et biopsies ciblées [27-30] ont rapporté des résultats à 83 % de sensibilité et à 50 % de valeur prédictive positive. Cependant, les hyposignaux T2 de la glande périphérique ne sont pas spécifiques du cancer et peuvent être dus à différentes causes : prostatite, hémorragie postbiopsie.

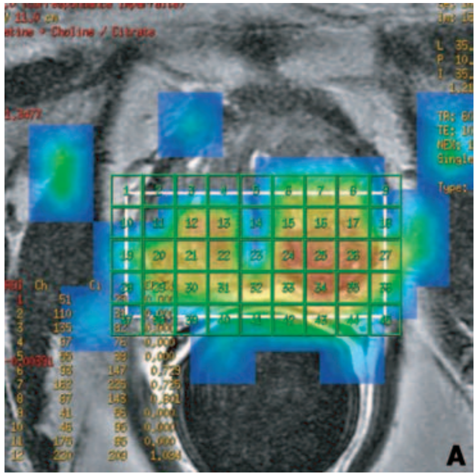
Plusieurs équipes ont donc entrepris d'utiliser la détection du cancer par la spectroscopie IRM sur les hyposignaux de l'IRM T2, mais également sur les voxels iso-intenses en IRM et positifs à la spectroscopie.

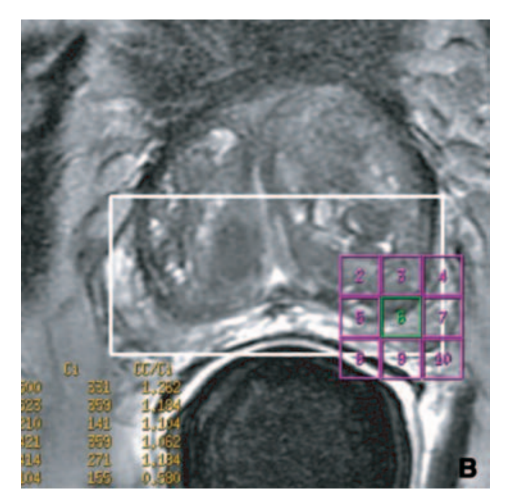
Puis de transposer les résultats de l'IRM spectroscopique sur l'échographie prébiopsique réalisée dans un second temps.

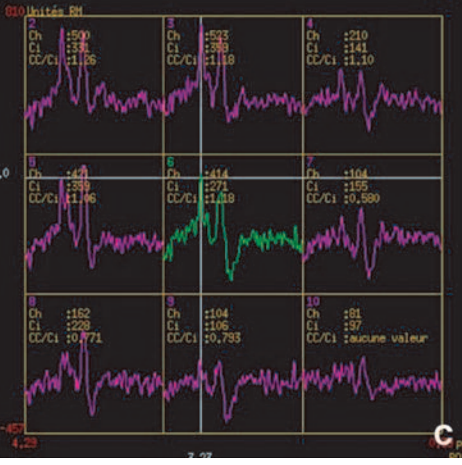
Trois séries de travaux récents adoptant cette méthodologie [31-33] montrent des résultats intéressants chez ces patients à biopsie négative et à haut risque de cancer de prostate avec une valeur prédictive positive moyenne de 70 % et une valeur prédictive négative moyenne à 91 % (Fig. 5–7) (Tableau 1).

Dans la série de Prando [32], le taux de détection est de 4 % pour les biopsies systématisées et de 44 % pour les biopsies guidées.

Beaucoup de cancers non diagnostiqués à la biopsie systématisée avaient une localisation médiane, ou concernaient des prostates de gros volume.







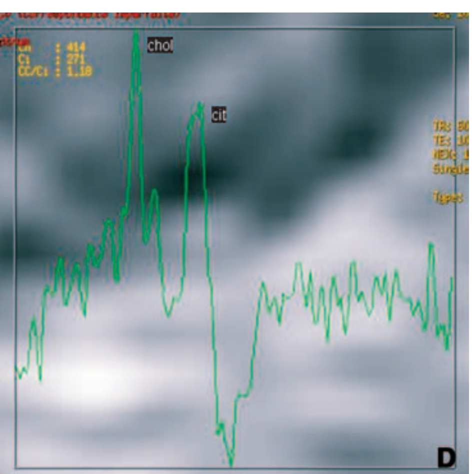


Figure 6. Patient de 60 ans, *prostate specific antigen* (PSA) à 12 ng/ml. Deux précédentes séries de biopsies négatives : concentration de choline élevée à la jonction transition périphérie gauche (zone en rouge) ; isosignal à l'IRM morphologique de la prostate périphérique ; analyse métabolique sélective montrant des spectres de type 4 avec rapport choline/créatine/citrate à 1,18, soit plus de 3 déviations standards (DS) au-dessus de la normale. La biopsie ciblée sur cette zone retrouve un adénocarcinome Gleason 3+4.

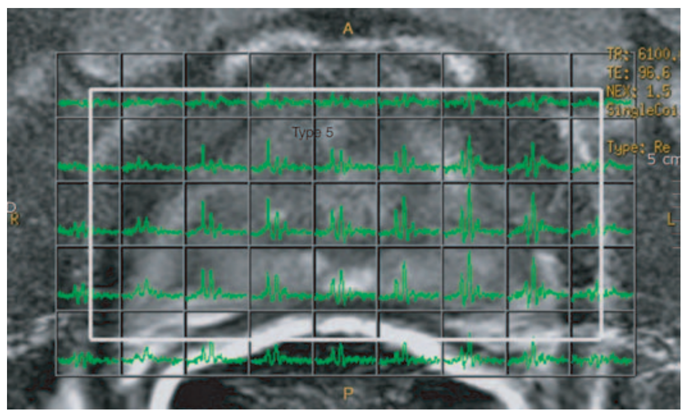


Figure 7. Patient de 69 ans ; *prostate specific antigen* (PSA) à 20 ng/ml, deux séries de biopsies négatives. Spectroscopie montrant des spectres de type 5 avec effondrement du citrate à l'apex antérieur droit. Les biopsies ciblées retrouvent un adénocarcinome Gleason 4+4.

Tableau 1.
Résultats des procédures de couplage imagerie par résonance magnétique (IRM), IRM spectroscopique et biopsies ciblées, chez les patients à biopsies négatives et à *prostate specific antigen* (PSA) élevé.

IRMS et biopsies négatives			
Couple IRM/spectroscopie avec biopsies ciblées	Prando Kurhanewicz $n = 42/17K$ 40 %	Amsellem Younes $n = 42/15$ 35 %	Yuen $n = 24/7K$ 29 %
Sensibilité	100 %	73,3 %	100 %
Spécificité	44 %	96,2 %	70,6 %
VPP	55 %	91,6 %	58,3 %
VPN	100 %	86,6 %	100 %

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

Limites de la méthode

La transposition des résultats de l'IRM spectroscopique à l'échographie est une procédure manuelle, difficile, se basant sur des repères anatomiques sources d'erreurs de localisations. Ces difficultés expliquent que plusieurs équipes commencent à développer les biopsies directement sous IRM [34].

La spectro-IRM comporte également un taux de faux positifs incompressible, expliqué depuis les travaux de Shukla-Dave [35] par la présence de foyers de prostatite chronique, donnant une signature spectroscopique proche de celle du cancer.

L'interprétation de la spectroscopie peut être aidée par l'IRM morphologique, les foyers de prostatite chronique étant, à la différence du cancer (au niveau de la prostate périphérique), plus souvent sous forme de plages en hyposignal T2 que d'images nodulaires.

L'adjonction de séquences dynamiques avec injection de gadolinium aide également à résoudre ce problème. Les séquelles de prostatite chronique se différencient des foyers tumoraux par une prise de contraste progressive, alors que le cancer se rehausse de façon intense et précoce [36].

L'IRM spectroscopique a été validée sur la glande périphérique, zone préférentielle de localisation des cancers.

Zakian et al. [37] ont étudié, sur une série de 40 patients, le profil spectroscopique du cancer de la zone de transition difficile à diagnostiquer en imagerie du fait de son intrication avec l'HBP. Le résultat de cette série montre que le cancer de la ZT a un profil différent du tissu bénin de la ZT ; l'étude de Zakian montre que la présence d'au moins un voxel avec un spectre montrant un pic de choline pathologique est très évocateur de cancer ; cependant, il existe un chevauchement important entre les voxels tumoraux et non tumoraux, rendant difficile la fixation d'un seuil pathologique du rapport choline + créatine/citrate.

Une autre limite de l'IRM spectroscopique est la résolution spatiale du voxel de base à 0,34 cm^3 (soit 6,9 mm de côté) permettant de détecter la présence de foyers cancéreux significatifs (supérieure à 0,5 ml), mais pouvant entraîner des faux négatifs avec les foyers de plus petite taille, du fait de phénomènes de volume partiel [38].

Rôle de l'imagerie par résonance magnétique spectroscopique dans le bilan préthérapeutique du cancer de la prostate

Localisation du cancer de la prostate

La biopsie en sextant et le toucher rectal sont actuellement utilisés pour réaliser le diagnostic et la localisation du cancer de la prostate.

Le *mapping* du cancer prostatique par la biopsie comporte néanmoins des insuffisances [39]. Les travaux récents de Mullerad et al. [40] ont récemment démontré la supériorité de l'IRM endorectale par rapport à la biopsie et au toucher rectal pour la localisation du cancer, à la base et à la partie médiane de la prostate mais pas à l'apex.

Cependant, les hyposignaux T2 pathologiques que l'on observe dans la prostate périphérique en IRM endorectale, parfaitement contrastés par l'hypersignal de la glande saine adjacente, ne sont pas spécifiques du cancer et peuvent être dus à différentes causes : prostatite, hémorragie postbiopsie, aspect post-thérapie [41].

Les travaux de Scheidler [24] et al. ont démontré que l'addition de la spectroscopie IRM à l'imagerie IRM permettait une meilleure localisation du cancer de la prostate par sextant que ne le ferait l'IRM seule, avec notamment une amélioration de la spécificité à 90 % et une sensibilité de 50 %. La valeur prédictive positive de l'IRM spectroscopique serait de 88 à 92 % et la valeur prédictive négative de 80 à 86 %. Cette étude a été menée avec le ratio choline + créatine/citrate.

L'utilisation d'autres ratios : citrate/citrate normal et l'étude des polyamines vont améliorer la localisation métabolique du cancer.

Les travaux de Wefer [42, 43] effectués sur des pièces de prostatectomie ont confirmé la supériorité de l'IRM spectroscopique pour détecter les foyers cancéreux, la spectro-IRM analysant la totalité du sextant, la biopsie n'en prélevant qu'une partie.

Kaji et al. [44] ont montré que l'IRM spectroscopique apparaît particulièrement utile pour différencier les hyposignaux hémorragiques postbiopsie des hyposignaux du cancer. En effet, même en respectant le délai habituel de 3 semaines entre la biopsie et l'IRM, les artefacts postbiopsies peuvent persister.

Par ailleurs, l'hémorragie postbiopsique dégrade l'aspect des spectres, en réduisant le taux de citrate et en réalisant une perte globale du niveau des métabolites sur les zones hémorragiques, dégradant le rapport signal sur bruit. L'étude de Coakley [45] montre qu'un délai de 8 semaines après la biopsie est souhaitable pour obtenir une spectroscopie non dégradée.

La détection et la localisation du cancer prostatique ont été aussi recherchées par des séquences d'IRM dynamique avec injection de gadolinium qui améliore la spécificité et la sensibilité des séquences T2.

Ces séquences d'IRM dynamique peuvent être utilisées en complément (l'injection de gadolinium ne modifiant pas la carte métabolique [46]) ou remplacer la spectroscopie lorsque celle-ci s'avère prise en défaut par des impondérables techniques : prothèses fémorales artefactant le champ magnétique, loge de résection remplie de liquide vésical. Plusieurs travaux ont également associé l'imagerie de diffusion et la spectroscopie IRM pour détecter le cancer de la prostate [47, 48].

Meilleure évaluation de l'extension extracapsulaire (EEC) du cancer de la prostate et du volume tumoral

Stamey, Mc Neal, Bostwick [49-52] ont démontré l'étroite corrélation entre le volume tumoral, l'EEC et le risque de rechute après prostatectomie.

Tableau 2.
Abaque du risque d'extension extracapsulaire (EEC) en fonction du nombre de voxels positifs par coupe à la spectroscopie.

	% d'EEC
IRMS	
0-1	6
1-2	10
2-3	33
3-4	50
4	80
IRM + IRMS	
1-2	0
2-3	13
4-7	39
7	90

IRM : imagerie par résonance magnétique ; IRMS : IRM spectroscopique.

Extension extracapsulaire

Un article récent de Wang [53] sur 612 patients est venu confirmer l'intérêt de l'IRM endorectale et de l'IRM endorectale combinée à la spectroscopie dans l'évaluation du risque d'extension locale du cancer de la prostate, par comparaison avec les normogrammes établis à partir du PSA, du score de Gleason et du toucher rectal (tables de Partin).

Les critères directs d'EEC [54] des séquences morphologiques T2 sont :

- un bombement irrégulier de la capsule ;
- l'envahissement de l'angle rectoprostatique et des plexus vasculonerveux adjacents ;
- l'envahissement des vésicules séminales.

Mais la sensibilité de cette sémiologie directe est cependant faible [55]. C'est pourquoi, Yu et al. [56] ont entrepris, sur une série de 53 patients, d'ajouter aux critères IRM classiques de l'EEC [54, 57, 58] la mesure du volume tumoral par IRM spectroscopique.

Les résultats montrent que le volume tumoral par lobe estimé par IRM spectroscopique est significativement plus élevé chez les patients avec EEC qu'avec les patients sans EEC ; le volume correspond à la somme des voxels tumoraux par le volume du voxel.

Les critères utilisés reprennent les ratios choline + créatine/citrate > 2 DS, en calculant le nombre de voxels de cancer par coupe pour chaque lobe, réalisant ainsi un abaque du risque d'EEC (Tableau 2). Le risque d'EEC est corrélé au nombre de voxels envahis ; il est de 6 % si 0-1 voxel est envahi, pour atteindre 80 % si le nombre de voxels est > 4.

L'IRM spectroscopique améliore ainsi le diagnostic de l'EEC en diminuant le nombre de faux positifs et la variabilité interobservateurs ; elle améliore la fiabilité des lecteurs les moins expérimentés (Fig. 8).

Volume tumoral

Coakley et al. [59] rapportent, dans une étude sur 37 patients, une bonne corrélation entre le volume tumoral histopathologique des pièces de prostatectomie et celui déterminé par IRM spectroscopique, mais seulement pour les tumeurs de taille significative (0,5 ml minimum). L'IRM spectroscopique surestimerait probablement les cancers de faible volume.

L'IRM spectroscopique pourrait néanmoins être utile pour évaluer la signification d'un microfoyer tumoral observé sur une seule biopsie (cancer peu significatif).

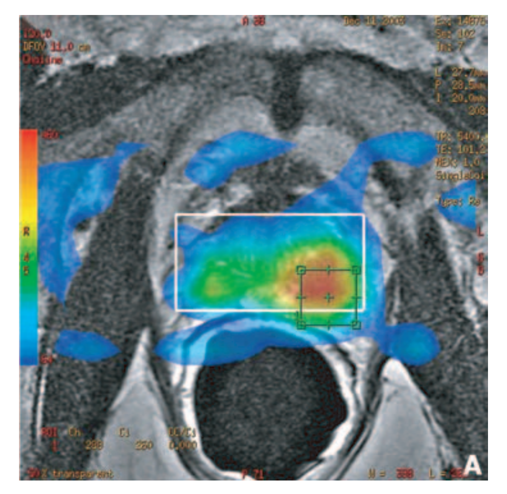
Évaluation de l'agressivité du cancer

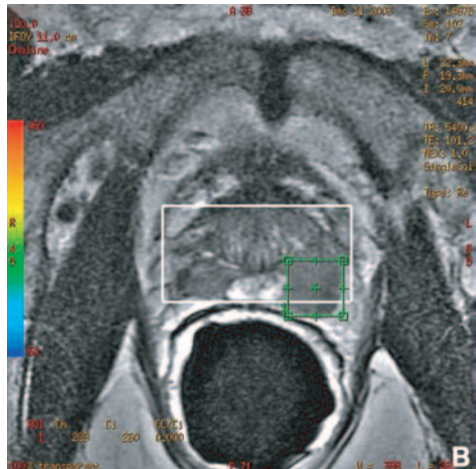
Vigneron et al. [60] (Fig. 9) rapportent, dans une étude sur 26 patients, la corrélation étroite entre la chute du taux de citrate, l'ascension du taux de choline et le score de Gleason. Les tumeurs de haut grade présentent un profil spectroscopique très différent des tumeurs de bas grade avec, en particulier, une choline plus élevée dans les hauts grades (Gleason 7 et 8) que dans les bas grades (Gleason 5, 6). Les tumeurs de bas grade ou de faible cellularité peuvent donc ne pas être détectées à la spectroscopie du fait de leur faible signal.

Ces notions ont été confirmées par les travaux récents de Zakian et al. [61] par une étude sur 123 patients avec corrélation sur les pièces de prostatectomie. Cette série montre que la sensibilité de l'IRM spectroscopique pour détecter les tumeurs de la ZP augmente avec le score de Gleason, passant de 44 %, 76 %, 86 %, et 89 % respectivement pour les scores 3+3, 3+4, 4+3, et 4+4 de Gleason. L'étude montre également, de façon concomitante, que le volume tumoral défini par le nombre de voxels positifs est corrélé avec le score de Gleason.

Le seuil de détection pour les tumeurs 3+3 les plus différenciées était de 11,6 mm, alors que les tumeurs plus petites avec un diamètre moyen de 7,9 mm n'étaient pas détectées. Cette étude a été réalisée avec une résolution spatiale de 6,2 mm, entraînant une acquisition plus longue, mais un voxel effectif de 0,12 cm^3 par interpolation des niveaux supérieurs et inférieurs.

Le score de Gleason de la biopsie est upgradé sur la pièce de prostatectomie dans plus de 50 % des cas [22]. Une technique non invasive permettant d'établir l'agressivité du cancer et de prédire précocement le score de Gleason peut être d'une contribution substantielle au bilan préthérapeutique du patient.





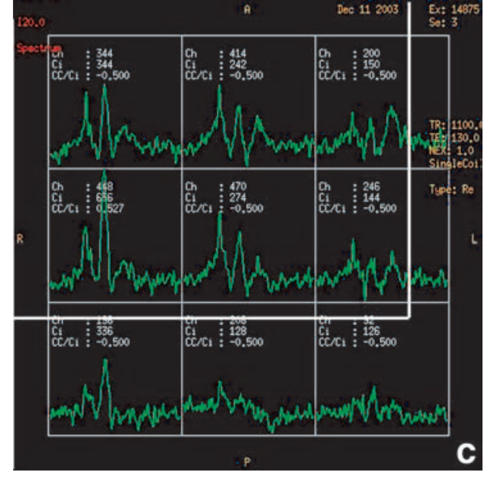


Figure 8. Patient de 58 ans. *Prostate specific antigen* (PSA) à 20 ng/ml. Bilan d'extension en imagerie par résonance magnétique (IRM) morphologique montrant un hyposignal focalisé de la périphérie gauche avec bombement régulier des contours. IRM spectroscopique retrouvant 4 voxels continus de score 4 et 5, soit un risque d'extension extracapsulaire de 80 %. Agressivité estimée au niveau 8 de Gleason.

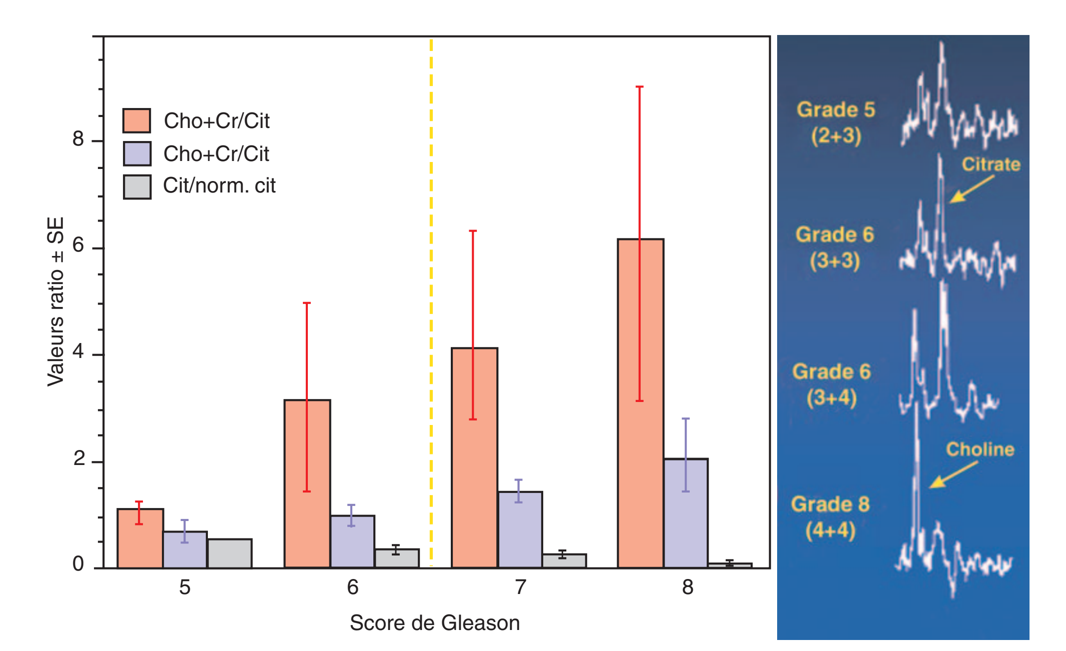


Figure 9. Parallélisme entre le taux d'agressivité de la tumeur exprimé par le score de Gleason et l'élévation du rapport choline plus créatine sur citrate (d'après Vigneron et al. [60]).

Planification du traitement

La fusion d'image tomodensitométrie (TDM)/IRM a montré que la TDM sans injection surestimait le volume cible d'environ 34 % par rapport à l'IRM [62]. L'estimation de la dose volume par IRM permet de limiter la dose reçue à la vessie, au rectum et aux têtes fémorales.

Pickett et al. [63] ont démontré la faisabilité de traiter la localisation dominante du cancer de la prostate définie par IRM spectroscopique à 90 Gy, et de traiter la prostate entière à 70 Gy sans augmenter la dose aux tissus environnants.

Plus récemment, DiBiase et al. [64] et Zaider et al. [65] ont proposé d'améliorer la curiethérapie en réalisant des surdosages (*boosts*) (130 %) sur les zones de cancers localisés dans la prostate par l'IRM spectroscopique.

Suivi du traitement et récidive

Le PSA remonte lentement après radiothérapie, et est d'interprétation difficile chez les patients sous hormonothérapie. En cas de *rising* PSA après radiothérapie, la distinction entre récidive locale et diffusion générale est donc difficile à prouver en dehors de la biopsie.

Par ailleurs, l'imagerie (ultrasons, IRM) est peu contributive après radiothérapie, curiethérapie, ou traitement hormonal, la glande périphérique en IRM devient hypo-intense masquant le signal tumoral [66] ; le contraste entre la zone saine et le cancer est réduit.

Coakley et al. [67] ont donc entrepris d'évaluer l'addition d'une information métabolique chez ces patients en pratiquant une IRM spectroscopique chez 21 patients traités par radiothérapie pour cancer de la prostate et PSA en réascension (trois élévations successives de PSA après que le nadir a été atteint). Les résultats ont été corrélés à la biopsie échoguidée.

Les voxels anormaux ont été définis par :

- des métabolites détectables avec un rapport signal/bruit > 5 et un rapport choline/créatine supérieur à 1,5 ;
- en l'absence de créatine, une choline détectable.

La présence de trois (ou plus) voxels positifs contigus fait porter le diagnostic de récidive avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 72 %. La courbe *receiver operator characteristic* (ROC) d'analyse est 0,81 pour l'IRM spectroscopique contre 0,50 pour l'IRM seule (Fig. 10).

Cette possibilité d'imager la récidive locale après radiothérapie a été confirmée tout récemment par Pucar et al. [68] en comparant les résultats du toucher rectal de la biopsie échoguidée et de l'IRM spectroscopique chez neuf patients ayant été traités par prostatectomie de rattrapage. Les critères de positivité de la spectroscopie ont été définis par :

- un rapport choline plus créatine/citrate > 0,5 ;

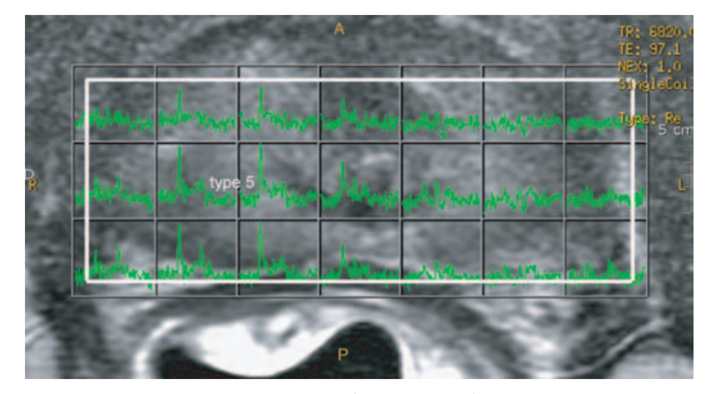


Figure 10. Patient de 61 ans traité par radiothérapie conformationnelle (76 Gy) 7 ans auparavant pour un T3a N0 M0. Remontée progressive du *prostate specific antigen* (PSA) avec temps de dédoublement de 10 mois, à 4,77 ng/ml lors de l'examen. Scanner abdominopelvien et scintigraphie osseuse normale. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) endorectale montre un hyposignal accentué de la prostate périphérique droite médioapexien, non spécifique ; l'ensemble de la prostate est en hyposignal relatif du fait de la radiothérapie. La spectroscopie identifie sur la prostate médioapexienne droite des spectres de type 5, avec effondrement de la choline et rapport choline plus créatine sur citrate (Cho + Créat/Cit) à plus de huit fois la normale ; la prostate gauche se présente, elle, en atrophie métabolique. La spectroscopie permet de porter le diagnostic de récidive locale droite.

- une choline détectable si le citrate n'est pas visible.

Les résultats montrent que le couple IRM + IRM spectroscopique apparaît plus sensible que la biopsie en sextant et que le toucher rectal pour affirmer la récidive locale : 68 et 77 % pour 48 et 16 % respectivement.

L'IRM + IRM spectroscopique permet donc de distinguer les succès thérapeutiques des traitements conservateurs (curiethérapie, radiothérapie et hormonothérapie, cryothérapie) [69-71] par la perte complète d'activité métabolique et l'atrophie qu'elle enregistre, d'une maladie résiduelle ou récidivante qui conserve un profil métabolique (Fig. 11).

La détection de cancer résiduel à l'IRM + IRM spectroscopique précocement après le traitement initial [72, 73], que la thérapeutique initiale soit l'hormonothérapie, la radiothérapie, la curiethérapie ou même sur la loge d'anastomose après prostatectomie radicale, est particulièrement intéressante et permettrait sans doute le développement de thérapeutiques ciblées de deuxième ligne sur la zone à activité métabolique suspecte, également à visée curative (ultrasons focalisés, radiofréquence etc.) [74].

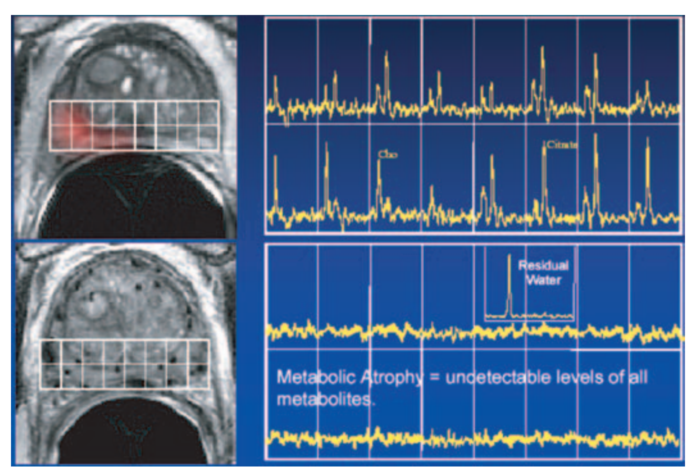


Figure 11. Suivi métabolique d'un cancer de prostate traité par brachythérapie. La zone en rouge au bord latéral droit de la prostate correspond à la zone néoplasique ; les spectres métaboliques correspondants sont de types 4 et 5. Après traitement, transformation des spectres 4 et 5 en atrophie métabolique, témoignant de l'efficacité du traitement (avec l'aimable autorisation de J. Kurhanewicz).

Futur

L'arrivée des machines à hauts champs en routine clinique (3 T) va permettre de réaliser des acquisitions 3D avec un voxel de base à 0,15 ml (soit la moitié du voxel actuel).

La recherche in vitro utilisant, elle, de très hauts champs, 7 à 11 T [75], de nouveaux marqueurs du cancer plus sensibles et spécifiques sont testés.

La spectroscopie du carbone 13 polarisé pourrait remplacer celle de l'atome d'hydrogène, avec une sensibilité beaucoup plus élevée.

Enfin, de nouvelles machines IRM à visée interventionnelle, tant biopsique que thérapeutique, intégreront ces nouvelles techniques.

■ Conclusion

La spectroscopie IRM est une technique nouvelle dont l'évolution est constante, et qui actuellement est la seule technique combinant une information morphologique et métabolique sur la localisation du cancer de la prostate, son agressivité et son stade.

" Points forts

La spectroscopie IRM permet la combinaison d'une cartographie métabolique et d'une imagerie morphologique.
Méthode nouvelle en pleine évolution, elle améliore la localisation du cancer de la prostate.
Elle complète la sémiologie IRM pour établir avec plus de sensibilité et de spécificité le risque d'EEC dans le bilan préthérapeutique du cancer de la prostate. Enfin, elle permet de suivre le patient traité.



■ Références

[1] Coussement A. *Le chant des protons (L'IRM sans peine)*. Paris: Terya So; 1986.

[2] Costello LC, Franklin RB. Concepts of citrate production and secretion by prostate. I. Metabolic relationships. *Prostate* 1991;**18**:25-46.

[3] Costello LC, Franklin RB. Concepts of citrate production and secretion by prostate. II. Hormonal relationships in normal and neoplastic prostate. *Prostate* 1991;**19**:181-205.

[4] Costello LC, Franklin RB. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. *Prostate* 1998;**35**:285-96.

[5] Costello LC, Franklin RB. Bioenergetic theory of prostate malignancy. *Prostate* 1994;**25**:162-6.

[6] Cuadrado A, Carnero A, Dolfi F, Jimenez B, Lacal JC. Phosphorylcholine: a novel second messenger essential for mitogenic activity of growth factors. *Oncogene* 1993;**8**:2959-68.

[7] Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwalla AM. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer Res* 2001;**61**:3599-603.

[8] van der Graaf M, Schipper RG, Oosterhof GO, Schalken JA, Verhofstad AA, Heerschap A. Proton MR spectroscopy of prostatic tissue focused on the detection of spermine, a possible biomarker of malignant behavior in prostate cancer. *MAGMA* 2000;**10**:153-9.

[9] Heston WD. Prostatic polyamines and polyamine targeting as a new approach to therapy of prostatic cancer. *Cancer Surv* 1991;**11**:217-38.

[10] Star LJ, Vigneron DB, Pauly J, Kurhanewicz J, Nelson SJ. Improved solvent suppression and increased spatial excitation bandwidths for three-dimensional PRESS CSI using phase-compensating spectral/spatial spin-echo pulses. *J Magn Reson Imaging* 1997;**7**:745-57.

[11] Schricker AA, Pauly JM, Kurhanewicz J, Swanson MG, Vigneron DB. Dualband spectral-spatial RF pulses for prostate MR spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001;**46**:1079-87.

[12] Heerschap A, Jager GJ, van der Graaf M, Barentsz JO, Ruijs SH. Proton MR spectroscopy of the normal human prostate with an endorectal coil and a double spin - echo pulse sequence. *Magn Reson Med* 1997;**37**:204-13.

[13] Swanson MG, Vigneron DB, Tran TK, Sailasuta N, Hurd RE, Kurhanewicz J. Single-voxel oversampled J-resolved spectroscopy of in vivo human prostate tissue. *Magn Reson Med* 2001;**45**:973-80.

[14] Star LJ, Nelson SJ, Kurhanewicz J, Huang LR, Vigneron DB. Improved water and lipid suppression for 3D PRESS CSI using RF band selective inversion with gradient dephasing (BASING). *Magn Reson Med* 1997;**38**:311-21.

[15] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm3) spatial resolution. *Radiology* 1996;**198**:795-805.

[16] Cornel EB, Smits GA, Oosterhof GO, Karthaus HF, Deburyne FM, Schalken JA, et al. Characterization of human prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and normal prostate by in vitro 1H and 31P magnetic resonance spectroscopy. *J Urol* 1993;**150**:2019-24.

[17] Lowry M, Liney GP, Turnbull LW, Manton DJ, Blackband SJ, Horsman A. Quantification of citrate concentration in the prostate by proton magnetic resonance spectroscopy Zonal and age related differences. *Magn Reson Med* 1996;**36**:352-8.

[18] Fowler AH, Pappas AA, Holder JC, Finkbeiner AE, Dalrymple GV, Mullins MS, et al. Differentiation of human prostate cancer from benign hypertrophy by in vitro 1H NMR. *Magn Reson Med* 1992;**25**:140-7.

[19] Kurhanewicz J, Dahiya R, Macdonald JM, Chang LH, James TL, Narayan P. Citrate alterations in primary and metastatic human prostatic adenocarcinomas: 1H magnetic resonance spectroscopy and biochemical study. *Magn Reson Med* 1993;**29**:149-57.

[20] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, Hricak H, MacDonald JM, Konety B, et al. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. *Urology* 1995;**45**:459-66.

[21] Schiebler ML, Miyamoto KK, White M, Maygarden SJ, Mohler JL. In vitro high resolution 1H-spectroscopy of the human prostate: benign prostatic hyperplasia, normal peripheral zone and adenocarcinoma. *Magn Reson Med* 1993;**29**:285-91.

[22] Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;**157**:559-62.

[23] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, Swanson MG, Yu KK, Hricak H. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiol Clin North Am* 2000;**38**:115-38.

[24] Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imagingclinicopathologic study. *Radiology* 1999;**213**: 473-80.
[25] Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, Swanson MG, Qayyum A, Weinberg V, et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology* 2004;**233**:701-8.
[26] Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, Lilja H, Lodding P, Pihl CG, et al. The risk of finding focal cancer (less than 3mm) remains high on re-biopsy of patients with Persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable. *J Urol* 2004;**171**:1500-3.
[27] Younes P, Zerbib M, Saighi D. Apport de l'IRM endorectale chez les patients à biopsie négatives et à haut risques de cancer de la prostate et à biopsies en sextant négatives. Poster, journées de L'AFU, novembre 2000.
[28] Perrotti M, Han KR, Epstein RE, Kennedy EC, Rabbani F, Badani K, et al. Prospective evaluation of endorectal magnétic resonance imaging to detect tumor foci in men with prior negative prostatic biopsy: a pilot study. *J Urol* 1999;**162**:1314-7.
[29] Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, Fischer T, Lenk S, Loening SA, et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology* 2002;**224**:701-6.
[30] Vilanova JC, Comet J, Capdevila A, Barcelo J, Dolz JL, Huguet M, et al. The value of endorectal MR imaging to predict positive biopsies in clinically intermediate-risk prostate cancer patients. *Eur Radiol* 2001;**11**:229-35.
[31] Yuen JS, Thng CH, Tan PH, Khin LW, Phee SJ, Xiao D, et al. Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative tranrectal ultrasound prostate biopsy. *J Urol* 2004;**171**:1482-6.
[32] Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, Oliveira Jr. EM, Figueiredo E. Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience. *Radiology* 2005;**236**: 903-10.
[33] Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S, Peyromaure M, Flam T, Debre B, et al. Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. *Eur Urol* 2005;**47**:582-6.
[34] Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz MMR. Imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1, 5T: initial results. *Radiology* 2005;**234**:576-81.
[35] Shukla-Dave A, Hricak H, Eberhardt SC, Olgac S, Muruganandham M, Scardino PT, et al. Chronic prostatis: MR imaging and 1H MR spectroscopic imaging. findings initial observations. *Radiology* 2004; **231**:717-24.
[36] Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ, Jager GJ, van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral and central gland by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;**229**:248-54.
[37] Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, Shukla-Dave A, Kleinman S, Muruganandham M, et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at 1H MR spectroscopic imaging--initial results. *Radiology* 2003;**229**:241-7.
[38] Dhingsa R, Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Jones KD, Swanson MG, et al. Prostate cancer localization with endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging: effect of clinical data on reader accuracy. *Radiology* 2004;**230**:215-20.
[39] Salomon L, Colombel M, Patard JJ, Lefrere-Belda MA, Bellot J, Chopin D, et al. Value of ultrasound-guided systematic sextant biopsies in prostate tumor mapping. *Eur Urol* 1999;**35**:289-93.
[40] Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy, and digital rectal Examination in the preoperative anatomical localisation of prostate cancer. *J Urol* 2005;**174**: 2158-63.
[41] White S, Hricak H, Forstner R, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Zaloudek CJ, et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 1995;**195**:385-90.
[42] Wefer AE, Hricak H, Vigneron DB, Coakley FV, Lu Y, Wefer J, et al. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J Urol* 2000;**164**:400-4.
[43] Wefer AE, Hricak H, Okuno W, Carroll P, Kurhanewicz J. Magnetic resonance imaging and spectroscopy-targeted prostate biopsy. In: *Proceedings of the 95th Meeting of the American Urological Association, Atlanta*. 2000. p. 211.
[44] Kaji Y, Kurhanewicz J, Hricak H, Sokolov DL, Huang LR, Nelson SJ, et al. Localizing prostate cancer in the presence of postbiopsy changes on MR images: role of proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1998;**206**:785-90.
[45] Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Olpin JD, Wu L, Yeh BM, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2004;**183**: 1079-83.
[46] Liney GP, Turnbull LW, Knowles AJ. In vivo magnetic resonance spectroscopy and dynamic contrast enhanced imaging of the prostate gland. *NMR Biomed* 1999;**12**:39-44.
[47] Hosseinzadeh K, Read K, DiBiase S, Gullapalli R. Combined use of diffusion-weighted imaging (DWI) and MR spectroscopic imaging (MRSI) in the detection of prostate cancer for disease-targeted therapy. In: *Proceedings of the 9th Annual Meeting of ISMRM, Glasgow, Scotland*. 2001. p. 2343.
[48] Scheidler J, Petsch R, Muller-Lisse U, Heuck AF, Reiser M. Echoplanar diffusion-weighted MR imaging of the prostate. In: *Proceedings of the 7th Annual Meeting of ISMRM, Philadelphia*. 1999. p. 1103.
[49] McNeal JE, Kindrachuk RA, Freiha FS, Bostwick DG, Redwine EA, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986;**1**: 60-3.
[50] Blackwell KL, Bostwick DG, Myers RP, Zincke H, Oesterling JE. Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density. *J Urol* 1994;**151**:1565-70.
[51] Bostwick DG, Graham Jr. SD, Napalkov P, Abrahamsson PA, Di Sant'agnese PA, Algaba F, et al. Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume-based prognostic index. *Urology* 1993;**41**: 403-11.
[52] Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 1988; **139**:1235-41.
[53] Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ -confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2005;**238**:597-603.
[54] Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES, Gomella LG, Chernesky CE, Mitchell DG. Prostate cancer: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 1994;**193**:333-9.
[55] May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;**87**:66-9.
[56] Yu KK, Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Zaloudek CJ, Males RG, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and threedimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999;**213**:481-8.
[57] Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chretien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer. Factors predictive of pt3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;**224**:203-10.
[58] Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**166**:845-52.
[59] Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, Jones KD, Swanson MG, Chang SD, et al. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2002;**223**:91-7.
[60] Vigneron D, Males R, Hricak H, Noworolski S, Carrol PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: correlation of 3D MRSI metabolite levels with histologic grade. In: *Proceedings of RSNA, Chicago*. 1998. p. 181.

[61] Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S, et al. Correlation of proton MR Spectroscopic Imaging with gleason score Based on step-section Pathologic Analysis after Radical Prostatectomy. *Radiology* 2005;**234**:804-14.
[62] Sannazzari GL, Ragona R, Ruo Redda MG, Giglioli FR, Isolato G, Guarneri A. CT -MRI image fusion for delineation of volumes in three -dimensional conformal radiation Therapy in the treatment of localised prostate cancer. *Br J Radiol* 2002;**75**:603-7.
[63] Pickett B, Vigneault E, Kurhanewicz J, Verhey L, Roach M. Static field intensity modulation to treat a dominant intra-prostatic lesion to 90 Gy compared to seven field 3-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**44**:921-9.
[64] DiBiase SJ, Hosseinzadeh K, Gullapalli RP, Jacobs SC, Naslund MJ, Sklar GN, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging-guided brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**52**:429-38.
[65] Zaider M, Zelefsky MJ, Lee EK, Zakian KL, Amols HI, Dyke J, et al. Treatment planning for prostate implants using magnetic-resonance spectroscopy imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**47**:1085-96.
[66] Chen M, Hricak H, Kalbhen CL, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Weiss JM, et al. Hormonal ablation of prostatic cancer: effects on prostate morphology, tumor detection, and staging by endorectal coil MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**166**:1157-63.
[67] Coakley FV, Teh HS, Qayyum A, Swanson MG, Lu Y, Roach 3rd M, et al. Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy. *Radiology* 2004;**223**:441-8.
[68] Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings After radiations therapy. Initial experience. *Radiology* 2005;**236**:545-53.
[69] Mueller-Lisse UG, Vigneron DB, Hricak H, Swanson MG, Carroll PR, Bessette A, et al. Localized prostate cancer: effect of hormone deprivation therapy measured by using combined three-dimensional 1H MR spectroscopy and MR imaging: clinicopathologic case-controlled study. *Radiology* 2001;**221**:380-90.
[70] Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB, Hricak H, Bessette A, Males RG, et al. Time-dependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001;**46**:49-57.
[71] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Parivar F, Nelson SJ, Shinohara K, et al. Prostate cancer: metabolic response to cryosurgery as detected with 3D H-1 MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1996;**200**:489-96.
[72] Swanson MG, Males RG, Vigneron DB. 1H HR-MAS spectroscopic analysis of post-surgical prostate tissue targeted using 3D MRI/MRSI. In: *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver*. 2000. p. 97.
[73] Parivar F, Hricak H, Shinohara K, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, et al. Detection of locally recurrent prostate cancer after cryosurgery: evaluation by transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging, and three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. *Urology* 1996;**48**:594-9.
[74] Kurhanewicz J, Swanson MG, Wood PJ, Vigneron DB. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging: improved patient selection and potential for metabolic intermediate endpoints in prostate cancer chemoprevention trials. *Urology* 2001;**57**:124-8.
[75] Swindle P, McCredie S, Russell P, Himmelreich U, Khadra M, Lean C, et al. Pathologic characterisation of human prostate tissue with proton MR spectroscopy. *Radiology* 2003;**228**:144-51.

P. Younès (patrickyounes@noos.fr).
N. Chemla.
B. Hamzé.
J. Mani.
J.-F. Naouri.
Centre médicochirurgical Paris V, service d'imagerie médicale, 36, boulevard Saint-Marcel, 75005 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Younès P., Chemla N., Hamzé B., Mani J., Naouri J.-F. Spectroscopie par résonance magnétique de la prostate. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-510-A-14, 2007.



Prise en charge des prostatites aiguës

E. Broggi, F. Bruyère

Les prostatites aiguës sont fréquentes et touchent principalement l'homme adulte entre 40 et 60 ans. Elles peuvent être « simples » ou « à risque de complication ». Les principaux facteurs de risque de complication sont : la prostatite récidivante, un terrain à risque de tumeur de vessie, des antécédents urologiques et des anomalies morphologiques de l'appareil urinaire et d'autres maladies évolutives responsables d'un déficit immunitaire. En outre, on distingue deux autres entités : les prostatites aiguës associées aux soins (notamment après biopsies de prostate) et les épisodes aigus sur prostatite chronique. Le diagnostic des prostatites aiguës repose sur un ensemble d'éléments cliniques, microbiologiques et biologiques. Il est important de rechercher des signes d'orchiépididymite ou de pyélonéphrite aiguë associée. Par ailleurs, l'échographie pelvienne postmictionnelle est recommandée au mieux dans les 24 heures (en l'absence de signe de gravité) afin de détecter un résidu postmictionnel. Le traitement repose sur une antibiothérapie probabiliste puis adaptée secondairement et prolongée, un traitement symptomatique efficace, et un traitement spécifique des complications. Enfin, l'intérêt d'un bilan urologique à distance en vue d'une prise en charge secondaire d'une hyperplasie bénigne prostatique (HBP) sous-jacente est primordial.

Mots-clés : Prostatite ; Prostatite bactérienne aiguë ; Hyperplasie bénigne prostatique ; Bactériémie ; Abcès prostatique ; Rétention aiguë d'urine

Plan

Introduction

La prostatite aiguë est une inflammation aiguë de la glande prostatique d'origine infectieuse, bactérienne le plus souvent, pouvant se compliquer rapidement d'urosepsis et de bactériémies. Toute infection urinaire fébrile chez l'homme doit faire évoquer une prostatite aiguë a priori, la glande prostatique jouant le rôle de « barrière » anatomique contre une potentielle contamination ascendante des voies urinaires.

Les prostatites aiguës demeurent rares chez l'enfant et surviennent essentiellement chez l'adulte entre 40 et 60 ans. Les prostatites aiguës surviennent en moyenne à un plus jeune âge que les prostatites chroniques [1].

La prostatite est le diagnostic le plus fréquemment posé chez les hommes de moins de 50 ans venant en consultation en urologie pour des troubles mictionnels. Sa prévalence s'étale entre 2 et 16 % selon la population étudiée et la définition de la prostatite utilisée [2, 3].

Une étude récente retrouve une incidence de la prostatite aiguë de 4,9 cas pour 1000 personnes-années [4].



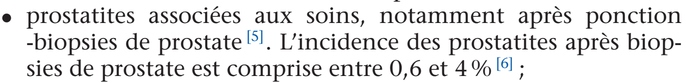
Définition

La prostatite bactérienne aiguë (PBA) peut être simple ou à risque de complication :

- la PBA est dite « simple » s'il n'y a pas de signe de gravité clinique de l'infection ni de facteur de risque de complication (épisode récent de PBA ou prostatite récidivante, terrain à risque de tumeur de vessie, antécédents urologiques et anomalies morphologiques de l'appareil urinaire, maladies évolutives responsables d'un déficit immunitaire) ;
- la PBA est dite « à risque de complication » dans tous les autres cas.

Volume 5 > n°4 > octobre 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)46037-X

On considère deux autres entités à part :




- prostatites associées aux soins, notamment après ponction -biopsies de prostate [5]. L'incidence des prostatites après biopsies de prostate est comprise entre 0,6 et 4 % [6] ;
- épisodes aigus sur prostatite bactérienne chronique (PBC).

Diagnostic

Clinique

Les critères diagnostiques d'une prostatite aiguë dans sa forme typique comprennent les symptômes et les signes suivants :

- signes fonctionnels urinaires de la phase de remplissage vésical (brûlures mictionnelles, pollakiurie, impériosités mictionnelles/urgenturie) et parfois de la phase de vidange vésicale (dysurie). Une gêne à la miction et une hématurie macroscopique sont retrouvées dans 51,3 et 20,3 % des cas respectivement dans une étude prospective ayant porté sur 252 patients ayant une infection urinaire fébrile (étude en cours de publication) ;
- douleurs pelviennes retrouvées dans 37,9 % des cas, lombalgies spontanées ou provoquées dans 5,1 et 14,2 % des cas respectivement, douleurs périnéales, douleurs urétrales, douleurs péniennes, parfois douleurs rectales (étude en cours de publication) ;
- syndrome infectieux : fièvre (température supérieure à 38 °C, souvent à 40 °C) présente dans 63 à 100 % des cas associée à des frissons, syndrome pseudogrippal observé dans 8,3 % des cas [7] ;
- prostate douloureuse au toucher rectal. En pratique, les touchers rectaux en faveur d'une PBA ne sont pas décrits de façon habituelle (39 % chez les infectiologues versus 77 % chez les urologues) [8]. La valeur prédictive positive de PBA du toucher rectal est faible.



Paraclinique

Microbiologie (Tableau 1)

Devant toute suspicion clinique de PBA, la réalisation d'un examen cytobactériologique urinaire (ECBU) est recommandée.

En outre, on peut retrouver des germes particuliers chez les patients immunodéprimés ayant des rapports sexuels anaux actifs (sodomie), comme des salmonelles.

À noter qu'un ECBU stérile (sans prise d'antibiotique précédant le prélèvement) n'élimine pas le diagnostic. Dans une étude prospective récente sur 144 patients, Seong Ju Lee et al. n'avaient retrouvé que 38,5 % d'ECBU positifs. Cependant, la recherche d'un diagnostic différentiel s'impose en cas d'ECBU stérile [9].

Aucune étude n'a pu démontrer l'intérêt à réaliser des hémocultures aéroanaérobies en l'absence de signe clinique de gravité de l'infection, mais celles-ci sont recommandées [10]. En revanche, dans le contexte de PBA après biopsie de prostate, elles sont systématiques [5]. Elles ne sont pas un critère de gravité et n'influent pas sur le choix ni la durée de l'antibiothérapie. En effet, on choisit un antibiotique à bonne diffusion prostatique, ce qui suppose au préalable une bonne absorption systémique, et donc une action sur le germe présent dans le sang circulant [11, 12].

Tableau 1.
Principales bactéries responsables de prostatite aiguë.

Entérobactéries+++	*Escherichia coli* (> 80 %), *Proteus mirabilis, Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, etc.
Bactéries à Gram positif, plus rares	*Enterococcus* spp. (*Enterococcus faecalis*++)
Germes des IST (hommes jeunes ++)	*Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque), *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitaliae*, etc.

IST : infections sexuellement transmissibles.

En revanche, en Angleterre, celles-ci sont toujours recommandées en première intention, tout comme pour l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2008 [13, 14].

Biologie

Un hémogramme permet de rechercher un des éléments du *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) en retrouvant soit une hyperleucocytose supérieure à 12 000/mm^3 soit, au contraire, une leucopénie (taux inférieur à 4000/mm^3) [15].

Le dosage de la *C reactive protein* (CRP) (marqueur de l'inflammation) n'a pas d'intérêt dans l'appréciation de la gravité de l'infection et n'influe pas sur la conduite du traitement, mais sa normalisation constitue un marqueur évolutif d'efficacité thérapeutique [16].

Auzanneau et al. avaient retrouvé récemment une hyperleucocytose et une élévation de la CRP dans 74 et 96 % des cas de prostatites aiguës respectivement [8].

Le dosage de la créatininémie et le calcul de la clairance de la créatinine plasmatique permettent à la fois de rechercher une insuffisance rénale et d'adapter les doses d'antibiotiques.

La glycémie à jeun permet de rechercher un diabète.

Le dosage du *prostate specific antigen* (PSA) est inutile et n'est pas recommandé au cours d'un épisode de PBA, car il peut être élevé de façon habituelle, mais inconstante du fait de l'inflammation de la glande sans qu'aucune interprétation de celui-ci ne soit possible à la phase aiguë [17].

Le résultat du PSA total sérique ne modifie en rien la prise en charge diagnostique ni thérapeutique ni le suivi.

Kravchick et al. avaient montré que le PSA total sérique restait élevé jusqu'à trois mois après l'épisode de PBA dans 39 % des cas [18].

L'élévation du PSA total sérique au cours d'un épisode de prostatite est associée à une diminution du taux de PSA libre conjuguée à une augmentation du taux de PSA lié [19].

Plusieurs auteurs ont mis en évidence une association entre un taux de PSA total sérique élevé et le volume de l'HBP, estimé par échographie prostatique endorectale [20, 21].

Par ailleurs, Nadler et al. ont montré que l'inflammation de la glande prostatique était significativement plus fréquente chez les patients ayant un PSA total sérique supérieur à 4,0 ng/ml (63 % versus 27 % ; $p = 0{,}0001$) [22].

Enfin, les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant un antécédent de PBA ont des taux de PSA total sérique significativement plus élevés que ceux n'ayant pas eu de prostatite aiguë (14 % versus 2 % ; $p < 0{,}01$) [23].

Imagerie



L'examen d'imagerie recommandé est l'échographie pelvienne postmictionnelle afin de détecter un résidu postmictionnel, voire une rétention vésicale complète nécessitant un geste de drainage vésical. Sa réalisation est souhaitable au mieux dans les 24 heures en l'absence de signe de gravité, mais en urgence en cas de signe de gravité ou d'évolution anormale dans les heures qui suivent le diagnostic de PBA.

Complications

Précoces

Abcès prostatiques (Fig. 1)

Devenu rare depuis l'utilisation des antibiotiques, on l'observe essentiellement sur des terrains à risque : diabète, immunodépression (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], traitement immunosuppresseur) et hémodialyse chronique.

La recherche d'un abcès prostatique à la phase initiale d'une prostatite aiguë n'est pas justifiée, car celui-ci peut disparaître sous traitement antibiotique bien mené [7, 24–27].

En cas de persistance ou d'aggravation de la symptomatologie de prostatite aiguë et/ou du syndrome infectieux au-delà de 72 heures d'une antibiothérapie bien conduite, une échographie prostatique par voie endorectale doit être réalisée afin de

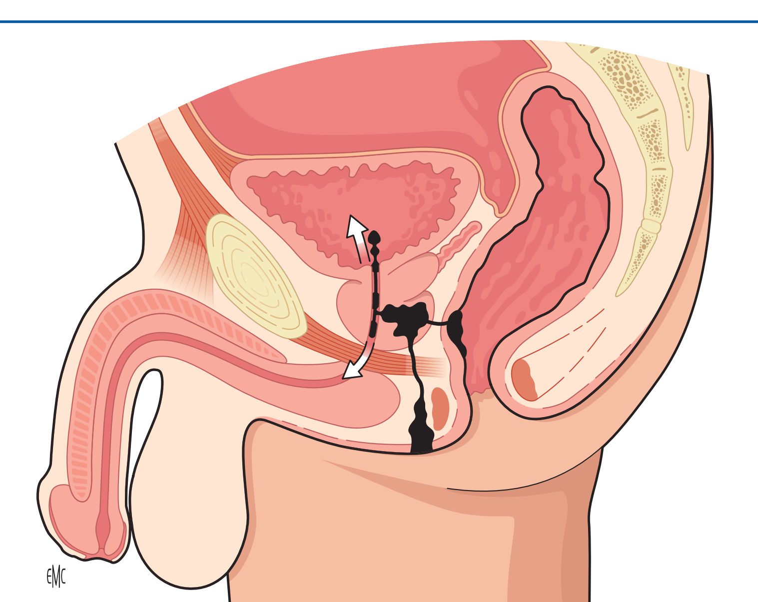


Figure 1. Abcès prostatique et ses voies de drainage (d'après [45]).

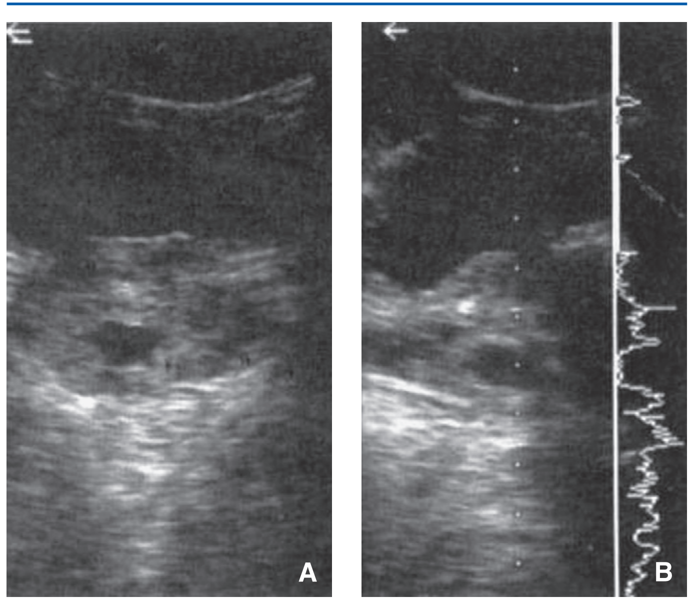


Figure 2. Échographie prostatique par voie sus-pubienne, mettant en évidence une cavité parfaitement transsonique évocatrice d'un abcès de prostate (A, B).

rechercher un abcès prostatique (Fig. 2). On observe une image arrondie hypoéchogène, avec parfois un aspect de renforcement postérieur d'allure kystique quand le contenu est parfaitement liquidien, à contours épais hétérogènes évoquant un aspect de coque de nécrose tissulaire. On peut retrouver une ou plusieurs images d'abcès.

Bactériémie

Celle-ci peut survenir après un geste endo-urétral ou après ponction-biopsies de prostate [5].

Cependant, le dogme de la contre-indication au sondage vésical en cas de prostatite aiguë compliquée de rétention aiguë d'urine (RAU) et de la nécessité d'un drainage urinaire par cathéter sus-pubien ne repose sur aucune donnée de la littérature. Il est actuellement remis en cause par certains qui font état du risque substantiel inhérent à la pose d'un cathéter sus-pubien [8, 28–32]. Aucun article n'a relaté de complication induite directement par la pose d'une sonde vésicale alors que de multiples cas cliniques ont témoigné de la morbidité liée à la mise en place d'un cathéter sus-pubien. Néanmoins, le confort du patient et la possibilité de mesurer facilement le résidu postmictionnel font souvent préférer le cathéter à la sonde.

Un tableau clinique de prostatite aiguë sévère (avec des signes de sepsis) implique l'hospitalisation du patient et doit faire réaliser en urgence des hémocultures.

Épididymite aiguë

L'infection des structures séminales voisines (ampoules déférentielles, vésicules séminales) est en général impossible à différencier de l'infection de la glande prostatique. En revanche, l'épididymite aiguë ou orchiépididymite aiguë est de diagnostic facile et peut être associée à la prostatite aiguë et ce, d'autant que les épididymites aiguës sont des infections d'origine urétroprostatique [29]. L'association à une urétrite ou à une orchiépididymite aiguë chez l'homme jeune doit faire évoquer le rôle d'un germe sexuellement transmissible [33].

Tardives

On distingue :

- la prostatite bactérienne chronique. L'infection chronique de la glande prostatique est caractérisée par la survenue de PBA récidivantes documentées bactériologiquement. Sa prise en charge consiste à traiter chacun des épisodes infectieux aigus par une antibiothérapie adaptée et prolongée ;
- la dysurie.

■ Traitement

Traitement préventif



Le traitement préventif consiste à s'assurer de la stérilité des urines avant tout geste endo-urologique (ECBU en préopératoire) et, en outre, de la réalisation d'une antibioprophylaxie avant ponction-biopsies de prostate (voire d'une préparation rectale).

Enfin, le traitement antibiotique adapté précoce des urétrites et orchiépididymites aiguës prévient l'infection prostatique par voie ascendante [34].

Antibiothérapie [35–37]

À l'heure où cet article est rédigé, l'Afssaps a suspendu la diffusion des recommandations qu'elle a publiées en 2008 sur la prise en charge des infections urinaires bactériennes communautaires suite à la notification de nouveaux cas d'atteintes hépatique et pulmonaire graves survenues après un traitement prophylactique répété ou prolongé avec les spécialités à base de nitrofurantoïne (Furadoine®, Furadantine® et Microdoine®). Cependant, cela ne concerne que les cystites puisque la nitrofurantoïne n'est pas recommandée dans les PBA.

Prostatite aiguë simple

Il est admis qu'un traitement ambulatoire est possible.

Choix de l'antibiothérapie

Dès l'ECBU réalisé, sans en attendre les résultats, une mono-antibiothérapie probabiliste per os (en l'absence de nausées ou de vomissements) active contre les entérobactéries est débutée. Les deux possibilités de traitement antibiotique sont soit une fluoroquinolone systémique (ciprofloxacine 500 mg 1 cp matin et soir, ofloxacine 200 mg 1 cp matin et soir, lévofloxacine 500 mg 1 cp par jour), soit une céphalosporine de troisième génération (C3G) (ceftriaxone 1 g/j, céfotaxime 1 g toutes les 12 heures) injectable (intraveineuse/intramusculaire) [35–37].

Les fluoroquinolones systémiques et le cotrimoxazole (en l'absence de résistance) sont les molécules de choix [26]. Néanmoins, la lévofloxacine développée pour traiter le pneumocoque résistant pourrait être épargnée dans le traitement des prostatites.

Durée

Il n'existe aucune étude permettant de fixer la durée du traitement, mais il existe actuellement un consensus professionnel fort pour un traitement long de 3 à 6 semaines afin d'éviter la rechute, la récidive et le passage à la chronicité [35–37]. En Angleterre, la durée recommandée de traitement est de quatre semaines [13].

Aux États-Unis et au Canada, la durée recommandée de traitement est un peu plus courte, de 2 à 4 semaines, voire de dix jours pour certains auteurs [27, 38].

Néanmoins, dans l'étude de Kravchick de 2004, 36 et 7 % des hommes présentaient encore des germes dans les sécrétions prostatiques lors de l'épreuve de Meares et Stamey après trois et six mois de traitement antibiotique respectivement, ce qui constitue un argument de poids pour un traitement prolongé [18].

Prostatite aiguë à risque de complication

Lors d'une hospitalisation, plusieurs éléments sont à considérer.

Choix de l'antibiothérapie

Dès l'ECBU réalisé, sans en attendre les résultats, une biantibiothérapie probabiliste intraveineuse associant une céphalosporine de troisième génération (C3G) injectable (ceftriaxone 1 g/j ou céfotaxime 1 g toutes les 12 heures) ou une fluoroquinolone systémique injectable ou per os et un aminoside (gentamicine 5 mg/kg, nétilmicine 6 mg/kg ou amikacine 15 mg/kg en une injection quotidienne) est débutée [1, 25, 36, 39].

Les aminosides ne diffusent pas de façon équivalente au sein du tissu prostatique, certains ayant des niveaux de concentration intraprostatiques insuffisants pour éradiquer les bactéries à Gram négatif [12]. Becopoulos et al. ont conclu que la nétilmicine avait une excellente diffusion prostatique et en faisaient l'aminoside de choix dans l'infection prostatique [40].

Durée

L'aminoside est arrêté au bout d'une à trois doses selon l'état clinique de gravité du patient. Sa posologie est adaptée à la fonction rénale du patient, et des dosages des concentrations plasmatiques d'aminoside au moment du pic (évaluation de l'efficacité), mais surtout de la résiduelle (évaluation de la tolérance). Le relais per os s'effectue après 48 heures d'apyrexie et d'amélioration clinique, selon les données de l'antibiogramme, pour une durée totale de traitement de 3 à 6 semaines [1, 25, 36, 39].

Certains se sont intéressés à la façon dont sont traités les patients ayant une PBA selon le service hospitalier où ils sont pris en charge. Etienne et al. ont analysé de façon rétrospective les prises en charge diagnostique et thérapeutique de 371 patients ayant une PBA dans les services d'urologie, de maladies infectieuses, de médecine interne et de gériatrie de deux centres hospitaliers universitaires français [7]. Ils ont constaté que les PBA d'origine communautaire étaient trois fois plus fréquentes que les PBA d'origine nosocomiale. Le germe le plus fréquemment incriminé était *Escherichia coli* (68 %), les germes d'origine vénérienne n'étant retrouvés que dans moins de 1 % des cas.

Prostatite aiguë associée aux soins

Le traitement antibiotique probabiliste des prostatites aiguës associées aux soins est identique à celui des PBA à risque de complication.

Dans une étude rétrospective ayant porté sur 371 patients au sein de deux CHU français en 2008, Etienne et al. ont observé que les traitements antibiotiques probabilistes étaient similaires à la fois dans les PBA d'origine communautaire et nosocomiale (58 % de bithérapies, 63 % d'utilisations de fluoroquinolones), ce qui n'est pas justifié, étant donné que la majorité des PBA d'origine nosocomiale impliquent des germes ayant acquis des résistances aux antibiotiques usuels, motivant ainsi l'utilisation d'antibiotiques adaptés [7].

Prostatites aiguës sur prostatite bactérienne chronique

Le traitement antibiotique probabiliste des prostatites aiguës sur prostatite bactérienne chronique consiste à traiter chaque épisode aigu par une antibiothérapie adaptée. Cependant, la prise récente et souvent fréquente d'antibiotiques doit faire suspecter des germes multirésistants. Dans une optique de traitement probabiliste, les C3G injectables constituent donc les molécules de choix avant adaptation secondaire aux résultats de l'antibiogramme.



Traitements des complications

En cas de rétention aiguë d'urine associée

Après évaluation de la balance bénéfices/risques pour chacune des deux méthodes de drainage urinaire (sondage vésical ou cathéter sus-pubien [KTSP]) dans ce contexte, une revue de la littérature réalisée en 2009 concluait à une indication au sondage vésical dans les RAU compliquant les prostatites aiguës à condition de respecter les recommandations de bonne pratique et que la sonde vésicale ne fausse pas l'évaluation diagnostique d'une HBP sous-jacente fréquemment associée (dans 60 % des cas) [29].

Enfin, il est à noter que les recommandations américaines et canadiennes sont de réaliser un sondage vésical de petit calibre pour une courte durée, la mise en place d'un KTSP étant réservée aux patients ne tolérant pas la sonde vésicale [38].

Points essentiels

- Toute infection urinaire fébrile chez l'homme adulte est une prostatite aiguë jusqu'à preuve du contraire.
- Le diagnostic positif de prostatite aiguë repose principalement sur l'association de troubles du remplissage vésical à un syndrome infectieux.
- Les quatre facteurs de risque de complication d'une prostatite aiguë sont : la prostatite récidivante, le terrain à risque de tumeur de vessie, les antécédents urologiques et les anomalies morphologiques de l'appareil urinaire, enfin les autres maladies évolutives responsables d'un déficit immunitaire.
- Les deux examens complémentaires principaux sont l'ECBU et l'échographie pelvienne postmictionnelle.
- La persistance ou l'aggravation des symptômes de prostatite aiguë au-delà de 72 heures doit faire rechercher un abcès prostatique.
- La prévention de la prostatite aiguë repose principalement sur un contrôle de stérilité des urines (ECBU) avant tout geste endo-urologique, et sur le lavement rectal associé à une antibioprophylaxie avant biopsies de prostate.
- Le traitement d'une prostatite bactérienne aiguë repose sur une antibiothérapie adaptée et prolongée pendant 3 à 6 semaines.

La dérivation des urines est associée à une biantibiothérapie par voie parentérale détaillée ci-dessus dans le traitement des prostatites aiguës à risque de complication.

En Angleterre, il était recommandé en 2008 de drainer les urines par un KTSP [13].

En cas d'abcédation

En cas d'abcès prostatique confirmé par l'échographie de prostate endorectale, et d'absence d'amélioration de l'état clinique du patient, un drainage par voie transrectale sous contrôle échographique ou par voie périnéale est indiqué en première attention en association à une adaptation de l'antibiothérapie [1, 25, 26]. C'est une intervention simple, pouvant être réalisée sous anesthésie locale ou sédation, ne requérant pas d'expérience spécifique préalable et pouvant être répétée si besoin [41, 42]. En outre, sa morbidité est faible (risques de dissémination et d'éjaculation rétrograde négligeables) [43].

En cas d'échec ou d'abcès volumineux, on peut considérer plusieurs alternatives : la résection transurétrale de prostate (RTUP), l'incision transurétrale à la lame froide de Collins, voire la chirurgie ouverte conventionnelle [41, 42, 44].

La RTUP, jusqu'à la collection purulente, proposée par certains, est rarement effectuée en pratique [1].

L'incision transurétrale à la lame froide de Collins est exceptionnellement réalisée, de même que le drainage de l'abcès par chirurgie ouverte conventionnelle [41, 42, 44].

Les recommandations canadiennes sont le drainage de l'abcès de préférence par voie transurétrale si possible [38].

En cas de bactériémie

On débute une biantibiothérapie par voie parentérale comprenant une C3G type ceftriaxone ou céfotaxime associée à un aminoside de type gentamicine (pendant 1 à 3 jours) avec un relais per os par une molécule à bonne diffusion prostatique, en fonction du résultat de l'antibiogramme, après 48 heures d'apyrexie et d'amélioration clinique pour une durée totale de 3 à 6 semaines [1, 26, 39].

■ Surveillance

Clinique

On vérifie l'obtention de l'apyrexie, la disparition des douleurs ainsi que celle de la symptomatologie urinaire.

Bactériologique

En l'absence de recommandations concernant la réalisation d'ECBU de contrôle, et par analogie avec les pyélonéphrites aiguës, celui-ci peut être réalisé une semaine et 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement ou simplement 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement [26, 36].



Il est recommandé de réévaluer le traitement antibiotique systématiquement à 48 h–72 h et à j7 afin de vérifier la qualité de prescription initiale des antibiotiques (choix de la molécule et posologie), de l'adapter à l'évolution clinique du patient et à l'antibiogramme et, enfin, de vérifier l'absence d'effets indésirables.

■ Conclusion

La prostatite bactérienne aiguë est une affection urologique fréquente. C'est une entité diagnostique pouvant poser des problèmes de diagnostic différentiel, notamment avec la pyélonéphrite aiguë, du fait d'une sémantique sémiologique mal définie. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et microbiologiques.

Il est indispensable de distinguer une forme à risque de complication d'une forme simple de prostatite aiguë, car la conduite à tenir est différente. Le traitement antibiotique est maintenant bien codifié de même que la démarche à suivre en cas de persistance du syndrome infectieux après 72 heures d'antibiothérapie bien conduite. Néanmoins, l'augmentation des résistances aux antibiotiques nécessite de rester vigilant sur les traitements probabilistes et les relais antibiotiques employés.



■ Références

[1] Valeri AJ, Joulain V, Fournier G. Prostatites. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie - Urologie, 18-520-A-10, 1998 : 11p.

[2] Krieger JN, Ross SO, Riley DE. Chronic prostatitis: epidemiology and role of infection. *Urology* 2002;**60**:8–12, discussion 13.

[3] Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology* 1998;**51**:578–84.

[4] Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;**31**(Suppl. 1):S85–90.

[5] Stoica G, Cariou G, Colau A, Cortesse A, Hoffmann P, Schaetz A, et al. Épidémiologie et traitement de prostatite aiguë après biopsies de prostate. *Prog Urol* 2007;**17**:960–3.

[6] Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;**60**: 826–30.

[7] Etienne M, Chavanet P, Sibert L, Michel F, Levesque H, Lorcerie B, et al. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis* 2008;**8**:12.

[8] Auzanneau C, Manunta A, Vincendeau S, Patard JJ, Guille F, Lobel B. Prise en charge de la prostatite aiguë basée sur une série de 100 cas. *Prog Urol* 2005;**15**:40–4.

[9] Lee SJ, Lee DH, Park YY, Shim BS. A comparative study of clinical symptoms and treatment outcomes of acute bacterial prostatitis according to urine culture. *Korean J Urol* 2011;**52**:119–23.

[10] Etienne M, Pestel-Caron M, Chapuzet C, Bourgeois I, Chavanet P, Caron F. Should blood cultures be performed for patients with acute prostatitis? *J Clin Microbiol* 2010;**48**:1935–8.

[11] Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, Charalabopoulos A, Giannakopoulos X, Sofikitis N. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy* 2003;**49**:269–79.

[12] Naber KG, Sorgel F. Antibiotic therapy – rationale and evidence for optimal drug concentrations in prostatic and seminal fluid and in prostatic tissue. *Andrologia* 2003;**35**:331–5.

[13] Group CE, HIV BAoSHa. United Kingdom National guideline for the management of prostatitis, 2008.

[14] Afssaps. Recommandations : diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. 2008.

[15] Sfar/SRLF conférence de consensus. Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu). 2005.

[16] Naseri M. Alterations of peripheral leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in febrile urinary tract infection. *Iran J Kidney Dis* 2008;**2**:137–42.

[17] Brawer JL. Prostate-specific antigen in prostatitis. In: Texbook of prostatitis. Oxford: Isis Medical Media; 1999. p. 241–5.

[18] Kravchick S, Cytron S, Agulansky L, Ben-Dor D. Acute prostatitis in middle-aged men: a prospective study. *BJU Int* 2004;**93**: 93–6.

[19] Game X, Vincendeau S, Palascak R, Milcent S, Fournier R, Houlgatte A. Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis. *Eur Urol* 2003;**43**:702–5.

[20] Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, Ide H, Nishi S, Osada Y. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1994;**25**: 91–6.

[21] Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres IM. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. *Eur Urol* 2000;**37**:537–40.

[22] Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;**154**:407–13.

[23] Rothman I, Stanford JL, Kuniyuki A, Berger RE. Self-report of prostatitis and its risk factors in a random sample of middle-aged men. *Urology* 2004;**64**:876–9, discussion 879–80.

[24] Botto H. Prostatites. *Rev Prat* 2003;**53**:1785–9.

[25] Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A, Mignard JP, Escaravage L, et al. Diagnostic, traitement et suivi des infections bactériennes communautaires urinaires chez la femme et l'homme (cystite aiguë et pyélonéphrite aiguë) et génitales chez l'homme (prostatite aiguë) : méthodologie. *Prog Urol* 2008;**18**(suppl1):1–3.
[26] Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A, Mignard JP, Escaravage L, et al. prostatites aiguës. *Prog Urol* 2008;**18**(Suppl. 1):S19–23.
[27] Nickel JC, Roehrborn CG. Optimizing the management of prostate diseases: prostatitis and benign prostatic hyperplasia. Introduction. *BJU Int* 2008;**101**(suppl. 3):1.
[28] Ahluwalia RS, Johal N, Kouriefs C, Kooiman G, Montgomery BS, Plail RO. The surgical risk of suprapubic catheter insertion and long-term sequelae. *Ann R Coll Surg Engl* 2006;**88**:210–3.
[29] Bruyère F, D'Arcier BF. Rétention aiguë d'urine sur prostatite aiguë : sonde vésicale ou cathéter sus-pubien ? *Prog Urol* 2009;**19**:F123–5.
[30] Gardikis S, Soultanidis C, Deftereos S, Kambouri K, Limas C, Vaos G, et al. Suprapubic catheter knotting: an unusual complication. *Int Urol Nephrol* 2004;**36**:537–9.
[31] Horgan AF, Prasad B, Waldron DJ, O'Sullivan DC. Acute urinary retention. Comparison of suprapubic and urethral catheterisation. *Br J Urol* 1992;**70**:149–51.
[32] Polychronidis A, Kantartzi K, Touloupidis S, Nikolaidis I, Simopoulos C. A true knot in a suprapubic catheter around a urethral catheter: a rare complication. *J Urol* 2001;**165**(6Pt1):2001.
[33] Chaine B, Janier M. Prise en charge des urétrites. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-690-A-12, 2010.
[34] Cariou G, Sotto A, Bugel H, Escaravage L, Mignard JP, Hoznek A, et al. Recommandations de bonnes pratiques cliniques : diagnostic et traitement des urétrites aiguës non compliquées de l'homme, par le comité d'infectiologie de l'Association française d'urologie (CIAFU). *Prog Urol* 2010;**20**:184–7.
[35] CMIT. In: Pilly E, editor. *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Vactis Plus; 2006.
[36] CMIT. *Le POPI 2007 CMIT. Maladies infectieuses et tropicales : guide de traitement : référence pour une bonne pratique médicale/ par le Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Vivactis plus; 2006, 2007.
[37] Kinghorn GR, Abbott M, Ahmed-Jushuf I, Robinson AJ. Survey of additional genitourinary medicine-targeted allocations in 2003 and 2004. *Int J STD AIDS* 2004;**15**: 650–2.
[38] Nickel JC. Prostatitis. *Can Urol Assoc J* 2011;**5**:306–15.
[39] Botto H. Antibiothérapie des prostatites. *Antibiotiques* 2007;**9**:83–6.
[40] Becopoulos T, Georgoulias D, Constantinides C, Stathakis H, Kosmidis J. Acute prostatitis: which antibiotic to use first. *J Chemother* 1990;**2**:244–6.
[41] Bachor R, Gottfried HW, Hautmann R. Minimal invasive therapy of prostatic abscess by transrectal ultrasound-guided perineal drainage. *Eur Urol* 1995;**28**:320–4.
[42] Bosquet Sanz M, Gimeno Argente V, Palmero Marti JL, Bonillo Garcia MA, Salom Fuster JV, Jimenez Cruz JF. Prostatic abscess: report of a case and review of the literature. *Actas Urol Esp* 2005;**29**: 100–4.
[43] Gan E. Transrectal ultrasound-guided needle aspiration for prostatic abscesses: an alternative to transurethral drainage? *Tech Urol* 2000;**6**:178–84.
[44] Susanibar Napuri LF, Simon Rodriguez C, Lopez Martin L, Monzo Gardinier J, Cabello Benavente R, Gonzalez Enguita C. Prostatic abscess: diagnosis and treatment of an infrequent urological entity. *Arch Esp Urol* 2011;**64**:62–6.
[45] Mangin P, Fournier G. Prostatites. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), 18-520-A-10, 1988:1–13.

E. Broggi.
F. Bruyère (f.bruyere@chu-tours.fr).
Service d'urologie du CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Broggi E, Bruyère F. Prise en charge des prostatites aiguës. EMC - Urologie 2012;5(4):1-6 [Article 18-520-A-10].



Prostatites chroniques : signes, diagnostic et traitements

M. Vanden Bossche, T. Roumeguère

Les prostatites chroniques sont d'origine infectieuse dans 5 % à 10 % des cas et les autres entités sont appelées syndrome douloureux pelvien chronique ou chronic pelvic pain syndrome *(CPPS), d'étiologies inconnues ou hypothétiques. Les classifications ont évolué dans le temps et restent basées historiquement sur des épreuves bactériologiques des sécrétions prostatiques. Le bilan comporte des examens destinés à exclure d'autres affections aux symptômes similaires. Un questionnaire d'évaluation, le National Institute of Health – Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI), est validé et recommandé. Le concept de « phénotype clinique UPOINT » propose six domaines (urinaire, psychosocial, spécifique d'un organe, infectieux, neurologique et systémique et relatif à la tension musculaire). Ce concept permettrait de mieux orienter le traitement en fonction du phénotype de chaque patient. Un traitement d'essai de 15 jours d'antibiotiques associé ou non à un alphabloquant reste recommandé mais empirique. En fonction de la réponse clinique, il est poursuivi ou remplacé par des traitements de support. D'autres traitements ont été essayés et évalués comme les inhibiteurs de la 5-alpharéductase, les anti-inflammatoires, la phytothérapie, l'allopurinol, des antidépresseurs et anticonvulsivants, les ondes de choc extracorporelles entre autres. Peu d'études de niveau 1 d'évidence ont apporté une preuve d'efficacité. Le rôle des traitements « de support » et de soutien psychique est majeur. Le CPPS reste une entité à l'étiologie controversée dont les traitements sont empiriques.*

Mots clés : Prostatite chronique ; Chronic pelvic pain syndrome ; Questionnaire NIH-CPSI ; Traitements empiriques et de support

Plan

Introduction

Si la prostatite aiguë est une entité infectieuse bien connue dont le diagnostic et le traitement sont bien codifiés, le terme de prostatite chronique est remis en question depuis quelques années [1, 2]. La prostatite chronique a été définie comme une entité comportant des douleurs pelviennes associées à des symptômes de la sphère urinaire et sexuelle. L'étiologie est infectieuse dans seulement 5 % à 10 % des cas. Le syndrome douloureux pelvien chronique ou *chronic pelvic pain syndrome* (CPPS) comprend donc principalement les autres situations non infectieuses où la prostate n'est probablement pas impliquée [3].

Volume 18-520-A-12 2012
doi:10.1016/S1762-0953(12)41644-2

Les différentes classifications au cours du temps ont pris en compte la présence ou l'absence de symptômes d'infection, d'inflammation et sont basées sur le test de Meares et Stamey (épreuve des quatre verres) [4, 5] modifié par Nickel (épreuve simplifiée) [6] et aboutissant à la classification actuelle du National Institute of Health (NIH) et du Chronic Prostatitis Collaborative Research Network [7].

Symptômes

Ils sont variables dans le temps, dans l'intensité et dans leur prépondérance. La douleur présente pendant plus de 3 mois est le symptôme le plus commun et le plus typique. Sa localisation peut être :
- périnéale ;
- suprapubienne ;
- balanique ;
- urétrale ;
- testiculaire ;
- irradiante vers le bas du dos.

Symptômes urinaires associés

Les symptômes urinaires associés sont semblables à ceux décrits dans les troubles urinaires du bas appareil (TUBA) :
- pollakiurie ;
- nycturie ;
- brûlure urétrale dépendante ou indépendante de la miction ;
- sensation de débit urinaire diminué.

Symptômes sexuels associés

Ce sont les suivants :
- dysfonction érectile ;
- douleurs à l'éjaculation ;
- éjaculation précoce ;
- hémospermie.

Classifications

Test de Meares et Stamey [4] (Fig. 1)

Il s'agit du test des quatre verres.
- VB1 représente les 10 premiers millilitres du jet urinaire (*voided bladder 1* ou VB1) et correspond au spécimen urétral.
- VB2 représente la récolte à mi-jet et correspond au spécimen plus spécifiquement vésical.
- Un massage prostatique de 1 minute permet l'expression de quelques gouttes de sécrétions prostatiques par l'urètre qui sont appelées *expressed prostatic secretion* (EPS).

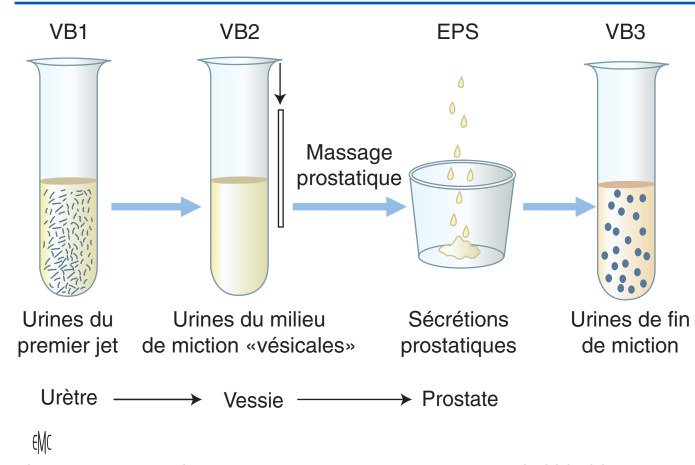


Figure 1. Test de Meares et Stamey. VB 1, 2, 3 : *voided bladder 1, 2, 3* ; EPS : *expressed prostatic secretion.*

Tableau 1.
Classification du National Institute of Health (NIH).

Catégorie	Bactéries (sperme/EPS/VB3)	Leucocytes (sperme/EPS/VB3)
I Prostatite aiguë	+	+
II Prostatite chronique bactérienne	+	+
III A CPPS inflammatoire	−	+
III B CPPS non inflammatoire	−	−
IV Prostatite inflammatoire asymptomatique	−	+

CPPS : *chronic pelvic pain syndrome* ; EPS : *expressed prostatic secretion* ; VB3 : *voided bladder 3.*

- VB3 représente les 10 premiers millilitres d'urine après le massage prostatique. EPS et VB3 représentent l'environnement microbiologique de la prostate.

Test simplifié de J.-C. Nickel (PPMT) [6, 8]

Le *pre and post massage test* (PPMT) est basé sur le test de Meares et Stamey mais ne comporte que les échantillons avant et après massage prostatique ou test des deux verres.

Seuls VB2 et VB3 sont utilisés.

Classification du National Institute of Health (Tableau 1)

La classification du NIH découle du test de Meares et Stamey [7] ou du test simplifié de J.-C. Nickel.

Critiques de la classification

La classification du NIH étant basée sur la présence de bactéries et/ou de globules blancs dans les prélèvements, de nombreuses critiques ont été formulées.

Une culture positive n'apporte pas le diagnostic de CPPS type II par elle-même car on peut trouver des uropathogènes dans le sperme ou dans les EPS chez des contrôles asymptomatiques [9]. L'association culture positive avec un patient symptomatique est un argument pour un traitement par antibiotique. Idéalement, les échantillons prélevés doivent être analysés dans un laboratoire de proximité immédiate sans transport [10]. L'incidence des leucocytes dans les fluides prostatiques est d'environ 50 %. La stadification entre classe IIIA et IIIB n'a pas montré un supplément d'information pour guider soit le traitement, soit le pronostic.

Une autre classification a été proposée par l'International Continence Society (ICS), distinguant les organes atteints par une sensation douloureuse d'origine [11] :
- urologique (vésicale, urétrale, pénienne, prostatique, scrotale) ;
- gynécologique ;
- anorectale ;
- neurologique ;
- musculaire.

Les critères d'exclusion sont :
- l'urétrite active prouvée bactériologiquement ;
- les cancers urogénitaux ;
- la sténose urétrale ;
- la vessie neurogène.

Certains y ajoutent une appartenance dermatologique, orthopédique, psychique au sens large. Ceci souligne la méconnaissance des causes du syndrome et le fait que d'autres organes que la prostate pourraient être impliqués [3].

Un nouveau concept récent de classification est basé sur la notion de phénotype clinique. Le CPPS représenterait un syndrome avec des phénotypes cliniques variables et identifiables.

Une anomalie génétique ou anatomique potentialiserait un événement déclencheur initial (infection, traumatisme) entraînant d'autres mécanismes neurologiques permettant le maintien ou la progression de la condition en syndrome chronique. Les patients seraient une population hétérogène d'individus avec des déclencheurs, des complexes de symptômes, des mécanismes de maintenance et de progression différents. Ainsi chaque patient avec le syndrome CPPS a un phénotype clinique unique. Six points phénotypiques ont été isolés menant au système anglo-saxon « UPOINT Clinical Phenotype Classification System » [12–14].

- U : *urinary* ;
- P : *psychosocial* ;
- O : *organ specific* ;
- I : *infection* ;
- N : *neurologic/systemic* ;
- T : *tenderness of muscle*.

Chaque domaine phénotypique est associé à des thérapies efficaces potentielles. Le développement d'un UPOINT *phenotyping patient*, questionnaire à visée urologique, est en cours d'évaluation.

■ Diagnostic

Anamnèse

L'interrogatoire est basé sur la durée des symptômes et les circonstances de leur apparition.

On recherche des épisodes antérieurs d'infection urinaire et de prostatite aiguë, d'urétrite ainsi que des antécédents de cathétérisation ou de manipulations instrumentales. L'accent est mis sur l'histoire sexuelle du couple, la présence de maladies sexuellement transmissibles et les comorbidités psychiatriques.



NIH – Chronic Prostatitis Symptom Index

L'utilisation d'un symptôme index ou questionnaire est recommandée. Celui mis au point par le NIH a été validé et peut servir tant en pratique quotidienne qu'en recherche clinique [15]. Le NIH – Chronic Prostatitis Symptom Index (CPSI) a été développé par le NIH et le Chronic Prostatitis Collaborative Research Network afin de mesurer quantitativement les symptômes et la qualité de vie ainsi que pour évaluer le résultat du traitement. Il confirme l'absence de correspondance entre la présence d'infection ou d'inflammation et le type et la sévérité des symptômes. Il contient quatre questions sur la douleur, deux questions sur les symptômes urinaires, deux questions sur l'impact des symptômes et une question sur la qualité de vie [3, 10, 15].

Examen physique

Il est général, avec toucher rectal, exclut une varicocèle, une orchiépidydimite, divers kystes scrotaux, hernies et hémorroïdes. La musculature lombaire basse et celle du plancher pelvien sont évaluées.

Examens complémentaires

Il n'y a pas de recommandation validée conseillant une stratégie de diagnostic de CPPS, le but du bilan étant d'identifier des agents étiologiques s'ils existent, des signes inflammatoires et de classifier le patient en catégorie NIH et plus récemment en phénotype UPOINT. L'évaluation comporte des tests basiques, d'autres complémentaires non nécessaires à tous les patients et des examens sélectifs lors de suspicion de cas spéciaux. La plupart du temps, le diagnostic est un diagnostic d'exclusion, l'évaluation initiale visant à chercher une autre affection sous-jacente menant aux symptômes du patient.

Tests de laboratoire

Ce sont les suivants.

- Examen microscopique d'urine et culture à mi-jet.
- Tests de localisation (épreuve de Meares et Stamey ou test simplifié de J.-C. Nickel).
- Test de Meares et Stamey. Il est coûteux, complexe, prend beaucoup de temps et n'est presque plus utilisé. Il peut être remplacé par le test simplifié de J.-C. Nickel avec recherche des leucocytes ou des germes dans les EPS ou dans les urines après massage prostatique (VB3) [3, 4, 6, 16, 17]. Pour les leucocytes, le seuil est de plus de dix leucocytes par champ *high power field* (hpf) dans les EPS ou dans les urines après massage prostatique (VB3) [3, 17]. Des cultures plus spécifiques comme la recherche de *Chlamydia* et de *Mycoplasma* sont réalisées si les cultures sont négatives après massage prostatique. Pour la recherche de *Chlamydia*, diverses techniques peuvent être utilisées. L'immunofluorescence présente une sensitivité faible ; la culture en cellules McCoy permet la mesure d'une sensibilité in vitro aux antibiotiques ; la recherche par *polymerase chain reaction* (PCR) est plus chère mais aussi plus rapide et plus spécifique [3].
- Analyse du sperme et spermocultures. Le compte des spermatozoïdes est réalisé à la recherche d'une infertilité fréquente dans le CPPS [3]. La spermoculture est positive s'il y a plus de 50 000 colonies par millilitre. Ceci est controversé et nécessite un laboratoire de proximité immédiate.
- Frottis urétral. Il est réalisé s'il y a suspicion d'urétrite à *Chlamydia* ou gonorrhée ou contact sexuel suspect.
- *Prostate specific antigen* (PSA). Il est souvent augmenté avec le rapport libre/total diminué. D'autres auteurs ont montré l'absence de différence significative par rapport à des patients asymptomatiques [3, 18–20].
- Cytologie urinaire. Elle est réalisée en cas de suspicion de cancer urothélial (facteur de risque tabagique par exemple).

Tests à la recherche d'une obstruction du bas appareil urinaire

Ce sont les tests classiques de bilan de symptômes du bas appareil urinaire.

- International Prostate Symptom Score (IPSS).
- Débitmétrie.
- Mesure du résidu postmictionnel.
- Évaluation urodynamique complète (non recommandée). Elle pourrait néanmoins donner des renseignements en cas d'absence de réponse au traitement médical [21].

Imagerie

L'imagerie joue un rôle secondaire dans le bilan.

- Échographie endorectale et sus-pubienne. Elle est réalisée dans le cadre de symptômes du bas appareil urinaire ou à la recherche d'une abcédation. Les calcifications intraprostatiques sont des images non spécifiques à la signification non claire. Il n'y a par ailleurs pas d'image échographique spécifique de la prostate [3, 22–24].
- Imagerie par résonance magnétique (IRM)-CT scan. Ces examens sont non recommandés sauf s'il y a suspicion de calcul ou de cancer urothélial.
- Urétrographie rétrograde. Elle est réalisée s'il y a suspicion de sténose urétrale.

Cystoscopie

Elle est réalisée s'il y a eu hématurie et éventuellement hémospermie.

Tests rares et spécifiques

- Les tests d'inflammation à la recherche de cytokines et de produits bactériens sont réalisés uniquement à des fins de recherche et ne sont pas utilisés en pratique quotidienne.
- Il ne faut rechercher des agents spéciaux que s'il existe des raisons spécifiques :

- ○ champignons ;
- ○ virus ;
- ○ anaérobies ;
- ○ mycobactéries ;
- ○ *Trichomonas*.



À retenir

Évaluation d'une prostatite chronique/CPPS (catégorie III)

- Évaluation indispensable

Interrogatoire
Examen clinique
Examen cytobactériologique des urines

- Évaluation souhaitable

Questionnaire NIH-CPSI
Mictiométrie et mesure du résidu postmictionnel

- Optionnel

Prélèvement urétral
Spermoculture
PSA
Cytologie urinaire
Échographie prostatique
Cystoscopie
Évaluation urodynamique

■ Entités

Catégorie II-NIH – Prostatite chronique bactérienne

Elle dure par définition depuis au moins 3 mois. Sa pathogenèse est inconnue. Des hypothèses invoquent une infection urétrale ascendante après inoculation lors d'un rapport sexuel, une dissémination hématogène ou lymphatique. Elle pourrait succéder à une prostatite aiguë ou être la complication d'une cathétérisation urétrale. Le maintien d'une infection chronique secondaire à un cathéter ou des calculs serait dû à la formation de biofilms [3]. On a également impliqué le reflux d'urine dans les canaux prostatiques (comme dans la catégorie III) avec dépôt de cristaux d'acide urique dans le parenchyme prostatique [3, 25, 26]. La douleur résultante pourrait être due à des mécanismes auto-immuns ainsi qu'à des tensions musculaires du plancher pelvien avec un rôle non négligeable de phénomènes psychosomatiques et d'anxiété. Les bactéries ne sont reconnues que dans 5 % à 10 % des CPPS. Ce sont essentiellement des *Escherichia coli*, d'autres bactéries à Gram négatif comme *Proteus*, *Klebsiella* et *Pseudomonas aeruginosa*. La présence de bactéries à Gram positif est controversée sauf pour *Enterococcus faecalis*. Les staphylocoques sont également d'étiologie prouvée [3, 10]. Reste controversé le rôle de *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, des bactéries anaérobies, des mycobactéries, des gonocoques, de *Trichomonas vaginalis*. Certains organismes ont pu être individualisés par des signaux bactériens (séquences d'acide désoxyribonucléique) notamment *Corynebacterium* sp. et *Chlamydia trachomatis*. Les patients avec des signaux bactériens positifs mais des cultures négatives répondaient aux antibiotiques. Par ailleurs, l'absence de croissance bactérienne in vitro peut s'expliquer par les propriétés antibactériennes intrinsèques du liquide prostatique et du sperme [3, 27–30]. Si *Chlamydia* et *Mycoplasma* sont trouvés, les patients doivent être considérés comme ayant un CPPS catégorie II augmentant ainsi le pourcentage de prostatite chronique d'étiologie connue au-delà des 5 % à 10 % des séries habituelles [3].

Diagnostic différentiel – Rares affections spécifiques

Il s'agit des affections suivantes.

- Prostatite à éosinophiles.
- Prostatite granulomateuse.
- Prostatite à mycobactéries.
- Prostatite à parasites.
- Prostatite à champignons.
- Prostatite à virus.
- Prostatite et virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Catégorie IIIA-IIIB-NIH – « Chronic pelvic pain syndrome »

Il s'agit du même syndrome douloureux que dans la catégorie II, durant au moins 3 mois. La grande majorité des CPPS est classée dans cette catégorie (85 % à 90 %). L'étiologie bactérienne n'a pas été retrouvée mais des micro-organismes non connus peuvent en être la cause et dans ce cas un traitement antibiotique peut être efficace.

Il n'est plus fait actuellement de différence entre les catégories IIIA et IIIB.

La pathogenèse en est inconnue. De nombreuses hypothèses ont été avancées [12–14] :

- la présence de micro-organismes non cultivables résistants aux antibiotiques ;
- l'obstruction urétrale ;
- le reflux d'urine dans les canaux prostatiques ;
- un phénomène auto-immun ;
- des anomalies génétiques ;
- l'engainement du nerf pudendal ;
- la dysrégulation des muscles du plancher pelvien ;
- la douleur neuropathique.

Les symptômes sont très variables parmi les sujets sans aggravation évidente avec le temps. Environ un tiers des hommes avec des symptômes de longue durée a une amélioration spontanée modérée à marquée. On ne peut déterminer s'il s'agit d'une réponse au traitement reçu ou s'il s'agit de fluctuations naturelles dues au stress [3].

Chez les patients non répondeurs, des complications telles qu'infertilité, anxiété et dépression peuvent apparaître. La prédisposition de l'inflammation chronique au cancer de prostate reste à confirmer [3].

La similarité des symptômes avec ceux de la cystite interstitielle a été évoquée et un nombre non négligeable de patients étiquetés CPPS a probablement une cystite interstitielle et non une prostatite chronique [3, 31–37].

Récemment, le concept de phénotype UPOINT a été validé [12]. Un groupe de 90 patients ont été classifiés rétrospectivement dans chaque domaine du système UPOINT :

- U : 52 % ;
- P : 34 % ;
- O : 61 % ;
- I : 16 % ;
- N : 37 % ;
- T : 53 %.

Vingt-deux pour cent ne sont positifs que pour un seul domaine. La durée des symptômes et leur sévérité sont associées au nombre de domaines. Les domaines hors prostate (T) et surtout hors pelvis (P et N) ont le plus d'impact sur la qualité de vie. Il existe des arguments pour une origine génétique au CPPS, l'hypothèse étant que des patients avec le même arrangement d'allèles peuvent avoir les mêmes symptômes [38]. Une prévalence de comorbidités est établie avec la cystite interstitielle, la fibromyalgie, le côlon irritable, les syndromes de fatigue chronique [33]. Pontari propose ainsi un nouveau modèle de travail étayé par des preuves neurophysiologiques : les hommes CPPS seraient susceptibles à cause d'une prédisposition génétique ; un facteur incitant comme une infection, un traumatisme local, un stress psychologique provoque des altérations du système nerveux central menant à l'hyperexcitabilité des neurones dans la corne dorsale de la moelle épinière. Par conséquent, des stimuli

non douloureux deviennent douloureux (allodynie) et des stimuli normalement douloureux deviennent plus douloureux (hyperalgésie) et la zone de distribution de la douleur s'étend au-delà de la zone normale de distribution des nerfs affectés, soit la sensibilisation centrale [14, 39, 40]. Apparaissent alors deux autres niveaux de complexité dans la physiopathologie du CPPS :

- le système nerveux peut être influencé par des facteurs immunologiques et inflammatoires, des facteurs endocriniens, des facteurs psychologiques [41, 42]. Les neurones de la moelle sacrée sont localisés à côté des récepteurs pour les hormones stéroïdiennes sexuelles et le stress psychologique peut induire de l'inflammation. Le CPPS pourrait donc être une dysfonction psycho-immuno-neuroendocrine ;
- l'expérience de la douleur doit être replacée dans un contexte social. Tous les patients avec les mêmes altérations biologiques n'ont pas le même niveau de douleur et tous les patients avec le même niveau de douleur n'ont pas la même détérioration de la qualité de vie [43].

Donc, le CPPS catégorie III serait une réponse neurologique anormale à un traumatisme perpétué par des altérations dans des mécanismes psycho-immuno-neuro-endocrines, avec une pénétration et une présentation variables, basées sur des facteurs génétiques et psychosociaux [13, 14].

Catégorie IV

La catégorie IV regroupe les cas de découverte fortuite d'une inflammation chez un patient asymptomatique lors du bilan d'une infertilité ou d'un PSA élevé (biopsie, copeaux de résection endoscopique de prostate). Il y a un consensus pour ne pas traiter les patients asymptomatiques de la catégorie IV, sauf s'ils sont porteurs de *Neisseria gonorrhoeae* ou de *Chlamydia trachomatis*. S'il y a augmentation du PSA et présence de cultures positives pour des micro-organismes communs, un traitement antimicrobien est requis pour quelques semaines avec contrôle du PSA ultérieur avant de poser l'indication de biopsies prostatiques. L'attitude de donner systématiquement des antibiotiques pour un PSA élevé avant toute biopsie est controversée [44–48].

■ Traitements

De nombreux traitements ont été proposés, souvent empiriques et reposant sur des études non contrôlées contre placebo, ou quand elles le sont, avec une puissance statistique insuffisante. Certains traitements sont simplement antalgiques, d'autres essaient d'interférer avec des facteurs étiologiques non prouvés.

Médicaments

Antibiotiques pour le « chronic pelvic pain syndrome »

Il s'agit d'une indication de choix pour la prostatite chronique bactérienne (catégorie II). Ils seraient actifs dans un pourcentage non déterminé de la catégorie IIIA et il n'y a aucun consensus pour la catégorie IIIB. Dans les catégories IIIA et IIIB, le rôle des micro-organismes non communs doit être pris en considération et un essai de 2 semaines de traitement doit être proposé s'il n'y a pas de micro-organismes communs détectés à la culture, et poursuivi pendant 2 semaines supplémentaires s'il y a une réponse clinique. La durée optimale reste inconnue. Il n'y a pas d'indication de traitements prolongés ou répétés s'il n'y a pas de réponse clinique [8, 10, 49]. La base théorique pour traiter, par un essai antibiotique de 2 semaines, tous les patients suspects de CPPS repose sur [29, 49, 50] :

- la présence possible de germes occultes ;
- la présence de facteurs antibactériens dans le liquide prostatique ou le sperme ;
- le blocage des canaux prostatiques par l'œdème inflammatoire, la fibrose, des calculs ;
- la positivité de produits bactériens ;
- l'isolement de bactéries dans des spécimens de biopsies ;
- le fait que certains patients de catégorie III répondent au traitement.

La pénétration des antibiotiques dans la prostate et les sécrétions prostatiques est limitée. La pharmacocinétique des antibiotiques à ce niveau dépend du degré d'ionisation, du pKa, de la liaison aux protéines et de la solubilité lipidique. La sensibilité in vitro joue donc un rôle mineur par rapport à la pharmacocinétique. Le triméthoprime a la pharmacocinétique la plus favorable, suivi par les quinolones, les macrolides et les tétracyclines. Les bêtalactamines et les aminoglycosides ont une pénétration prostatique faible.

Choix de l'antibiotique

Le triméthoprime est le premier choix pour son excellente pénétration dans les fluides prostatiques. Dans la combinaison triméthoprime-sulphonamide (cotrimoxazole), le composé sulfamidé a peu d'activité mais peut causer des réactions indésirables notamment allergiques. Il est surtout utilisé car le triméthoprime seul est peu commercialisé en Europe. Le traitement par fluoroquinolones reste le traitement standard. La norfloxacine a une pénétration limitée et ne doit plus être prescrite dans cette indication. L'ofloxacine a une activité contre *Chlamydia*. La ciprofloxacine et la lévofloxacine ont de bonnes propriétés pharmacocinétiques et un large spectre d'activité. Des études ont montré la similitude de résultats entre lévofloxacine et ciprofloxacine (70 % de réponse) [8, 51]. Les taux de réponse sont plus bas chez les patients prétraités. En cas de suspicion de *Chlamydia* et/ou d'*Ureaplasma*, l'ofloxacine a la meilleure activité. Parmi les macrolides, la clarithromycine et l'azithromycine ont une bonne activité contre ces micro-organismes. L'azithromycine est recommandée par ailleurs en simple dose dans l'urétrite aiguë à *Chlamydia* et un traitement au long cours avec cet antibiotique est proposé pour le CPPS avec *Chlamydia* associé [49, 52].

Injections intraprostatiques

Plusieurs auteurs ont essayé les injections intraprostatiques de mélanges d'antibiotiques et de corticoïdes avec des résultats variables. Aucune étude bien conduite n'en a prouvé l'efficacité. L'absence de distribution uniforme de la drogue et le côté invasif et douloureux du traitement ont été critiqués [53–55].

Alphabloquants pour le « chronic pelvic pain syndrome »

La base théorique à leur utilisation repose sur le fait que l'alphabloquant agit en supprimant le reflux urétroprostatique et l'hypertonie secondaire à l'augmentation de la stimulation adrénergique augmentée [49, 56]. Les débits urinaires sont souvent diminués, surtout en association avec une hypertrophie bénigne de la prostate. De nombreuses études souvent contradictoires ont été menées avec la térazosine, l'alfuzosine, la doxazosine et la tamsulosine, certaines montrant une diminution des symptômes urinaires et de la douleur pelvienne surtout si le score NIH-CPSI était augmenté dans le domaine urinaire et de la douleur. Les scores NIH-CPSI ou l'IPSS étaient diminués quand le traitement durait au moins 3 mois et les patients non traités préalablement étaient les meilleurs répondeurs. Une étude récente placebo contrôlée avec l'alfuzosine ne montrait pas d'effet bénéfique [57]. Une méta-analyse a conclu à l'insuffisance de données pour considérer les alphabloquants comme efficaces [58]. Les recommandations de l'Association européenne d'urologie (EAU) proposent un essai d'au moins 3 à 6 mois avant d'évaluer l'efficacité du traitement [59].

Association alphabloquant et antibiotique

Une étude à la méthodologie fortement critiquée (randomisation peu claire, pas de groupe contrôle) a montré la supériorité de l'association alphabloquant et antibiotique par rapport aux antibiotiques seuls [60, 61].

Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens procurent une amélioration de la symptomatologie douloureuse au moins transitoirement pour beaucoup de patients. La durée ne devrait pas dépasser

4 semaines du fait des effets secondaires potentiels [59]. Une étude prospective contre placebo a montré un effet bénéfique statistiquement significatif pour le rofécoxib (actuellement retiré du marché pour effets secondaires) [62]. Les corticostéroïdes ne sont pas recommandés [59, 63].

Inhibiteurs de la 5-alpharéductase

Le finastéride a été étudié avec comme base théorique son effet sur le volume prostatique et son action inhibitrice de l'angiogenèse qui, en privant les cellules prostatiques de dihydrotestostérone, peut diminuer la densité des vaisseaux prostatiques et donc diminuer l'inflammation et l'inconfort. Les études contrôlées n'ont montré qu'une tendance à l'amélioration des symptômes. Il n'y a pas d'expérience publiée avec le dutastéride [64, 65].

Allopurinol

Le reflux d'urine dans les canaux prostatiques pourrait provoquer de l'inflammation par accumulation de purines dans les sécrétions prostatiques et la formation de cristaux. Malgré des résultats positifs modérés pour ce type de traitement, il n'est pas recommandé [25, 26, 59, 66].

Phytothérapie

Il pourrait y avoir un bénéfice par l'effet anti-inflammatoire souvent décrit comme mode d'action de ces substances. Sont aussi évoqués des effets potentiels antiandrogènes, antioxydants, inhibiteurs spécifiques de cytokines comme l'interleukine 8 (IL8) [49, 67]. La quercétine, bioflavonoïde antioxydant et inhibiteur de monoxyde d'azote, a montré une diminution des *symptom scores* versus placebo (67 % versus 20 %) [68]. Le serenoa repens a été considéré comme moins efficace que le finastéride, déjà non convaincant [67]. Le Cernilton® (*cernitine pollen extract*), dont le mécanisme d'action est spéculatif, pourrait agir par une inhibition de la prolifération stromale avec une accentuation de l'apoptose ainsi qu'une action anti-inflammatoire. Récemment, une étude contre placebo bien conduite a montré qu'un traitement de 12 semaines améliore significativement les symptômes, surtout en termes de douleur [69].

Antidépresseurs

Une étude contre placebo a montré une tendance en faveur de la Sertraline après 13 semaines de traitement mais sans signification statistique. Il y avait néanmoins une amélioration du score de dépression [49, 70].

Drogues utilisées pour le traitement de la cystite interstitielle

Les similarités de symptômes entre CPPS et cystite interstitielle sont connues et suggèrent une étiologie commune bien qu'inconnue. Le pentosan polysulfate (PPS) seul ou en combinaison avec de l'hydroxyzine hydrochloride a été essayé. Une amélioration de la qualité de vie a été décrite versus placebo [33, 35, 49, 71].

L'amitriptyline s'est montrée efficace dans le syndrome douloureux vésical pour de hautes doses de plus de 50 mg chez les patients qui les ont supportées pendant un temps suffisamment long [72].

Anticonvulsivants

Ils sont utilisés couramment pour traiter des syndromes douloureux neuropathiques variables comme la neuropathie diabétique, les névralgies postherpétiques, la fibromyalgie.

- La prégabaline a été testée versus placebo. Le premier objectif de diminuer de six points le score total NIH-CPSI n'a pas montré de différence par rapport au placebo, mais les patients traités ont eu une amélioration modérée des questionnaires de douleur (McGill) dans les sous-domaines sensoriels et affectifs (31 % versus 19 % pour le placebo) [73, 74].
- La gabapentine a été utilisée pour traiter la douleur neuropathique liée au diabète. Son effet antiallodynique et antihyperanalgésique a été démontré [49, 75].

Relaxants musculaires

Le diazépam et le baclofène ont été suggérés pour améliorer une dysfonction sphinctérienne ou relâcher un spasme musculaire pelvien. Les études ne sont pas convaincantes [49].

Opioïdes et antidouleurs non spécifiques

Peu étudiés, grevés d'effets secondaires majeurs, ils ne doivent être utilisés qu'en collaboration avec une équipe expérimentée d'une clinique de la douleur [76].

Autres drogues

D'autres drogues ont été essayées de façon anecdotique comme la colchicine, la ciclosporine, le thalidomide, des inhibiteurs de cytokines, le kétoconazole, la mépartricine, les cannabinoïdes, la capsaïcine, les antimuscariniques [49].

Thérapies physiques et « de support »

Massage prostatique

Considérée actuellement comme un ancien traitement, l'association massage prostatique et antibiotique n'améliore pas la symptomatologie [49, 77]. L'idée venait de la possibilité de drainage de matériel obstruant les acini prostatiques, d'augmentation du flux sanguin et ainsi de l'optimalisation de la délivrance des antibiotiques à la prostate, du déclenchement d'une relaxation du spasme musculaire pelvien.

Bains de siège chauds

C'est un traitement ancien qui peut améliorer mais n'est pas étudié [49].

Thérapie électromagnétique pelvienne

Elle présente des résultats encourageants et améliorerait la dysfonction neuromusculaire du tractus urinaire [59, 78].

Thermothérapie micro-onde

Elle améliorerait le score des symptômes de 51 % et le score de douleur de 60 % [49, 59, 79–82].

Ondes de choc extracorporelles

L'utilisation d'une basse énergie dirigée sur le périnée améliore le NIH-CPSI, l'IPSS, l'International Index of Erectile Function (IIEF) et le Visual Analog Scale (VAS) douleur. Les ondes de choc agiraient par diminution du tonus musculaire passif, par interruption des influx nerveux, par influence sur la neuroplasticité de la mémoire de la douleur. Le nombre de chocs et leur énergie restent empiriques. L'action semble extraprostatique. Les résultats à long terme sont attendus [83–85].

Traitements « de support »

Devant l'inefficacité de tous les traitements précédemment évoqués, des actions de support ont été proposées comme l'acupuncture [86], le biofeedback, les exercices de relaxation, les exercices physiques [87], le changement de mode de vie (stopper l'alcool, les épices, avoir une activité sexuelle régulière, éviter le vélo, une station assise prolongée, réduire le stress, etc.), la chiropraxie, la méditation, la prière, etc., toutes montrant l'ampleur du problème [49, 61, 88].

Traitements chirurgicaux

Manipulations

Des blocs anesthésiques purement antalgiques peuvent être tentés. Des injections de toxine botulinique autour du sphincter strié ont procuré une amélioration de la douleur [89, 90].

Résection endoscopique de la prostate

Le but était de réséquer la zone prostatique contenant des calculs ou lever une obstruction. Il n'y a pas d'efficacité durable démontrée et il s'ajoute le risque d'apporter un facteur supplémentaire d'inflammation [59, 91].

Prostatectomie totale

Elle a été proposée dans des cas extrêmes. C'est une chirurgie hors de proportion (inefficacité, effets fonctionnels secondaires) pour une affection bénigne [49].

Radiofréquences « transurethral needle ablation » (TUNA)

C'est une technique qui s'avère inefficace dans cette indication [59, 92].

Support psychologique/psychothérapie

Il est essentiel, avec une nécessité d'écoute majeure, surtout s'il y a des symptômes d'anxiété et de dépression. Les patients néanmoins acceptent rarement d'être vus par un psychologue ou un psychiatre, ne voulant pas être considérés comme névrotiques ou hystériques et revendiquant un traitement pour une maladie organique. La détresse mentale due au CPPS a été étudiée dans une étude finlandaise montrant la peur du cancer, d'une maladie sexuellement transmissible, des envies suicidaires, une dysfonction sexuelle et érectile et des problèmes de couple [49, 93]. Une consultation psychiatrique est donc appropriée dans certaines formes de CPPS.

Traitement multimodal découlant du phénotype UPOINT

Après des décennies de traitements uniques, l'approche phénotypique du patient permet de déterminer des stratégies thérapeutiques en fonction de la classification dans les six domaines UPOINT [94, 95].

- U : alphabloquants, antimuscariniques ;
- P : conseil psychiatrique, psychologique, thérapie comportementale, antidépresseurs, anxiolytiques ;
- O : alphabloquants, inhibiteurs de la 5-alpharéductase, quercétine, extrait de pollen Cernilton® ;
- I : antibiotiques ;
- N : neuromodulateurs, antidépresseurs tricycliques, gabapentine, prégabaline ;
- T : relaxants musculaires, physiothérapie pelvienne, *extracorporeal shock wave lithotripsy* (ESWL), exercices.

■ Conclusion

Il semble de plus en plus évident que le management optimal du CPPS doit impliquer une équipe multidisciplinaire d'urologues, internistes, spécialistes de la douleur, gastroentérologues, rhumatologues, physiothérapeutes, neurologues, psychiatres et médecins de première ligne.

L'utilisation du NIH-CPSI et la classification en fonction du phénotype UPOINT représentent les derniers développements permettant des stratégies thérapeutiques plus adaptées à l'hétérogénéité des patients CPPS.

■ Références

[1] Nickel JC. Prostatitis: evolving management strategies. *Urol Clin North Am* 1999;**26**:737–51.

[2] Nickel JC. Prostatitis: lessons from the 20th century. *BJU Int* 2000;**85**:179–85.

[3] Pavone-Macaluso M. Chronic prostatitis syndrome: a common, but poorly understood condition-Part 1. *EAU-EBU Update series* 2007;**5**:1–15.

[4] Meares EM, Stamey TA. Bacteriological localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;**5**:492–518.

[5] Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign disease associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978;**120**:266.

[6] Nickel JC. The pre and post massage test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol* 1997;**3**:38–43.

[7] Nyberg LM, Krieger JN, Nickel JC. National Institutes of Health classification of chronic prostatitis. In: Nickel JC, editor. Textbook of prostatitis. Oxford, United Kingdom: ISIS Medical Media; 1999, p. 27–9.

[8] Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998;**34**:457–66.

[9] Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Propert KJ, Chronic prostatitis collaborative research network study group. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol* 2003;**170**:818–22.

[10] Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, Botto H, Johansen TE, Hochreiter WW. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003;**2**:1–4.

[11] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;**21**:167–78.

[12] Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology* 2009;**73**:538–42.

[13] Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain: the syndrome. *J Urol* 2009;**182**:18–9.

[14] Pontari M. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain: the disease. *J Urol* 2009;**182**:19–20.

[15] Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Nickel JC. The National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999;**162**:369–75.

[16] Mc Naughton-Collins M, Fowler FJ, Elliott DB, Albertsen PC, Barry MJ. Diagnosing and treating chronic prostatitis: do urologists use the four-glass test? *Urology* 2000;**55**:403–7.

[17] Wright ET, Chmiel JS, Grayhack JT, Schaeffer AJ. Prostatic fluid inflammation in prostatitis. *J Urol* 1994;**152**:2300–3.

[18] Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Scarpone P, Sabatini G, Lauretti S. Prostate specific antigen and prostatitis in men under fifty. *Eur Urol* 1996;**30**:24–7.

[19] Nadler RB, Collins MM, Propert KJ, Mikolajczyk SD, Knauss JS, Landis JR. Prostate specific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2006;**67**:337–42.

[20] Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000;**164**:1550–3.

[21] Kohn IJ, Te AE, Kaplan SA. The role of urodynamics in evaluating patients with chronic prostatitis. In: Nickel JC, editor. Textbook of prostatitis. Oxford, United Kingdom: Isis Medical Media; 1999, p. 227–32.

[22] Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Peremonis P, Thanou V, Liagka D, Siamblis D. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndrome in young adults. *Eur Urol* 2004;**45**:333–8.

[23] Aarninck RG, de la Rosette JJ. Imaging in prostatitis. In: Nickel JC, editor. Textbook of prostatitis. Oxford, United Kingdom: Isis Medical Media; 1999, p. 213–7.

[24] Di Trapani D, Pavone C, Serretta V, Cavallo N, Costa G, Pavone-Macaluso M. Chronic prostatitis and prostatodynia: ultrasonographic alterations of the prostate, bladder neck, seminal vesicles and periprostatic venous plexus. *Eur Urol* 1988;**15**:230–4.

[25] Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol* 1982;**54**:729–31.

[26] Persson BE, Ronquist G. Evidence for mechanicistic association between non bacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* 1996;**155**:958–60.

[27] Krieger JN, Riley DE, Vesella RL, Miner DC, Ross SO, Lange PH, et al. sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer and chronic prostatitis. *J Urol* 2000;**164**:1221–8.

[28] Tanner MA, Shoskes D, Shahed A, Pace NR. Prevalence of coryne bacterial 16SrRNA sequences in patients with bacterial and nonbacterial prostatitis. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:1863–70.

[29] Domingue GJ. Microbiological aspects of prostatitis. In: Nickel JC, editor. Textbook of prostatitis. Oxford, United Kingdom: ISIS Medical Media; 1999, p. 69–81.
[30] Doble A. The diagnosis, aetiology and pathogenesis of chronic nonbacterial prostatitis. In: Nickel JC, editor. Textbook of prostatitis. Oxford, United Kingdom: ISIS Medical Media; 1999, p. 129–37.
[31] Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, Litt M, Burleson JA, Albertsen P. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002;**59**:603–8.
[32] Zerman DH, Ishigooka M, Doggweiler D, Schmidt R. Neurological insight into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 1999;**191**:903–8.
[33] Rodriguez MA, Afari N, Buchwald DS, The National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on urological chronic pelvic pain. Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol* 2009;**182**: 2123–31.
[34] Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE, Zeitlin S. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;**176**:119–24.
[35] Nordling J. Pelvic pain and interstitial cystitis: therapeutic strategies, results and limitation. *EAU Update Series* 2004;**2**:179–86.
[36] Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization and treatment of prostatitis, interstitial cystitis and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE study. *Urology* 2005;**66**:935–40.
[37] Nickel JC, Shoskes D, Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. A to classification and potentially improved management. *J Urol* 2009;**182**:155–60.
[38] Dimitrakov J, Guthrie D. Genetics and phenotyping of urological chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2009;**181**:1550–7.
[39] Hetrich DC, Ciol MA, Rothman I, Turner JA, Frest M, Berger RE. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol* 2003;**170**:828–31.
[40] Yang CC, Lee JC, Kromm BG, Ciol MA, Berger RE. Pain sensitization in male chronic pelvic pain syndrome: why are symptoms so difficult to treat? *J Urol* 2003;**170**:823–7.
[41] Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;**172**:839–45.
[42] Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, Degli Innocenti S, Carini M. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;**51**:524–33.
[43] Nickel JC, Tripp DA, Chuai S, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Landis JR, NIH-CPCRN study group. Psychosocial variables affect the quality of life of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2007;**101**:59–64.
[44] Karazanashvili G, Managadze L. Prostate specific antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and non-suspicious results of digital rectal examination. *Eur Urol* 2001;**39**:538–43.
[45] Baltaci S, Suer E, Haliloglu AH, Gokce MI, Elhan AH, Bedük Y. Effectiveness of antibiotics given to asymptomatic men for an increased prostate specific antigen. *J Urol* 2009;**181**:128–32.
[46] Stancik I, Lüftenegger W, Klimpfinger M, Müller MM, Hoeltl W. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol* 2004;**46**:760–4.
[47] Kwak C, Ku JH, Kim T, Park DW, Choi KY, Lee E. Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA levels in men with clinically undetectable prostate cancer. *Urology* 2003;**62**:854–9.
[48] Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, Venable DD. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol* 2003;**169**: 589–91.
[49] Pavone-Macaluso M. Chronic prostatitis syndrome: a common, but poorly understood condition. Part 2. *EAU-EBU Update Series* 2007;**5**:16–25.
[50] Shoskes DA, Shahed AR. Detection of bacterial signals by 16SrRNA polymerase chain reaction in expressed prostatic secretion predicts response to antibiotic therapy in men with chronic pelvic pain syndrome. *Techn Urol* 2000;**6**:240–2.
[51] Bundrick W, Heron SP, Ray P. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. A randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003;**62**:537–41.
[52] Smelov V, Perkalina T, Gorelov A, Smelova N, Artemenko N, Norman L. In vitro activity of fluoroquinolones, azithromycin and doxycycline against *Chlamydia trachomatis* cultured from men with chronic lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2004;**46**:647–50.
[53] Baert L, Mattelaer J, De nollin P. Treatment of chronic bacterial prostatitis by local injection of antibiotics into the prostate. *Urology* 1983;**21**:370.
[54] Jimenez-Cruz JF, Boronat Tormo F, Gallego Gomez J. Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. *J Urol* 1988;**139**:967–70.
[55] Hu WL, Zhong SZ, He HX. Treatment of chronic bacterial prostatitis with amikacin through anal submucosal injection. *Asian J Androl* 2002;**4**:163–7.
[56] Barbalias GA. Clinical and therapeutic guidelines for chronic prostatitis: from bacteriological importance to neuromuscular considerations. *Eur Urol* 2000;**37**:116–7.
[57] Nickel JC, Krieger JN, McNaughton M. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2008;**359**:2663–73.
[58] Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of alpha-blockers in type III prostatitis: a systematic review of the literature. *J Urol* 2007;**177**:25–30.
[59] Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain: Update. 2009. p. 14–8.
[60] Barbalias GA, Nikiforidis G, Ziatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998;**159**:883–7.
[61] Schaeffer AJ. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006;**16**:1690–8.
[62] Nickel JC, Pontari M, Moon T, Gittelman M, Malek G, Farrington J. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol* 2003;**169**:1401–5.
[63] Bates SM, Hill VA, Anderson JB, Chapplke CR. A prospective randomized, double-blind trial to evaluate the role of a short reducing course of oral corticosteroid therapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2007;**99**:355–9.
[64] Leskinnen M, Lukkarinen O, Marttila T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *Urology* 1999;**53**:502–5.
[65] Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male pelvic pain syndrome (category IIIA chronic non bacterial prostatitis). *BJU Int* 2004;**93**:991–5.
[66] Persson BE, Ronquist G, Ekblom M. Ameliorative effect of allopurinol on nonbacterial prostatitis: a parallel double-blind controlled study. *J Urol* 1996;**155**:961–4.
[67] Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;**171**:284–8.
[68] Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Raifer J. Quercitin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind placebo-controlled trial. *Urology* 1999;**54**:960–3.
[69] Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brahler E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton®) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2009;**56**:544–51.
[70] Lee RA, West RM, Wilson JD. The response to sertraline in men with chronic pelvic pain syndrome. *Sex Transm Infect* 2005;**81**:147–9.
[71] Nickel JC, Forrest JB, Tomera K. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. *J Urol* 2005;**173**:1252–5.
[72] Foster HE, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol* 2010;**183**:1853–8.
[73] Pontari MA, Krieger JN, Litwin MS, White PC, Anderson RU, McNaughton-Collins M. A randomized placebo-controlled multicenter trial of pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2009;**181**:123.
[74] Chiecchio S. Pregabalin in the treatment of chronic pain: an overview. *Clin Drug Investig* 2009;**29**:203–13.
[75] Strauss AC, Dimitrakov JD. New treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Nat Rev Urol* 2010;**7**:127–35.
[76] Nickel JC. Opioids for chronic prostatitis and interstitial cystitis: lessons learned from the 11th World Congress on Pain. *Urology* 2006;**68**:697–701.

[77] Ateya A, Fayez A, Hani R, Zohdi W, Gabbar MA, Shamloul R. Evaluation of prostatic massage in treatment of chronic prostatitis. *Urology* 2006;**67**:674–8.
[78] Rowe E, Smith C, Lavernick L, Elkabir J, Witherow RO, Patel A. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study of pelvic electromagnetic therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome with 1 year of follow-up. *J Urol* 2005;**173**:2044–7.
[79] Nickel JC, Sorensen R. Tansurethral microwave thermotherapy of non bacterial prostatitis and prostatodynia: initial experience. *Urology* 1994;**44**:458–60.
[80] Nickel JC, Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires. *J Urol* 1996;**155**:1950–4.
[81] Choi NG, Soh SH, Yoon TH, Song MH. Clinical experience with transurethral microwave thermotherapy for chronic nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Endourol* 1994;**8**:61–4.
[82] Kastner C, Hochreiter W, Huidobro C, Cabezas J, Miller P. Cooled transurethral microwave thermotherapy for intractable chronic prostatitis: results of a pilot study after 1 year. *Urology* 2004;**64**: 1149–54.
[83] Zimmerman R, Cumpanas A, Hoeltl L, Janetschek G, Stenzl A, Miclea F. Extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic pelvic pain syndrome: a feasibility study and the first clinical results. *BJU Int* 2008;**102**:976–80.
[84] Zimmerman R, Cumpanas A, Miclea F, Janetschek G. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome in males: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2009;**56**:418–24.
[85] Marszalek M, Berger I, Madersbacher S. Low energy extracorporeal shock wave therapy for chronic pelvic pain syndrome: finally the magic bullet? *Eur Urol* 2009;**56**:425–6.
[86] Chen R, Nickel JC. Acupuncture ameliorates symptoms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2003;**61**:1156–9.
[87] Giubilei G, Mondaini N, Minervini A, Saieva C, Lapini A, Serni S. Physical activity of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome not satisfied with conventional treatments. Could it represent a valid option? The physical activity and male pelvic pain trial: a double-blind, randomized study. *J Urol* 2007;**177**:159–65.
[88] Potts JM. Alternative approaches to the management of prostatitis: biofeedback, progressive relaxation and the concept of functional somatic syndromes. *Eur Urol* 2003;**2**:34–7.
[89] Zermann DH, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol* 2000;**38**:393–9.
[90] Schurch B, Reitz A. Botox in urology: a new treatment modality without limitations? *EAU update series* 2004;**2**:170–8.
[91] Barnes RW, Hadley HL, O'Donoghue EP. Transurethral resection of the prostate for chronic bacterial prostatitis. *Prostate* 1982;**3**:215–9.
[92] Leskinen MJ, Kilponen A, Lukkarinen O, Tammela TL. Transurethral needle ablation for the treatment of chronic pelvic pain syndrome (category III prostatitis): a randomized, sham-controlled study. *Urology* 2002;**60**:300–4.
[93] Mehik A, Hellström P, Sarpola A, Lukkarinen O, Jarvelin MR. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. *BJU Int* 2001;**88**:35–8.
[94] Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MN. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urology* 2010;**75**:1249–53.
[95] Nickel JC, Shoskes DA. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int* 2010;**106**:1252–63.

M. Vanden Bossche.
T. Roumeguère (thierry.roumeguere@erasme.ulb.ac.be).
Service d'urologie, hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles, route de Lennik, 808, 1070 Bruxelles, Belgique.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Vanden Bossche M, Roumeguère T. Prostatites chroniques : signes, diagnostic et traitements. EMC Urologie 2012;5(1):1-9 [Article 18-520-A-12].



Douleurs pelvipérinéales chroniques de l'homme

D. Delavierre, J. Rigaud, L. Sibert, J.-J. Labat

Les douleurs pelvipérinéales chroniques évoluent depuis plus de six mois et sont assimilées à des syndromes à part entière, associant divers symptômes, notamment urinaires ou sexuels, et des phénomènes psychologiques, organiques et psychosomatiques. Sources de handicaps, ces syndromes altèrent la qualité de vie du patient, sa personnalité et influent sur son comportement, sa vie sexuelle, familiale, sociale et professionnelle. Le domaine des syndromes douloureux pelvipérinéaux chroniques regroupe la prostatite bactérienne, le syndrome douloureux pelvien (ancienne prostatite chronique non bactérienne), le syndrome douloureux vésical, les douleurs urétrales, les douleurs scrotales, les douleurs épididymotesticulaires, les douleurs péniennes, les douleurs à l'éjaculation, les douleurs neuropathiques somatiques (incluant la névralgie pudendale), les douleurs musculosquelettiques, les douleurs projetées et les douleurs postopératoires. En l'absence d'étiologie organique, tissulaire ou iatrogène, un syndrome douloureux pelvipérinéal chronique pourrait correspondre à une forme d'hypersensibilisation urogénitale, volontiers secondaire à des antécédents nociceptifs locaux répétés, par exemple infectieux ou traumatiques, et témoigner d'un dysfonctionnement de la transmission nociceptive et de la régulation des messages douloureux pelvipérinéaux. En raison de leur complexité et de leurs multiples implications, les syndromes douloureux pelvipérinéaux chroniques relèvent d'une approche globale et transdisciplinaire. L'arsenal thérapeutique est vaste (traitements pharmacologiques oraux ou locaux, notamment par infiltrations, phytothérapie, physiothérapie, psychothérapie, neuromodulation, acupuncture, chirurgie) mais souffre d'une efficacité souvent limitée et de l'absence de validation. Des travaux de recherche fondamentale ou clinique à haut niveau de preuve scientifique sont indispensables pour progresser dans la compréhension, l'évaluation et la prise en charge des douleurs pelvipérinéales chroniques.

Mots-clés : Douleur chronique ; Douleur pelvienne ; Douleur périnéale ; Douleur projetée ; Douleur vésicale ; Douleur postopératoire ; Prostatite ; Cystite interstitielle ; Névralgie pudendale

Plan

Volume 6 > n°3 > juillet 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)58463-9

■ Introduction

Alors que les douleurs pelvipérinéales chroniques (DPPC) représentent une part importante de leur activité, les urologues intègrent difficilement ces pathologies dans leur champ d'action. Ces difficultés trouvent plusieurs explications : l'imperfection des définitions et classifications, la compréhension insuffisante des mécanismes physiopathologiques, les limites d'une approche diagnostique classique, l'absence d'anomalies lors des explorations complémentaires habituelles, la complexité des différents syndromes douloureux et leurs multiples implications dépassant le cadre strict de l'urologie courante, et enfin le déficit de solutions thérapeutiques consensuelles ou validées [1]. Notre travail a pour objectif de faire le point sur les DPPC les plus fréquemment rencontrées en urologie chez l'homme dans l'optique d'une pratique quotidienne. C'est pourquoi l'article comporte de nombreux tableaux et arbres décisionnels. En revanche ne seront traitées ni les douleurs de la femme ni les douleurs fonctionnelles digestives (syndrome de l'intestin irritable, syndrome du releveur de l'anus, proctalgie fugace).

■ Définition [2]

Région pelvipérinéale [3]

Le pelvis (ou cavité pelvienne) et le périnée sont distincts mais très intriqués. La cavité pelvienne occupe la partie caudale du tronc et comprend des éléments viscéraux (vessie, partie terminale des uretères, rectum, prostate et vésicules séminales chez l'homme), vasculaires, neurologiques, musculaires et aponévrotiques contenus dans un cadre osseux, le bassin. Le périnée est l'ensemble des parties molles fermant en bas la cavité pelvienne. Au chapitre des DPPC il convient également de prendre en compte la région glutéale (ou fessière) située derrière le bassin ainsi que le scrotum et son contenu (testicules et épididymes).

Douleur chronique

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire potentielle ou réelle, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion [4]. Cette définition témoigne de la nature subjective de la douleur et introduit l'importance des dimensions émotionnelles, affectives, cognitives et comportementales inhérentes à toute douleur [5, 6]. En 1992, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini la douleur chronique comme une « douleur [...] permanente ou récurrente [...] qui dure plus de six mois [7] ».

Différents types de douleurs

Douleur nociceptive

La douleur nociceptive ou douleur par excès de nociception [5, 6] est la plus fréquente. Elle est secondaire à une stimulation directe des nocicepteurs sans lésion du système nerveux. Les nocicepteurs sont les terminaisons libres des nerfs, récepteurs spécialisés dans la transduction des informations douloureuses.

Douleur neuropathique

La douleur neuropathique [5, 6, 8] est secondaire à une lésion ou à un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central. Ses caractéristiques sémiologiques sont particulières : douleur spontanée continue, souvent décrite comme des brûlures, douleur paroxystique (sensations de décharges électriques, de coups de poignard), allodynie (douleur provoquée par une stimulation normalement non douloureuse) ou hyperalgésie (réponse anormalement intense à une stimulation douloureuse), association à des dysesthésies et/ou paresthésies. Une douleur peut être considérée comme neuropathique quand elle comprend quatre des dix items de l'échelle diagnostique DN4 [8] (Tableau 1).

Douleur mixte

La douleur mixte [5] est une douleur neurologique faisant intervenir à la fois des éléments de nociception (la compression nerveuse) et des éléments neuropathiques (la lésion nerveuse). C'est le cas des compressions nerveuses par une atteinte lésionnelle. Le tableau clinique est alors plus complexe.

De la notion de douleur chronique à celle de syndrome douloureux chronique [2]

Les DPPC sont assimilées à des syndromes à part entière, complexes, multidimensionnels, associant divers symptômes, notamment urinaires ou sexuels, et des phénomènes psychologiques, organiques et psychosomatiques. Sources de handicaps et d'altérations de la qualité de vie, ils induisent une consommation importante de soins et d'arrêts de travail, altèrent la personnalité du patient et influent sur son comportement, sa vie sexuelle, familiale, sociale et professionnelle. Face à ces syndromes, la démarche clinique habituelle à la recherche d'une pathologie d'organe ou tissulaire est négative. L'approche se veut beaucoup plus globale et consiste à rechercher des perturbations de la régulation des messages douloureux pelvipérinéaux et du fonctionnement (dysfonctions) de l'organe ou de la structure touchée.

■ Évaluation

Évaluation clinique [9]

L'interrogatoire et l'examen clinique sont les temps essentiels de l'évaluation d'une DPPC. L'interrogatoire précise les antécédents et notamment recherche certains facteurs de risque de DPPC : addiction à l'alcool ou à des drogues, antécédents d'abus sexuels ou physiques, anxiété, dépression, somatisation. Il détermine les caractéristiques de la douleur : mode d'installation, topographie, intensité, irradiation, type, évolution, facteurs aggravants ou limitants, notion de réveil nocturne, retentissement sur la vie professionnelle et quotidienne. Enfin, il recherche des symptômes associés : urinaires, digestifs, sexuels, cutanés, neurologiques ou rhumatologiques. L'examen clinique est systématique et complet : cutané, neurologique, musculaire, rachidien, urogénital comportant notamment le toucher rectal.

Échelles et questionnaires [10]

Des échelles et questionnaires constituent une aide à l'évaluation mais ne se substituent pas à l'interrogatoire et ne

Tableau 1.
Questionnaire DN4.

			Oui 1 point	Non 0 point
Interrogatoire	La douleur présente-t-elle une ou plusieurs caractéristiques suivantes ?	Brûlure Sensation de froid douloureux Décharges électriques		
	La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?	Fourmillements Picotements Engourdissements Démangeaisons		
Examen	La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence	Une hypoesthésie au tact ? Une hypoesthésie à la piqûre ?		
	La douleur est-elle provoquée ou augmentée par	Le frottement ?		
	Total (douleur neuropathique si score ≥ 4)			

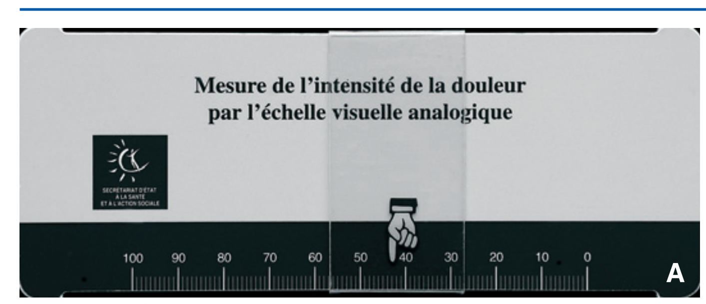




Figure 1. Échelle visuelle analogique.
A. Face médecin.
B. Face patient.

permettent pas de porter un diagnostic. La pratique quotidienne nécessite d'utiliser des outils rapides et faciles à utiliser. Il est recommandé de privilégier les échelles d'intensité type échelle visuelle analogique (EVA) (Fig. 1) ou numériques [11], les schémas corporels et des questionnaires abrégés comme une version courte du questionnaire sur la douleur de Saint-Antoine (QDSA) ou du questionnaire concis sur les douleurs (QCD) [12–14]. Ces questionnaires comportent une évaluation descriptive de la douleur et de son retentissement (sur le sommeil, les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie, l'humeur et le comportement). S'ajoutent à ces outils des questionnaires spécifiques développés dans les domaines de la cystite interstitielle/syndrome douloureux vésical (CI/SDV) et de la prostatite chronique/syndrome douloureux pelvien chronique (PC/SDPC) [15–17].







■ Douleurs prostatiques chroniques et syndrome douloureux pelvien chronique

Classification et épidémiologie [18]

Les douleurs prostatiques chroniques regroupent la prostatite chronique (PC) bactérienne et le syndrome douloureux pelvien chronique (SDPC, autrefois PC non bactérienne), dénomination proposée en 1995 par le National Institutes of Health (NIH), États-Unis, et un groupe de travail sur la PC (Chronic Prostatitis Collaborative Research Network [CPCRN]) afin de sortir cette pathologie du cadre strict de la prostate et de la recentrer sur la notion de douleur [19]. Aux États-Unis, une enquête téléphonique récente a évalué la prévalence du SDPC à 1,8 % de la population masculine [20].

Prostatite chronique bactérienne [18, 21]

La PC bactérienne est une infection chronique ou récidivante de la prostate par des agents bactériens [19]. Elle constitue environ 5 à 10 % de l'ensemble des PC [18, 19]. Le bilan microbiologique comporte un examen cytobactériologique des urines (ECBU) du premier jet, puis du deuxième jet en deux parties, avant et après massage prostatique (analyse fractionnée et simplifiée des urines) [22, 23]. Ce bilan recherche notamment les mycoplasmes génitaux et le *Chlamydiae trachomatis*. La réalisation systématique d'une spermoculture est controversée. Le traitement repose sur l'antibiothérapie, en premier choix les fluoroquinolones, pendant quatre à six semaines [21, 24].

Syndrome douloureux pelvien chronique [18]

Définition, diagnostic et étiopathogénie

Le SDPC est une douleur pelvienne génito-urinaire, sans bactéries, évoluant depuis au moins trois mois, parfois associée à des troubles mictionnels et sexuels [19]. L'étiopathogénie précise du SDPC reste méconnue mais l'infection et l'inflammation prostatiques pourraient être impliquées, non pas comme causes directes, mais comme éléments initiateurs d'un phénomène neurologique d'hypersensibilisation [18, 25].

Évaluation [18]

L'évaluation comporte un interrogatoire complété par un questionnaire NIH-CPSI [17], un examen clinique, un ECBU et une débitmétrie mictionnelle couplée à une mesure du résidu

postmictionnel. Les autres explorations sont optionnelles et ont pour objectif d'éliminer d'autres diagnostics urologiques.

Traitement (Tableau 2, Fig. 2) [24]

Ce traitement n'est ni codifié ni consensuel [24, 26]. Selon la revue de Dimitrakov et al. effectuée en 2006, aucun traitement n'est efficace [27]. À la lecture de la littérature, il est néanmoins possible de tirer certaines conclusions [24] :

- le placebo donne des résultats satisfaisants chez un nombre de patients non négligeable ;
- les antibiotiques ne sont pas recommandés ;
- les alphabloquants pourraient être efficaces chez les patients récemment diagnostiqués, n'ayant jamais reçu de traitement, à la condition d'être prescrits pendant 12 semaines à six mois ;
- la phytothérapie et l'acupuncture pourraient être efficaces ;
- la chirurgie invasive de la prostate et du col cervical n'est pas recommandée.

Toutefois, les avancées en matière de traitement ne pourront venir que de nouveaux travaux à haut niveau de preuve (Tableau 3), prospectifs, incluant un nombre important de patients, randomisés, contrôlés contre placebo, ayant utilisé le questionnaire NIH-CPSI comme outil d'évaluation. Le recours à des sous-groupes de patients sélectionnés selon les symptômes prédominants pourrait être contributif (approche phénotypique) [28].

Tableau 2.
Traitements du syndrome douloureux pelvien chronique.

Médicamenteux	Non médicamenteux
Antibiotiques	Acupuncture
Alphabloquants	Ondes de choc extracorporelles
Phytothérapie	Physiothérapie
PPS	RPP avec biofeedback
Finastéride	Stimulation électromagnétique pelvienne
Antiépileptiques	Neuromodulation sacrée
– gabapentine	Thermothérapie micro-ondes transurétrale
– prégabaline	

PPS : polysulfate de pentosan sodique ; RPP : rééducation pelvipérinéale.

■ Syndrome douloureux vésical

Définition [2, 29]

En 2005, la European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) a proposé le terme de syndrome douloureux vésical (SDV) [30] et l'a défini comme une douleur, une pression ou une gêne pelvienne chronique, évoluant depuis plus de six mois, perçue comme étant en relation avec la vessie et associée à au moins un autre symptôme urinaire tel qu'une urgence mictionnelle persistante ou une pollakiurie. La cystite interstitielle (CI)

Tableau 3.
Niveaux de preuve scientifique. Grade des recommandations.

Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	*Grade A* Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	*Grade B* Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas–témoin C	*Grade C* Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

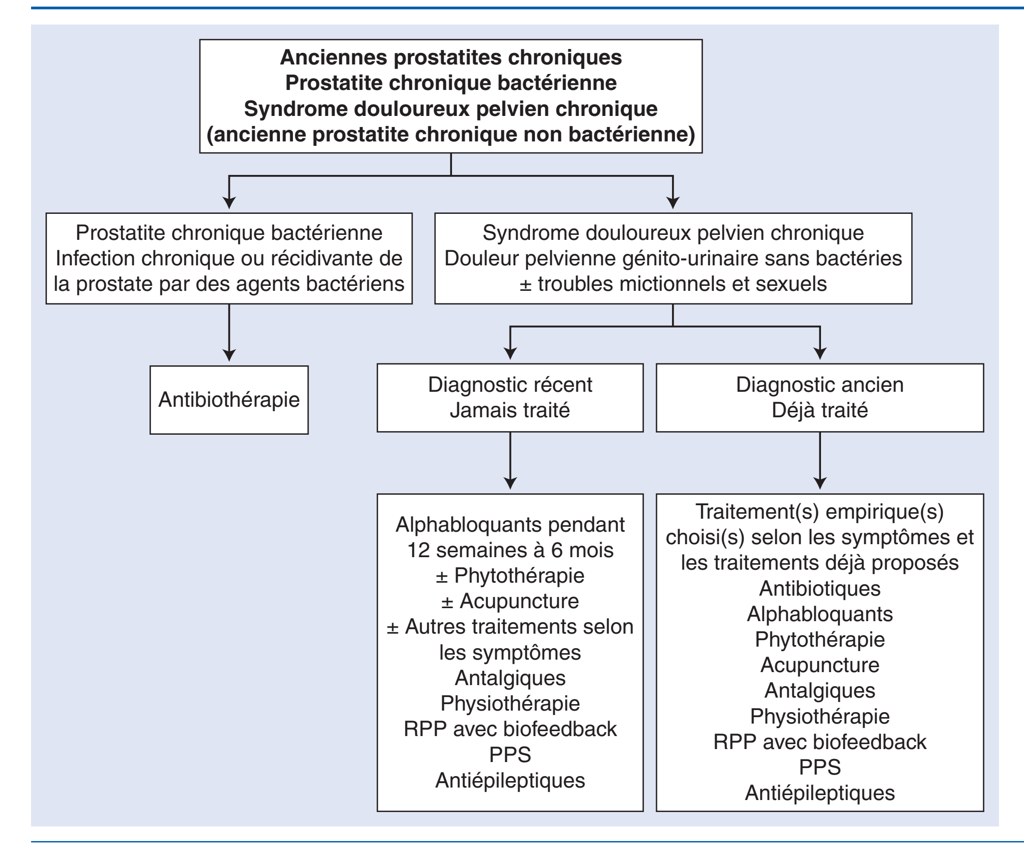


Figure 2. Arbre décisionnel. Traitement de la prostatite chronique bactérienne et du syndrome douloureux pelvien chronique. RPP : rééducation pelvipérinéale ; PPS : polysulfate de pentosan sodique.

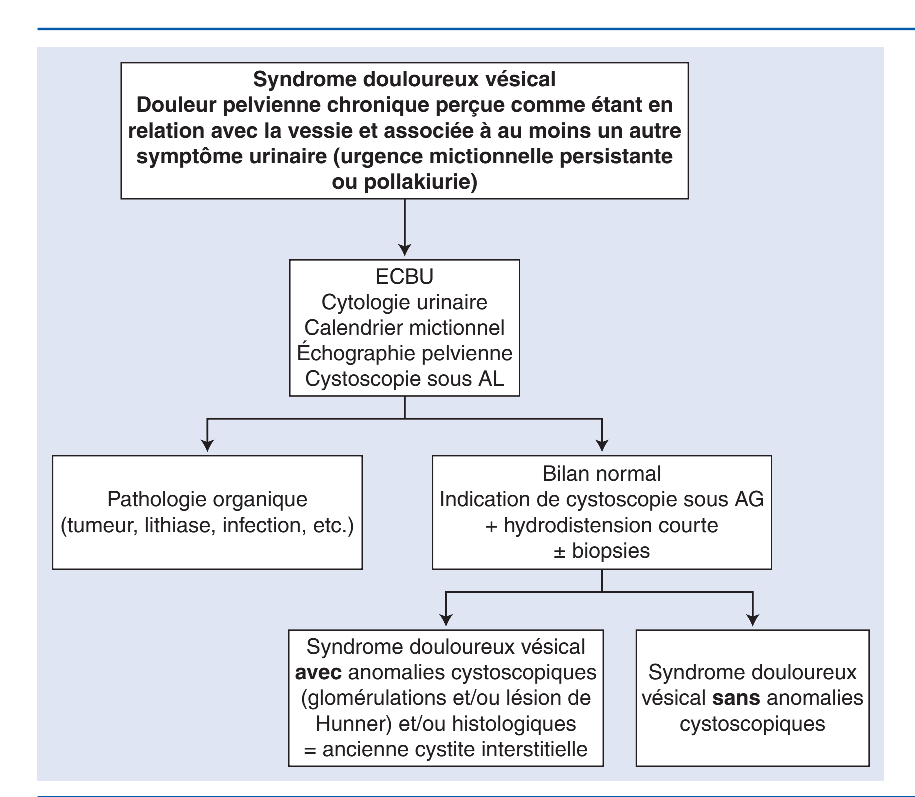


Figure 3. Arbre décisionnel. Diagnostic du syndrome douloureux vésical. ECBU : examen cytobactériologique des urines ; AG : anesthésie générale ; AL : anesthésie locale.

Tableau 4.
Classification des syndromes douloureux vésicaux.

		Cystoscopie avec hydrodistension			
		Non effectuée	Normale	Glomérulations	Lésion de Hunner
Biopsies	Non effectuées	XX	1X	2X [a]	3X [a]
	Normales	XA	1A	2A [a]	3A [a]
	Non contributives	XB	1B	2B [a]	3B [a]
	Positives	XC [a]	1C [a]	2C [a]	3C [a]

Les données cystoscopiques sont cotées X, 1, 2 ou 3 et les données histologiques X, A, B ou C.
[a] Les SDV autrefois appelées cystites interstitielles sont des SDV de type XC, 1C, 2 (X, A, B ou C) ou 3 (X, A, B ou C).

fait partie des SDV avec présence de caractéristiques cystoscopiques (glomérulations grades 2 ou 3 et/ou lésion de Hunner) et/ou histologiques (infiltration par des cellules inflammatoires mononucléaires incluant les cellules mastocytaires et un tissu de granulation). Le SDV est beaucoup plus rare chez l'homme que chez la femme, avec un ratio d'environ un pour dix [31].

Évaluation et classification (Fig. 3) [29]

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire, le calendrier mictionnel et les questionnaires Pelvic Pain and Urgency/Frequency Patient Symptom Scale (PUF) [15] et de O'Leary Sant (ICSI et Interstitial Cystitis Problem Index [ICPI]) [16]. Cette évaluation est complétée par une cystoscopie, au bloc opératoire sous anesthésie, avec des biopsies vésicales et un test d'hydrodistension courte [32]. Ce test constitue la première étape de la prise en charge du SDV. L'ESSIC a proposé des critères diagnostiques et une classification des SDV (Tableau 4) [30]. Les autres explorations sont optionnelles et ont pour objectif d'éliminer d'autres diagnostics urologiques.

Traitement (Fig. 4) [33]

Si l'hydrodistension vésicale courte réalisée lors du bilan initial améliore la symptomatologie, il est possible de proposer une hydrodistension prolongée, réalisée au bloc opératoire, sous anesthésie, pendant plusieurs heures avec contrôle de la pression intravésicale [34]. Son efficacité est difficile à évaluer du fait de l'hétérogénéité des études et de leur faible niveau de preuve, mais elle améliorerait les patients dans environ 50 à 70 %, avec un effet limité dans le temps [34, 35]. Les nombreux traitements proposés par voie orale ou endovésicale (Tableau 5) ont une efficacité modeste, évaluée au cours d'essais à faible niveau de preuve [33]. Selon la revue de Dimitrakov et al. de 2007, seuls le polysulfate de pentosan sodique (PPS) par voie orale et le diméthylsulfoxyde (DMSO) par voie endovésicale apporteraient un bénéfice [36]. Des traitements de recours (oxygénothérapie hyperbare, neuromodulation, toxine botulique hors autorisation de mise sur le marché [AMM], chirurgie) permettraient de rattraper des échecs thérapeutiques [37].

Tableau 5.
Traitements oraux ou endovésicaux du syndrome douloureux vésical.

Traitements oraux	Traitements endovésicaux par instillations
Analgésiques	Anesthésiques locaux
Antibiotiques	PPS
Antihistaminiques :	DMSO
– hydroxyzine	Héparine
– cimétidine	Acide hyaluronique
PPS	Chondroïtine sulfate
Amitriptyline (antidépresseur)	
Immunosuppresseurs :	
– azathioprine	
– méthotrexate	
– cyclosporine A	

PPS : polysulfate de pentosan sodique ; DMSO : diméthylsulfoxyde.

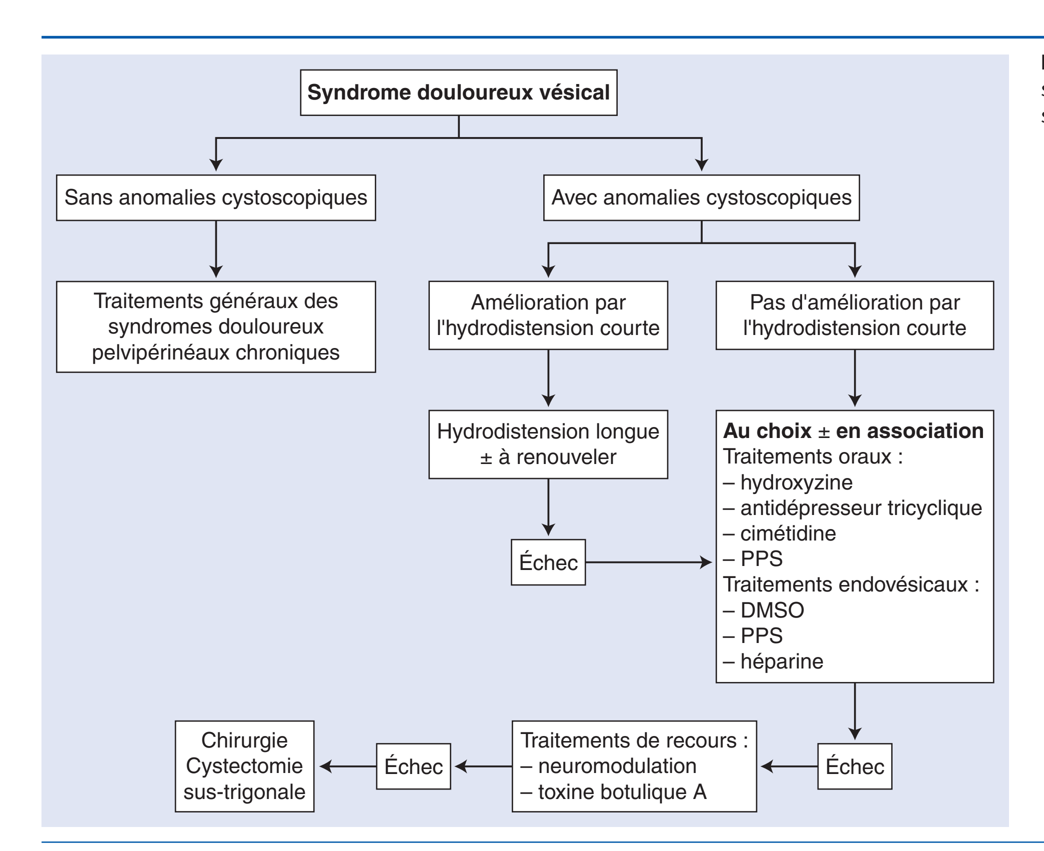


Figure 4. Arbre décisionnel. Traitement du syndrome douloureux vésical. DMSO : diméthylsulfoxyde ; PPS : polysulfate de pentosan sodique.

L'indication de la chirurgie n'est formelle qu'en cas de défaut de compliance vésicale avec retentissement sur le haut appareil urinaire [33]. Comme pour le SDPC, seuls des essais cliniques à haut niveau de preuve permettront des conclusions fiables sur les traitements du SDV (Tableau 3).

■ Douleurs urétrales chroniques [38]

Le syndrome douloureux urétral est une douleur urétrale récurrente survenant habituellement lors de la miction, parfois en dehors, accompagnée d'une pollakiurie diurne et nocturne, en l'absence d'infection prouvée ou d'une autre pathologie évidente. Son origine est imprécise mais il pourrait s'agir d'une forme débutante, précoce, d'une CI/SDV [39]. Face à des douleurs de l'urètre et des troubles mictionnels, certaines pathologies d'organe ou tissulaires plus courantes et mieux connues doivent être éliminées par un bilan urologique. L'origine du syndrome douloureux urétral est imprécise. Son traitement relève des traitements généraux des DPPC.

■ Douleurs épididymotesticulaires chroniques [40]

Définition

L'approche des douleurs épididymotesticulaires chroniques (DETC) souffre d'une confusion dans leur dénomination liée à l'usage générique du terme de douleurs scrotales [2, 31]. Or le scrotum est une enveloppe cutanée et les douleurs scrotales sont donc des douleurs cutanées à distinguer des douleurs du testicule, de l'épididyme ou du cordon spermatique. Cette distinction est importante car les innervations du scrotum et des testicules sont différentes [3]. L'innervation des testicules est assurée par le système sympathique (plexus spermatique et vésiculodéférentiel, niveaux T10 T11 T12 L1) et les nerfs somatiques ilio-inguinal, iliohypogastrique et génitofémoral (niveau L1) alors que celle du scrotum dépend des nerfs somatiques pudendal et clunéal inférieur, branche du nerf cutané postérieur de la cuisse (niveaux S1 S2 S3 S4) (Fig. 5A, B). En raison de son origine embryologique et de son innervation, le testicule n'est d'ailleurs pas un organe du périnée stricto sensu puisqu'il descend de la cavité abdominale au cours de la vie intra-utérine. En conséquence, une des caractéristiques des DETC repose sur l'existence d'étiopathogénies multiples dépassant le cadre des pathologies locales et pouvant entrer dans le cadre des douleurs projetées. Les douleurs strictement scrotales entrent quant à elles dans le cadre plus large des douleurs périnéales (Fig. 6).

Évaluation clinique et étiopathogénie (Fig. 7)

Dans un premier temps, le bilan précise le siège de la douleur, épididymotesticulaire ou scrotale. Il recherche ensuite une pathologie locale (tumeur du testicule, kyste du cordon ou de l'épididyme, hydrocèle, varicocèle, hernie inguinale, signes en faveur d'une infection) [41, 42]. Le lien de causalité entre une pathologie locale et le syndrome douloureux chronique est toutefois controversé et toute indication chirurgicale doit être prudente et réfléchie [41, 42]. Ce bilan recherche également des arguments pour une douleur neuropathique somatique (antécédents chirurgicaux, caractéristiques neuropathiques, questionnaire DN4, examen des cicatrices opératoires). En effet, les nerfs ilio-inguinal, iliohypogastrique et génitofémoral peuvent être le siège de lésions traumatiques lors d'abord chirurgical de la paroi abdominale, notamment lors de cures de hernie inguinale par voie ouverte ou cœlioscopique [43]. Enfin, le bilan clinique recherche des signes évocateurs d'un syndrome de la charnière dorsolombaire décrit dans un autre chapitre [44].

Explorations complémentaires

Dans le but d'éliminer une pathologie locale, il est utile d'effectuer un ECBU avec analyse du premier jet (recherche des mycoplasmes génitaux et du *C. trachomatis*) et du deuxième jet. L'échographie scrotale est souvent pratiquée mais, lorsque l'examen clinique est normal, elle est également normale dans l'immense majorité des cas [45]. L'échographie rénale évalue le haut appareil urinaire dans l'éventualité de douleurs projetées d'origine rénale ou urétérale.

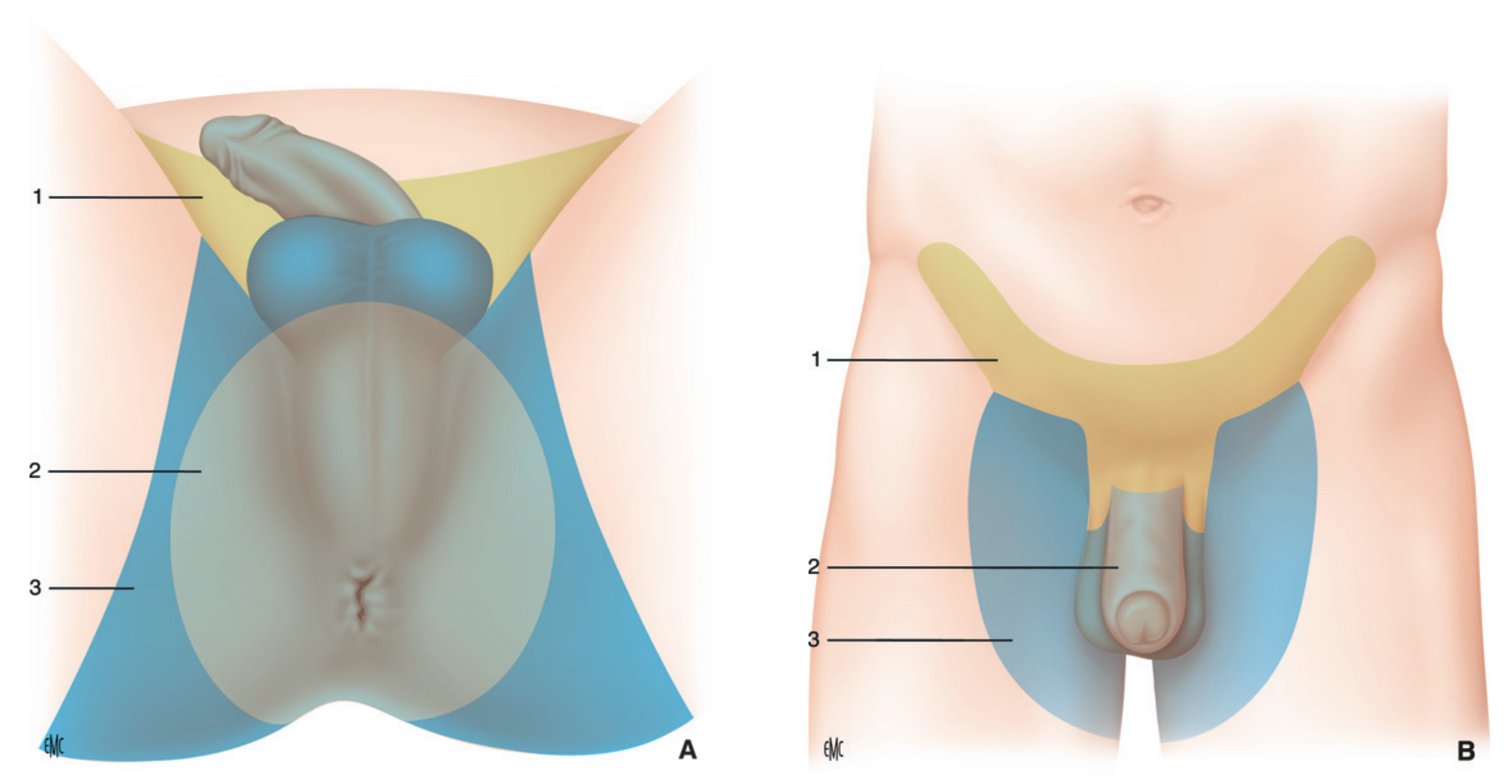


Figure 5. Innervation du périnée masculin. 1. Nerfs ilio-hypogastrique (L1), ilio-inguinal (L1) et génito-fémoral (L1 L2) ; 2. nerf pudendal (S2 S3 S4) ; 3. nerf clunéal inférieur (branche du nerf cutané postérieur de la cuisse) (S1 S2 S3).
A. Vue inférieure.
B. Vue antérieure.

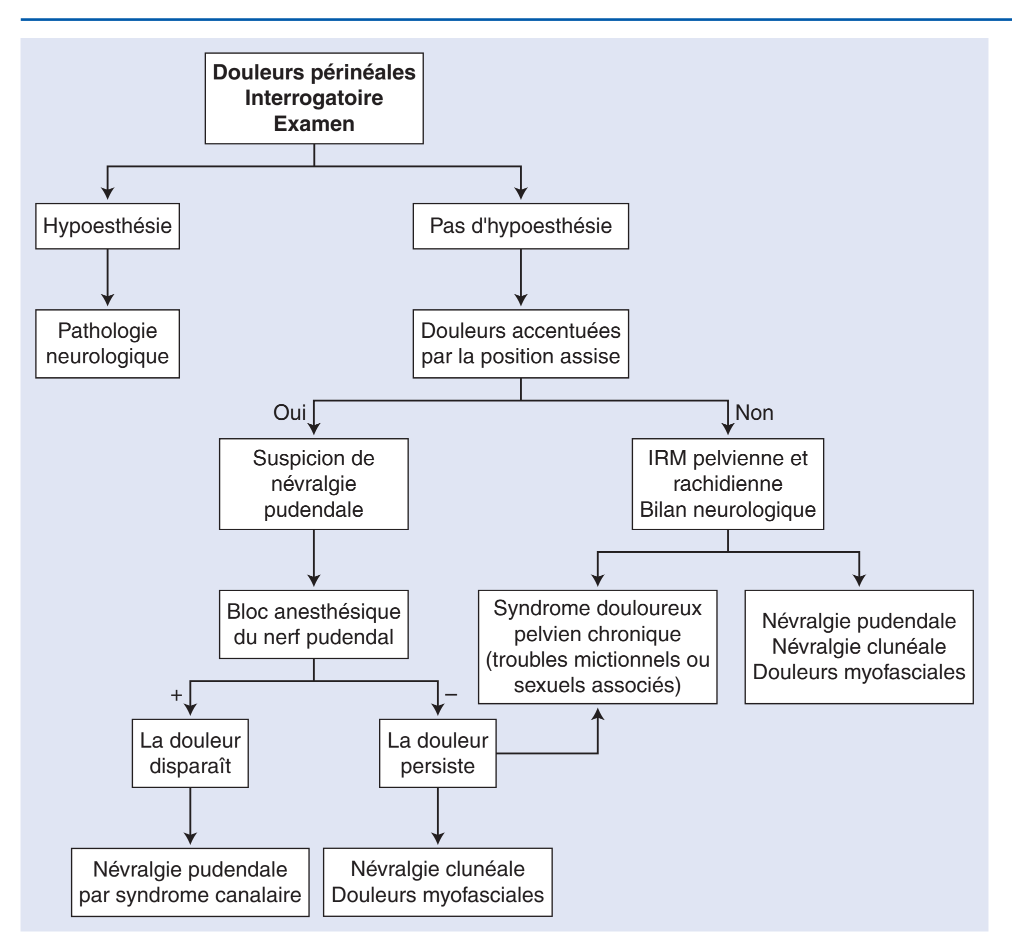


Figure 6. Arbre décisionnel. Diagnostic des douleurs périnéales. IRM : imagerie par résonance magnétique.

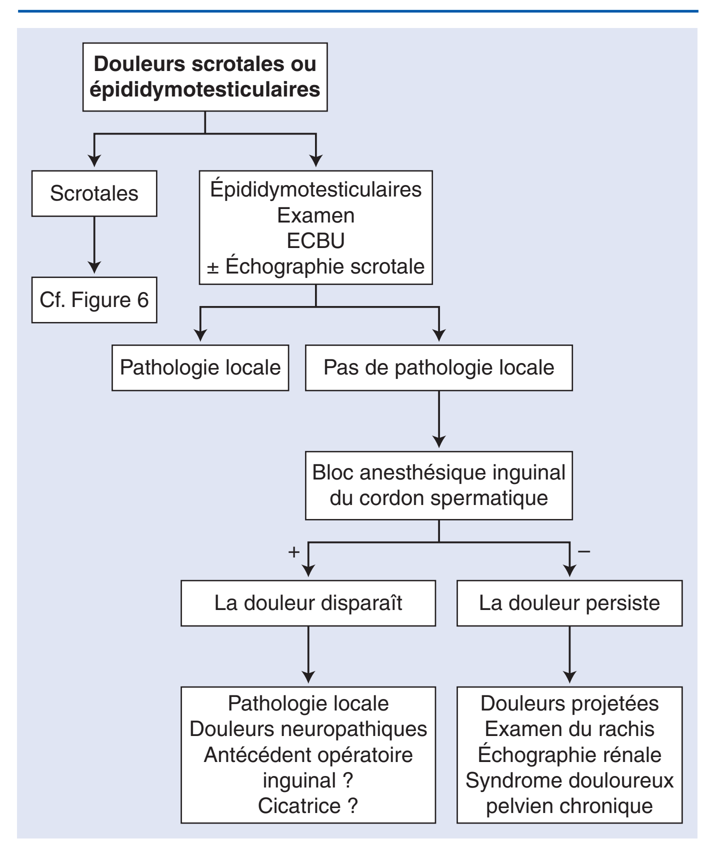


Figure 7. Arbre décisionnel. Diagnostic des douleurs épididymotesticulaires chroniques. ECBU : examen cytobactériologique des urines.

Bloc anesthésique du cordon spermatique [40]

Le bloc anesthésique du cordon spermatique par infiltration d'un anesthésique local est un geste à visée diagnostique simple et contributif. Le test est positif quand la douleur spontanée ou déclenchée par la palpation de l'épididyme ou du testicule disparaît le temps de l'anesthésie locale. La positivité du test permet d'affirmer que l'origine de la douleur est située en aval du site d'infiltration éliminant la possibilité d'une atteinte située en amont, par exemple au niveau de la charnière dorsolombaire.

Traitement (Tableau 6) [46]

Aucun traitement n'a été validé par des études à haut niveau de preuve (Tableau 3). Une intervention chirurgicale sur une pathologie locale intrascrotale est envisagée uniquement si la douleur peut être rattachée à cette pathologie, après échec des traitements médicaux et réalisation d'un bloc anesthésique du cordon qui doit s'avérer positif. Les patients doivent être informés du risque d'échec. La dénervation microchirurgicale du cordon spermatique donne des résultats satisfaisants avec une disparition complète de la douleur dans 70 à 96 % des cas, tout en assurant la préservation de l'intégrité épididymotesticulaire [46, 47]. Les patients souffrant de DETC irréductibles ou récidivantes justifient d'une prise en charge transdisciplinaire. L'orchidectomie n'est proposée qu'en ultime recours [48].

Syndrome postvasectomie

Les douleurs survenant dans les suites d'une vasectomie constituent une entité individualisée au sein du chapitre des DETC (syndrome postvasectomie) [49]. Leur mécanisme étiopathogénique est incertain. Ces douleurs peuvent bénéficier d'une épididymectomie [50] ou d'une vasovasostomie [51] avec des résultats satisfaisants.

Tableau 6.
Traitements des douleurs épididymotesticulaires chroniques.

Médicamenteux	Non médicamenteux	Chirurgicaux
AINS Antibiotiques Alphabloquants Antidépresseurs tricycliques Antiépileptiques	Acupuncture TENS Infiltration du cordon spermatique	Dénervation du cordon spermatique Épididymectomie Orchidectomie Vasovasostomie

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; TENS : stimulation nerveuse électrique transcutanée.

Douleurs péniennes chroniques [52]

Les étiologies des douleurs péniennes chroniques comprennent des pathologies locales, des douleurs projetées, neuropathiques, psychologiques ou psychiatriques et le syndrome douloureux pénien. Les douleurs neuropathiques sont liées au syndrome de compression du nerf dorsal de la verge, issu du nerf pudendal, au bord inférieur du pubis [53]. Ce syndrome favorisé par le cyclisme peut également être responsable d'une diminution de la sensibilité du gland et de la verge, de paresthésies génitales (engourdissements) et parfois d'une dysfonction érectile. Le diagnostic est confirmé par la positivité (disparition de la douleur) d'un bloc anesthésique réalisé au niveau du nerf dorsal dans la région sous-pubienne. Sur le plan thérapeutique, il relève d'infiltrations locales de corticoïdes, voire d'une chirurgie de libération nerveuse [54]. Le syndrome douloureux pénien, défini comme une douleur située au niveau du pénis mais dont l'origine n'est pas urétrale, sans infection prouvée ni autre pathologie évidente, est un diagnostic d'élimination [6]. Son origine est imprécise et son traitement relève des traitements généraux des DPPC.

Douleurs chroniques à l'éjaculation

Définition et épidémiologie

L'éjaculation douloureuse (ED) est une douleur pelvipérinéale déclenchée par l'éjaculation ou l'orgasme, qu'il y ait rapport sexuel ou non [55]. Il peut s'agir d'une gêne ou d'un inconfort, et non d'une véritable douleur. La prévalence de l'ED semble se situer entre 1 et 4 % environ de la population générale [31].

Diagnostic et évaluation

La douleur, localisée surtout au niveau de la verge, plus rarement au niveau du rectum, du testicule ou de l'abdomen, dure le plus souvent moins de 5 minutes mais peut aller au-delà de 15 minutes, voire une heure [56, 57]. Le bilan comprend un interrogatoire et un examen clinique de l'appareil urogénital et du périnée. Il semblerait logique de conseiller en première intention un ECBU du premier jet (recherche des mycoplasmes génitaux et du *C. trachomatis*) et du deuxième jet, mais le lien entre ED et infections urogénitales n'est pas clairement établi et documenté dans la littérature. Les indications de l'analyse microbiologique fractionnée et simplifiée des urines (avant et après massage prostatique) [22] sont limitées aux patients suspects de PC bactérienne [23]. L'échographie endorectale recherche une lithiase des canaux éjaculateurs ou des vésicules séminales, une modification de la morphologie des vésicules séminales et un kyste prostatique [55].

Étiopathogénie

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), le SDPC, la prostatectomie radicale, la curiethérapie de prostate et certains traitements antidépresseurs constituent les facteurs de risques d'ED les mieux documentés dans la littérature [55–61]. Lors d'HBP, la prévalence de l'ED est corrélée à la sévérité des troubles

mictionnels [60]. Lors de SDPC, cette prévalence est élevée, jusqu'à 75 %, et les douleurs à l'éjaculation seraient spécifiques du SDPC et prédictives d'une évolution plus sévère [61]. Une des questions du questionnaire NIH-CPSI porte sur l'existence ou non lors de la semaine passée d'une douleur et/ou inconfort pendant ou après l'orgasme/l'éjaculation [17]. Après curiethérapie de prostate, l'évolution serait le plus souvent favorable en quelques mois [58]. Les autres étiologies ou facteurs de risque sont plus rares (suite d'intervention pour sténose de l'urètre post-traumatique, obstruction des canaux éjaculateurs notamment par une lithiase ou un kyste prostatique, lithiase des vésicules séminales, kyste périurétral) ou non documentés (infections urogénitales et notamment PC bactérienne, radiothérapie externe prostatique) [57, 59, 62]. En l'absence d'étiologie organique ou iatrogène évidente, l'ED pourrait correspondre à une forme d'hypersensibilisation urogénitale, volontiers secondaire à une pathologie neurologique régionale (névralgie pudentale [NP], névralgie ilio-inguinale ou génitofémorale, douleurs projetées de la charnière dorsolombaire) faisant l'objet d'autres chapitres [44, 63, 64].

Traitement

L'ED peut relever d'un traitement adapté à son origine (par exemple modification ou arrêt d'un traitement antidépresseur, chirurgie d'une obstruction des canaux éjaculateurs, infiltrations ou chirurgie lors de NP). Le seul traitement spécifique documenté [57, 60] est le traitement alphabloquant (alfuzosine, tamsulosine) avec un bénéfice demandant confirmation par des études à haut niveau de preuve (Tableau 3).

■ Douleurs neuropathiques somatiques chroniques [63, 65, 66]

Introduction

Deux grands systèmes neurologiques prennent en charge la région pelvipérinéale : les racines sacrées, d'où naissent les nerfs pudendal et cutané postérieur de la cuisse, et les racines dorsolombaires, d'où naissent les nerfs ilio-inguinal, iliohypogastrique, génitofémoral et obturateur [3, 65] (Fig. 6A et B). Une douleur périnéale peut être considérée comme neuropathique quand elle comprend quatre des dix items de l'échelle diagnostique DN4 [8] (Tableau 1). La topographie de la douleur et des troubles sensitifs éventuels permet d'orienter vers le nerf concerné (Fig. 6A et B). Les examens complémentaires sont peu contributifs. Un arbre décisionnel diagnostique des douleurs périnéales est proposé (Fig. 7), dont les douleurs neuropathiques somatiques et notamment la NP font partie intégrante.

Névralgie pudendale [63, 66]

La NP, en rapport avec un mécanisme de compression nerveuse d'origine ligamentaire, est la plus fréquente et la plus invalidante. Elle survient le plus souvent entre 50 et 70 ans et touche moins souvent l'homme que la femme.

Diagnostic clinique

Le diagnostic de la NP est purement clinique et repose sur des critères simples et consensuels dits « de Nantes » (Tableau 7) [67]. Le plus souvent, la douleur s'est installée insidieusement. Elle prédomine au niveau du périnée (de l'anus à la verge) avec de possibles irradiations au niveau de la région scrotale. Elle est souvent bilatérale, médiane, avec parfois un côté prépondérant, rarement unilatérale et dans ce cas encore plus évocatrice. Il s'agit d'une douleur à type de brûlure, de torsion, de striction, de pincement, avec parfois des élancements, très mal soulagée par les antalgiques habituels. Elle apparaît avec la station assise à tel point que celle-ci devient insupportable. La pratique du cyclisme est le facteur de risque le plus classique. Souvent absente ou modérée le matin, elle s'aggrave à partir de la mi-journée pour être maximale le soir. Elle ne réveille jamais le patient. À l'examen, il n'y a pas d'hypoesthésie périnéale. L'élément le plus constant est le déclenchement, lors du toucher rectal, d'une douleur exquise au niveau de la région de l'épine sciatique. Il existe souvent des signes associés urinaires, anorectaux, sexuels, neuromusculaires ou des signes d'hypersensibilisation.

Tableau 7.
Critères diagnostiques indispensables de névralgie pudendale par syndrome canalaire (critères de Nantes).

Douleur située dans le territoire du nerf pudendal (de l'anus à la verge ou au clitoris)
Douleur prédominant en position assise
Douleur ne réveillant habituellement pas la nuit
Absence de déficit sensitif objectif
Bloc diagnostique du nerf pudendal positif (sous réserve d'une technique irréprochable)

Explorations complémentaires

L'imagerie est normale et le manque de sensibilité et de spécificité des explorations électrophysiologiques leur enlève beaucoup de valeur diagnostique là où elles seraient utiles, c'est-à-dire dans les situations atypiques [68, 69].

Blocs anesthésiques et traitements

Le bloc anesthésique du nerf pudendal au niveau du ligament sacroépineux (principale zone de conflit du nerf sur son trajet) permet de confirmer le diagnostic et constitue la première étape thérapeutique par infiltration de corticoïdes [70–72]. En deuxième intention, le bloc s'effectue au niveau du canal d'Alcock (seconde zone de conflit). Ce bloc est plus distal et se réalise exclusivement sous tomodensitométrie (TDM) avec utilisation de produit de contraste. L'efficacité thérapeutique des infiltrations de corticoïdes se situerait autour de 50 % mais les études sont hétérogènes et à faible niveau de preuve [70–72]. Les traitements médicamenteux oraux sont rarement complètement efficaces [71, 73]. La chirurgie consiste à réaliser une libération chirurgicale du nerf pudendal du canal sous-piriforme au canal d'Alcock par un abord transfessier [74]. Elle s'adresse aux patients répondant aux critères de Nantes, ayant une douleur invalidante, rebelle aux thérapeutiques médicamenteuses, persistant malgré au moins une infiltration de corticoïdes réalisée au niveau des deux sites [74]. Selon une étude prospective et randomisée conduite chez des patients de moins de 70 ans, la libération chirurgicale du nerf pudendal améliorerait environ 70 % des patients de façon significative et durable (à un an au minimum) [74].

Névralgie clunéale inférieure [65, 66]

Le nerf clunéal inférieur est une branche du nerf cutané postérieur de la cuisse. La névralgie peut être en rapport avec un syndrome du muscle piriforme (spasme ou contracture de ce muscle responsable d'une douleur fessière et d'irradiations sciatiques) [5] ou une pathologie ischiatique. Le diagnostic différentiel avec la NP est difficile. Il faut l'évoquer quand la douleur est plus externe au niveau du périnée, avec un bloc du canal d'Alcock négatif.

Atteintes radiculaires sacrées [65, 66]

Elles peuvent être liées à des pathologies intracanalaires du rachis lombosacré ou du sacrum (hernie discale, canal lombaire étroit, spondylolisthésis de grade élevé, tumeur, séquelles traumatiques). Les atteintes des racines sacrées s'accompagnent d'hypoesthésie sacrée et de troubles urinaires, anorectaux ou sexuels.

Atteintes des nerfs ilio-inguinal, iliohypogastrique et génitofémoral [65, 66]

Elles sont en général iatrogènes après abord chirurgical de la paroi abdominale, notamment lors de cures de hernie inguinale par voie ouverte ou cœlioscopique [43]. Elles sont détaillées au chapitre des douleurs chroniques postopératoires.

■ Douleurs musculosquelettiques chroniques [66, 75]

Diagnostic et étiopathogénie

Les douleurs musculosquelettiques, très sous-estimées, comportent l'hypertonie douloureuse des muscles du plancher pelvien (élévateur de l'anus, piriforme et obturateur interne) [76] et les douleurs myofasciales [77]. Une douleur myofasciale est définie par la présence d'un point douloureux gâchette au sein d'un muscle [77]. La pathogénie des douleurs myofasciales est très controversée mais elles pourraient témoigner d'une hypersensibilisation centrale [78]. L'hypertonie du plancher pelvien et les douleurs myofasciales peuvent être la seule explication d'une DPPC mais sont également décrites dans de nombreuses pathologies douloureuses pelvipérinéales (SDPC, SDV, NP). Elles ne sont pas toujours exprimées spontanément par les patients et doivent donc être recherchées par l'examen clinique. Les douleurs musculosquelettiques peuvent également être en rapport avec un déséquilibre lombo-pelvi-fémoral et doivent faire rechercher des dérangements intervertébraux mineurs de la région thoracique inférieure ou dorsolombaire à l'origine de douleurs projetées décrites dans un autre chapitre [44].

Traitement [79]

Les résultats de la physiothérapie sont encourageants, sans faire courir le risque d'effets secondaires. Le traitement nécessite des thérapeutes (kinésithérapeute, médecin rééducateur) formés à des techniques spécialisées. En effet, il ne s'agit pas d'une rééducation périnéale traditionnelle (laquelle est d'ailleurs habituellement contre-indiquée pour ne pas majorer les tensions musculaires). Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour proposer des injections intramusculaires de toxine botulique hors AMM en dehors du syndrome du muscle piriforme.

■ Douleurs projetées chroniques [44]

Définition

Les douleurs projetées sont ressenties à distance de la lésion causale et la topographie d'une douleur n'est donc pas toujours un indicateur fiable de l'organe ou de la région qui souffre. Ainsi, une douleur projetée sur la zone testiculaire peut être d'origine rénale, urétérale, digestive ou vertébrale. Un exemple de douleur projetée pseudoviscérale est le syndrome de la charnière dorsolombaire décrit par Robert Maigne [80].

Syndrome de la charnière dorsolombaire [80]

La sémiologie de ce syndrome est en rapport avec les territoires cutanés des branches de division des nerfs issus de la jonction dorsolombaire (sous-costal, iliohypogastrique, ilio-inguinal, cutané latéral de la cuisse, génitofémoral). La douleur ne se situe pas au niveau de la charnière dorsolombaire mais plus bas, dans la région lombosacrée, lombofessière ou sacro-iliaque. Ce syndrome peut également être responsable de douleurs pseudoviscérales (à la partie inférieure de l'abdomen, au niveau inguinal, pubien, épididymotesticulaire, urétral) simulant des douleurs digestives, gynécologiques ou urogénitales, d'infiltrats cellulalgiques, de pseudotendinites et de cordons myalgiques dans un territoire métamérique concerné. La cause habituelle de ce syndrome est un dérangement intervertébral mineur au niveau articulaire postérieur, le plus souvent sur le segment T12-L1. Seul un examen clinique attentif de la jonction dorsolombaire permet la mise en évidence d'un segment vertébral douloureux par deux manœuvres : pression latérale sur les épineuses et pression-friction sur les articulations postérieures. Les radiographies de la charnière dorsolombaire sont le plus souvent normales et ne montrent que rarement des lésions dégénératives. Aucun autre examen d'imagerie n'est contributif pour le diagnostic. Le traitement repose sur la physiothérapie.

■ Douleurs pelvipérinéales postopératoires chroniques

Définition

La chirurgie pelvipérinéale présente des risques de douleur chroniques méconnus et sous-estimés. En 1999, l'IASP a proposé quatre critères pour définir la douleur postopératoire chronique (DPOC) [81] :

- douleur développée dans les suites d'une intervention chirurgicale ;
- évolution depuis au moins deux mois ;
- exclusion d'une cause telle qu'une évolution carcinologique ou une infection chronique ;
- exploration et exclusion de l'éventualité que la douleur soit en rapport avec un problème préexistant.

Étiopathogénie [43]

Les DPOC peuvent être secondaires à une section ou à un traumatisme direct d'un nerf somatique (ilio-inguinal, iliohypogastrique, génitofémoral, pudendal, obturateur, fémoral). Dans ce cas, la symptomatologie est très rapidement parlante après le geste chirurgical. Parfois il s'agit d'une lésion nerveuse par étirement ou compression (par les écarteurs en particulier) dont le tableau est souvent moins typique et moins brutal. Une récupération avec le temps est possible. Le système nerveux pelvien végétatif peut également être touché, notamment lors d'une chirurgie carcinologique d'exérèse. Les DPOC peuvent aussi correspondre à des douleurs musculaires ou pelvipérinéales diffuses induites par la mise en place de plaque prothétique ou de bandelette sous-urétrale pour incontinence (technique nettement moins répandue chez l'homme que chez la femme) en raison d'une hypertonie musculaire ou d'une fibrose rétractile.

Diagnostic [43]

La chronologie des faits, à savoir des douleurs apparaissant rapidement après un geste chirurgical et ne cédant pas ensuite, est un argument majeur pour incriminer le geste chirurgical. Une douleur peut être considérée comme neuropathique quand elle comprend quatre des dix items de l'échelle diagnostique DN4 [8] (Tableau 1). La topographie de la douleur et des troubles sensitifs (Fig. 6A et B) et l'analyse topographique des cicatrices permettent d'orienter vers le nerf somatique concerné mais le tableau est plus trompeur en cas d'atteinte du système végétatif. Dans ce cas, des troubles objectifs tels que sensation de peau froide, de moiteur, avec parfois une dysfonction dans les domaines urinaires, digestifs ou sexuels, attirent l'attention. L'imagerie par TDM ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne doit être réalisée lors du bilan initial, avec pour objectif d'éliminer une autre cause aux douleurs.

Infiltration test [43]

Un test d'infiltration nerveuse ou sur un point douloureux (point gâchette), en général sur une cicatrice, dans l'épaisseur de la paroi abdominale, avec un anesthésique local est simple à réaliser

et contributif. Le test est positif quand la douleur spontanée ou déclenchée par la pression locale ou certains mouvements disparaît le temps de l'anesthésie locale. Ce test permet d'affirmer que le problème est situé au niveau de la paroi musculaire et n'est pas intrapelvien. Il permet de proposer dans le même temps un geste thérapeutique par une infiltration locale de corticoïdes.

Traitement [82, 83]

Les infiltrations locales de corticoïdes permettent d'améliorer plus ou moins durablement la symptomatologie, de même que certains traitements mini-invasifs comme la radiofréquence pulsée. Une libération nerveuse chirurgicale associée à une éventuelle exérèse de la fibrose et du matériel prothétique donne de bons résultats sur le long terme. L'abord chirurgical est fonction de chaque nerf et du niveau de la lésion.

Prévention [84]

Les DPOC sont générées par l'interaction variable de l'acte chirurgical proprement dit et de facteurs liés au patient lui-même. L'information préalable et la prise en compte des facteurs de risque peuvent permettre de diminuer la survenue et les conséquences des DPOC. De même, une prise en charge adaptée de la douleur aiguë postopératoire a un impact majeur sur l'éventuel passage à la chronicité. Enfin, de plus en plus, les techniques chirurgicales évoluent vers les conservations nerveuses afin de limiter les morbidités de la chirurgie.

■ Approche globale [64]

La fréquence des associations de pathologies douloureuses pelvipérinéales entre elles est élevée. Les DPPC sont également souvent associées aux pathologies douloureuses de type fibromyalgie [85] ou syndrome douloureux régional complexe (SDRC) [86]. Le SDRC inclut notamment l'ex-algoneurodystrophie. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans ces pathologies sont très proches, comportant un élément déclenchant, une inflammation neurogène, des réponses réflexes musculaires et végétatives, une hypersensibilisation centrale (responsable d'allodynie, d'hyperalgésie et d'une extension de la zone douloureuse) et des conséquences biopsychosociales. Celles-ci intègrent des réactions médicales, fonctionnelles, émotionnelles et socioprofessionnelles. Devant des douleurs pelvipérinéales complexes, de façon pragmatique, plusieurs composantes peuvent être isolées : neuropathiques, de SDRC, d'hypersensibilisation et émotionnelles proches d'un syndrome de stress post-traumatique. En l'absence d'étiologie organique ou iatrogène évidente, la DPPC pourrait correspondre à une forme d'hypersensibilisation urogénitale, volontiers secondaire à des antécédents nociceptifs locaux répétés (infectieux, postopératoires par exemple) et témoigner d'un dysfonctionnement de la transmission nociceptive et de la régulation des messages douloureux pelvipérinéaux débordant ainsi largement d'une systématisation organique ou neurologique. Quand la douleur ne s'explique pas par une pathologie de l'organe, il faut considérer qu'elle s'exprime à travers l'organe. La DPPC peut s'autonomiser mais un démembrement de ses mécanismes permettrait d'envisager des propositions thérapeutiques personnalisées.

■ Traitements généraux des douleurs pelvipérinéales chroniques

Ce chapitre fait le point sur les traitements généraux des DPPC alors que des traitements spécifiques ont été décrits dans chaque chapitre.

Tableau 8.
Recommandations de la European Association of Urology pour l'usage des opiacés.

Tous les autres traitements « raisonnables » doivent avoir été essayés et avoir échoué
La décision de débuter un traitement opiacé au long cours doit être prise par un spécialiste en concertation avec le patient et un autre praticien, notamment le médecin traitant
Lorsqu'il existe un antécédent ou une suspicion d'addiction, un psychiatre ou un psychologue, intéressé dans la douleur et l'addiction, doit être impliqué
Le patient doit subir une période test
La dose nécessaire doit être calculée par une titration soigneuse
Le patient doit être conscient (et si possible avoir donné un consentement écrit) sur les points suivants : – les opiacés sont des médicaments puissants associés à des phénomènes d'addiction et de dépendance ; – les opiacés seront normalement prescrits par un seul praticien, de préférence le médecin traitant ; – les opiacés sont prescrits pour une période définie et une nouvelle prescription ne sera faite qu'à la fin de la période précédente ; – le patient peut être amené à accepter des examens sanguins ou urinaires afin de vérifier que le traitement a été suivi selon la prescription et qu'un autre traitement non prescrit n'a pas été pris ; – un comportement agressif, inapproprié, pour demander des médicaments ne sera pas accepté ; – une évaluation doit normalement être effectuée au moins une fois par an par le médecin spécialiste référent ; – le patient peut être amené à accepter une évaluation psychiatrique ou psychologique ; Un non respect des règles précédentes peut conduire à adresser le patient à un centre d'addictologie et à arrêter les opiacés à visée thérapeutique antalgique.
La morphine est le traitement de première intention sauf contre-indication et indication particulière à une autre substance : – le traitement doit être prescrit sous une forme à libération prolongée ; – les formes à durée d'action limitée et parentérales doivent être évitées si possible.

Traitements pharmacologiques [71]

La place des médicaments est incontournable mais mal connue et ces derniers sont rarement complètement efficaces. La pauvreté en études cliniques à haut niveau de preuve, les résultats thérapeutiques médicamenteux parfois insuffisants, les fréquents effets secondaires, le caractère très invalidant de cette pathologie et le recours fréquent à des prescriptions hors AMM rendent nécessaire une prise en charge transdisciplinaire dans le cadre d'une stratégie prédéfinie.

Antalgiques

Ils regroupent le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le tramadol et les morphiniques. L'utilisation des morphiniques au long cours dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses reste débattue mais semble admise sous réserve d'une surveillance stricte. La European Association of Urology (EAU) propose un schéma d'utilisation des morphiniques dans le cadre des DPPC (Tableau 8) [6].

Antidépresseurs tricycliques

L'action pharmacologique antalgique des antidépresseurs tricycliques est encore mal comprise. Néanmoins ceux-ci agiraient au niveau des voies inhibitrices descendantes.

Antiépileptiques

Les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) sont considérés comme des analgésiques dans le cadre des douleurs neuropathiques. Leur action pharmacologique est encore mal comprise.

Tableau 9.
Différents types de neuromodulation du système nerveux somatique.

Type de neuromodulation	Principe
Stimulation nerveuse électrique transcutanée	Stimulation des fibres nerveuses périphériques à l'aide d'électrodes collées sur la peau et reliées à un boîtier externe. Stimulation à domicile
Stimulation nerveuse percutanée	Stimulation directe du nerf après ponction percutanée avec une aiguille reliée à un boîtier externe. Stimulation réalisée au cabinet médical
Neuromodulation radiculaire sacrée	Mise en place d'une électrode par voie percutanée, sous contrôle radioscopique, sur une racine nerveuse sacrée, le plus souvent S3 Stimulation par un boîtier externe puis définitif sous-cutané si le résultat est efficace
Neuromodulation médullaire	Mise en place d'une électrode par voie chirurgicale sur la face dorsale de la moelle épinière. Stimulation par un boîtier externe puis définitif sous-cutané si le résultat est efficace

Neuromodulation [87]

Dans le traitement des DPPC, plusieurs niveaux de neuromodulation du système nerveux somatiques ont été proposés (Tableau 9) : la stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS), la stimulation serveuse percutanée (PNS), la neuromodulation radiculaire sacrée et la neuromodulation médullaire, seule validée dans la prise en charge de la douleur au sens général [88]. Le principe de fonctionnement reste encore mal connu mais globalement le taux d'amélioration serait en moyenne de 60 à 70 %, avec une diminution de l'efficacité dans le temps. Les problèmes pour comparer les études sont le manque d'homogénéité des populations et une grande variation des critères d'évaluation. Souvent utilisée en dernier recours, la neuromodulation doit bénéficier d'études à haut niveau de preuve (Tableau 3) afin d'évaluer son efficacité et de préciser sa place dans la prise en charge des DPPC.

Traitements parallèles [89]

Les stratégies adaptatives ont un rôle favorable sur une meilleure autogestion des douleurs par les patients. Sur le plan alimentaire, un apport calorique équilibré, des modifications des habitudes, l'apport de certains compléments, notamment extraits de plantes (phytothérapie), pourraient représenter un traitement d'appoint des DPPC avec un certain bénéfice. Ils nécessitent toutefois les mêmes critères scientifiques d'évaluation et de validation que ceux mis en œuvre pour les traitements conventionnels (Tableau 3).

Acupuncture [89]

L'acupuncture est une des branches de la médecine traditionnelle chinoise, basée sur l'implantation et la manipulation de fines aiguilles en divers points du corps. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Dans les DPPC, l'acupuncture aurait une efficacité, toutefois limitée dans le temps, selon des résultats préliminaires portant sur de petits nombres de patients demandant confirmation par des études à haut niveau de preuve.

Psychothérapies [90]

Certains facteurs de risque de DPPC, addictifs ou psychologiques, et les implications d'une douleur chronique (détaillés précédemment) justifient le recours à diverses techniques de psychothérapies dans le cadre d'une prise en charge globale et transdisciplinaire des DPPC.

■ Conclusion

Les DPPC sont souvent complexes et justifient une approche globale et transdisciplinaire. En l'absence d'étiologie organique ou iatrogène évidente, une DPPC pourrait témoigner d'un dysfonctionnement de la transmission nociceptive et de la régulation des messages douloureux pelvipérinéaux, débordant ainsi largement d'une systématisation organique ou neurologique. Le plus souvent, l'organe exprime, transmet la douleur plus qu'il ne la crée.

“ *Points essentiels*

Les douleurs pelvipérinéales chroniques ne sont pas seulement des symptômes évoluant depuis plus de six mois, mais des syndromes à part entière, associant d'autres symptômes, notamment urinaires ou sexuels, et des phénomènes psychologiques, organiques et psychosomatiques.
Les douleurs pelvipérinéales chroniques, sources de handicaps et d'altérations de la qualité de vie, altèrent la personnalité du patient et influent sur son comportement, sa vie sexuelle, familiale, sociale et professionnelle.
L'interrogatoire est le temps essentiel de l'évaluation d'une douleur pelvipérinéale chronique.
Face à une douleur pelvipérinéale chronique, les explorations complémentaires contribuent au diagnostic différentiel et éliminent des pathologies d'organe ou tissulaires.
Le syndrome douloureux pelvien chronique, autrefois dénommé prostatite chronique non bactérienne, est une douleur pelvienne génito-urinaire, sans bactéries, évoluant depuis au moins trois mois, parfois associée à des troubles mictionnels et sexuels.
L'éjaculation douloureuse est fréquente lors de syndrome douloureux pelvien chronique.
Le syndrome douloureux vésical, incluant l'ancienne cystite interstitielle, est une douleur pelvienne évoluant depuis plus de six mois, perçue comme étant en relation avec la vessie et associée à au moins un autre symptôme urinaire tel qu'une urgence mictionnelle persistante ou une pollakiurie.
Certaines douleurs épididymotesticulaires chroniques sont des douleurs projetées d'origine rénale, urétérale ou vertébrale.
La névralgie pudendale est une douleur périnéale située dans le territoire du nerf pudendal, prédominant en position assise, ne réveillant habituellement pas la nuit, sans déficit sensitif objectif et disparaissant avec un bloc anesthésique du nerf pudendal.
En l'absence d'étiologie organique ou iatrogène évidente, une douleur pelvipérinéale chronique pourrait correspondre à une forme d'hypersensibilisation urogénitale, volontiers secondaire à des antécédents nociceptifs locaux répétés (infectieux ou traumatiques par exemple) et témoigner d'un dysfonctionnement de la transmission nociceptive et de la régulation des messages douloureux pelvipérinéaux.

Des travaux de recherche fondamentale ou clinique à haut niveau de preuve scientifique (Tableau 3) sont indispensables pour progresser dans la compréhension, l'évaluation et la prise en charge des DPPC.

■ Références

[1] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Douleurs pelvipérinéales chroniques en urologie : mieux comprendre pour mieux traiter. *Prog Urol* 2010;**20**:833–5.
[2] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Définitions, classifications et lexique des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:853–64.
[3] Labat JJ, Robert R, Delavierre D, Sibert L, Rigaud J. Anatomophysiologie des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:843–52.
[4] Anon. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain [Suppl]* 1986;**3**:221–6.
[5] Labat JJ, Robert R. Algies pelvi-périnéales chroniques : une approche globale. Rapport du 28e congrès de la SIFUD-PP. Nantes, juin 2005.
[6] Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2010;**57**:35–48.
[7] World Health Organization. A new understanding chronic pain. In: Kaplun A, editor. *Health promotion and chronic illness. Discovering a new quality of health*. Copenhagen: WHO Regional Publications; 1992. p. 141–226.
[8] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;**114**:29–36.
[9] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Interrogatoire et examen clinique d'un patient ayant des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:897–904.
[10] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Évaluation des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:865–71.
[11] Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;**2**:1127–31.
[12] Attal N, Bouhassira D. Evaluation clinique des douleurs chroniques. Les principaux outils. *Rev Rhum* 2009;**76**:507–10.
[13] Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain* 1992;**50**:59–65.
[14] Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;**23**:129–38.
[15] Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, Bullen M, Kahn BS, Waxell T, et al. Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002;**60**:573–8.
[16] O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997;**49**(Suppl. 5A):58–63.
[17] Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler Jr FJ, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999;**162**:369–75.
[18] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Approche symptomatique des douleurs « prostatiques » chroniques et du syndrome douloureux pelvien chronique. *Prog Urol* 2010;**20**:940–53.
[19] Krieger JN, Nyberg Jr L, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;**282**:236–7.
[20] Suskind AM, Berry SH, Ewing BA, Elliott MN, Suttorp MJ, Clemens JQ. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND interstitial cystitis epidemiology male study. *J Urol* 2013;**189**:141–5.
[21] WeidnerF W., Wagenlehner FM, Naber KG. Chronic bacterial prostatitis. In: Shoskes DA, editor. *Chronic prostatitis/Chonic pelvic pain syndrome*. Totowa: Humana Press; 2008. p. 31–43.
[22] Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler Jr JE, Zeitlin S, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;**176**:119–214.
[23] Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia* 2003;**35**:160–7.
[24] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Traitements spécifiques de la prostatite chronique bactérienne et du syndrome douloureux pelvien chronique. *Prog Urol* 2010;**20**:1066–71.
[25] Nickel JC. Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome: the past, present and future. In: Shoskes DA, editor. *Chronic prostatitis/Chonic pelvic pain syndrome*. Totowa: Humana Press; 2008. p. 259–64.
[26] Schneider H, Weidner W. Prostate pain syndrome. Treatment options. In: Baranowski AP, Abrams P, Fall M, editors. *Urogenital pain in clinical practice*. New York: Informa Healthcare Inc; 2008. p. 223–33.
[27] Dimitrakov JD, Kaplan SA, Kroenke K, Jackson JL, Freeman MR. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an evidence-based approach. *Urology* 2006;**67**:881–8.
[28] Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology* 2009;**73**:538–42.
[29] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Approche symptomatique des douleurs vésicales chronique. *Prog Urol* 2010;**20**:930–9.
[30] Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;**53**:60–7.
[31] Sibert L, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ. Epidémiologie et aspects économiques des douleurs pelvi-périnéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:872–85.
[32] Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M, et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol* 2004;**45**:662–9.
[33] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Traitements spécifiques du syndrome douloureux vésical. *Prog Urol* 2010;**20**:1044–53.
[34] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. L'hydrodistension vésicale dans la prise en charge thérapeutique du syndrome douloureux vésical. *Prog Urol* 2010;**20**:1054–9.
[35] Glemain P, Riviere C, Lenormand L, Karam G, Bouchot O, Buzelin JM. Prolonged hydrodistention of the bladder for symptomatic treatment of interstitial cystitis: efficacy at 6 months and 1 year. *Eur Urol* 2002;**41**:79–84.
[36] Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, et al. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;**167**:1922–9.
[37] Game X, Bart S, Castel-Lacanal E, De Seze M, Karsenty G, Labat JJ, et al. Les traitements de recours dans la cystite interstitielle. *Prog Urol* 2009;**19**:357–63.
[38] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Approche symptomatique des douleurs urétrales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:954–7.
[39] Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology* 2003;**62**:976–82.
[40] Sibert L, Safsaf A, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ. Approche symptomatique des douleurs épididymotesticulaires chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:962–6.
[41] Masarani M, Cox R. The aetiology, pathophysiology and management of chronic orchialgia. *BJU Int* 2003;**91**:435–7.
[42] Granitsiotis P, Kirk D. Chronic testicular pain: an overview. *Eur Urol* 2004;**45**:430–6.
[43] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Principes généraux de la prise en charge diagnostique des douleurs pelvipérinéales chroniques postopératoires. *Prog Urol* 2010;**20**:1139–44.
[44] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Approche symptomatique des douleurs pelvipérinéales chroniques projetées et syndrome de Maigne. *Prog Urol* 2010;**20**:990–4.
[45] Van Haarst EP, van Andel G, Rijcken TH, Schlatmann TJ, Taconis WK. Value of diagnostic ultrasound in patients with chronic scrotal pain and normal findings on clinical examination. *Urology* 1999;**54**:1068–77.

[46] Sibert L, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ. Traitements spécifiques des douleurs épididymotesticulaires chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:1060–5.
[47] Strom KH, Levine LA. Microsurgical denervation of the spermatic cord for chronicorchialgia: long-term results from a single center. *J Urol* 2008;**180**:949–53.
[48] Davis BE, Noble MJ, Weigel JW, Foret JD, Mebust WK. Analysis and management of chronic testicular pain. *J Urol* 1990;**143**:936–9.
[49] Morley C, Rogers A, Zaslau S. Post-vasectomy pain syndrome: clinical features and treatment options. *Can J Urol* 2012;**19**:6160–4.
[50] Hori S, Sengupta A, Shukla CJ, Ingall E, McLoughlin J. Long-term outcome of epididymectomy for the management of chronic epididymal pain. *J Urol* 2009;**182**:1407–12.
[51] Horovitz D, Tjong V, Domes T, Lo K, Grober ED, Jarvi K. Vasectomy reversal provides long-term pain relief for men with the post-vasectomy pain syndrome. *J Urol* 2012;**187**:613–7.
[52] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Approche symptomatique des douleurs péniennes chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:958–61.
[53] Sedy J, Nanka O, Spackova J, Jarolím L. Clinical implications of a close vicinity of nervus dorsalis penis/clitoridis and os pubis. *J Sex Med* 2008;**5**:1572–81.
[54] Hruby S, Dellon L, Ebmer J, Höltl W, Aszmann OC. Sensory recovery after decompression of the distal pudendal nerve: anatomical review and quantitative neurosensory data of a prospective clinical study. *Microsurgery* 2009;**29**:270–4.
[55] Sibert L, Safsaf A, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ. Approche symptomatique des douleurs sexuelles chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:967–72.
[56] Barnas JL, Pierpaoli S, Ladd P, Valenzuela R, Aviv N, Parker M, et al. The prevalence and nature of orgasmic dysfunction after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004;**94**:603–5.
[57] Barnas J, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. The utility of tamsulosin in the management of orgasm-associated pain: a pilot analysis. *Eur Urol* 2005;**47**:361–5.
[58] Delaunay B, Delannes M, Salloum A, Delavierre D, Wagner F, Jonca F, et al. Orgasme après curiethérapie de prostate par implants permanents d'iode 125 pour cancer localisé de la prostate. *Prog Urol* 2011;**21**:932–7.
[59] Ilie CP, Mischianu DL, Pemberton RJ. Painful ejaculation. *BJU Int* 2007;**99**:1335–9.
[60] Nickel JC, Elhilali M, Emberton M, Vallancien G, Alf-One Study Group. The beneficial effect of alfuzosin 10 mg once daily in "real-life" practice on lower urinary tract symptoms (LUTS), quality of life and sexual dysfunction in men with LUTS and painful ejaculation. *BJU Int* 2006;**97**:1242–6.
[61] Shoskes DA, Landis JR, Wang Y, Nickel JC, Zeitlin SI, Nadler R, et al. Impact of post-ejaculatory pain in men with category III. Chronic Prostatitis /Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *J Urol* 2004;**172**:542–7.
[62] Culty T, Ravery V, Boccon Gibod L. Les sténoses post-traumatiques de l'urètre : à propos de 105 cas. *Prog Urol* 2007;**17**:83–91.
[63] Labat JJ, Delavierre D, Sibert L, Rigaud J. Approche symptomatique des douleurs pudendales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:922–9.
[64] Labat JJ, Riant T, Delavierre D, Sibert L, Watiere A, Rigaud J. Approche globale des douleurs pelvipérinéales chroniques : du concept de douleur d'organe à celui de dysfonctionnement des systèmes de régulation de la douleur viscérale. *Prog Urol* 2010;**20**:1027–34.
[65] Labat JJ, Robert R, Delavierre D, Sibert L, Rigaud J. Approche symptomatique des douleurs neuropathiques somatiques pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:973–81.
[66] Labat JJ, Riant T, Robert R, Watier A, Rigaud J. Les douleurs périnéales chroniques. *Acta Endosc* 2009;**39**:47–61.
[67] Labat JJ, Riant T, Robert R, Amarenco G, Lefaucheur JP, Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn* 2008;**27**:306–10.
[68] Labat JJ, Delavierre D, Sibert L, Rigaud J. Explorations électrophysiologiques des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:905–10.
[69] Lefaucheur JP, Labat JJ, Amarenco G, Herbaut AG, Prat-Pradal D, Benaim J, et al. What is the place of electroneuromyographic studies in the diagnosis and management of pudendal neuralgia related to entrapment syndrome ? *Neurophysiol Clin* 2007;**37**:223–8.
[70] Puget J, Kastler B, Aubry S, Laborie L, Fergane B, Delabrousse E, et al. Infiltration scanoguidée en deux sites dans la névralgie pudendale. *J Radiol* 2009;**90**:577–82.
[71] Riant T, Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Thérapeutiques médicamenteuses dans la prise en charge thérapeutique des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:1095–102.
[72] Rigaud J, Riant T, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Les infiltrations des nerfs somatiques dans la prise en charge thérapeutique des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:1072–83.
[73] Riant T, Labat JJ, Lassaux A, Robert R, Kalfahlah M, Guérineau M. Traitement médicamenteux des névralgies pudendales. *Pelv Perineol* 2008;**3**:250–7.
[74] Robert R, Labat JJ, Bensignor M, Glémain P, Deschamps C, Raoul S, et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. *Eur Urol* 2005;**47**:403–8.
[75] Labat JJ, Guerineau M, Delavierre D, Sibert L, Rigaud J. Approche symptomatique des dysfonctions musculosquelettiques et douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:982–9.
[76] Labat JJ, Guérineau M. Hypertonie périnéale et douleur : physiopathologie et traitement. In: Labat JJ, editor. *L'hypertonie périnéale*. Paris: DaTeBe; 2004. p. 139–52.
[77] Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction. In: The trigger point manual. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1998.
[78] Niddam DM. Brain manifestation and modulation of pain from myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep* 2009;**13**:370–5.
[79] Guerineau M, Labat JJ, Sibert L, Delavierre D, Rigaud J. Traitement de la composante musculosquelettique des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:1103–10.
[80] Maigne R. Syndrome de la jonction dorso-lombaire (T11-T12-L1). In: Douleurs d'origine vertébrale. Comprendre, diagnostiquer et traiter. Paris: Elsevier Masson SAS; 2006. p. 353-60.
[81] Macrae WA, Davies HT. Chronic post surgical pain. In: Crombie IK, Linton S, Croft P, Von Korff M, LeResche L, editors. *Epidemiology of Pain*. Seattle: International Association for the Study of Pain; 1999. p. 125–42.
[82] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Prise en charge des douleurs pelvi-périneales chroniques après pose de bandelette sous-urétrale pour incontinence urinaire. *Prog Urol* 2010;**20**:1166–74.
[83] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Prise en charge thérapeutique des douleurs pelvipérinéales chroniques postopératoires d'origines nerveuses somatiques pariétales. *Prog Urol* 2010;**20**:1158–65.
[84] Riant T, Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Facteurs prédictifs et prévention des douleurs pelvipérinéales chroniques postopératoires. *Prog Urol* 2010;**20**:1145–57.
[85] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of Fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;**33**:160–72.
[86] Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;**8**:326–31.
[87] Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Les techniques de neurostimulations dans la prise en charge thérapeutique des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:1116–23.
[88] Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;**46**:489–91.
[89] Sibert L, Rigaud J, Delavierre D, Labat JJ. Education et thérapies parallèles dans la prise en charge thérapeutique des douleurs pelvipérinéales chroniques. *Prog Urol* 2010;**20**:1089–94.
[90] Picard-Destelan M, Rigaud J, Riant T, Labat JJ. Psychothérapie dans la prise en charge thérapeutique des douleurs pelvipérinéales chroniques : quel abord ? *Prog Urol* 2010;**20**:1111–5.

Pour en savoir plus

Algies pelvipérinéales chroniques : une approche globale. Labat JJ, Robert R, avec la collaboration de Guérineau M, Riant T. Rapport du 28e congrès de la Société interdisciplinaire francophone d'urodynamique et de pelvipérinéologie (SIFUD-PP), 2005 : www.cofemer.fr/userfiles/Algies-perineales-01.pdf.
Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Consensus formalisé. Recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), 2008 : www.has-sante.fr.

Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Douleurs pelvipérinéales chroniques en urologie : mieux comprendre pour mieux traiter. Prog Urol 2010;**20**:833–1174 : www.urofrance.org/publications-livres/publications-scientifiques/progres-en-urologie.html.

Engeler D, Baranowski AP, Elneil S, Hughes J, Messelink EJ, Oliveira P, et al.; European Association of Urology (EAU), 2012. Guidelines on Chronic Pelvic Pain : www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/.

D. Delavierre (ddelavierre@orange.fr).
Service d'urologie-andrologie, CHR La Source, BP 86709, 45067 Orléans cedex 2, France.

J. Rigaud.
Centre fédératif de pelvipérinéologie, Clinique urologique, CHU de Nantes, Nantes, France.

L. Sibert.
EA4308, Service d'urologie, CHU de Rouen, Université de Rouen, Rouen, France.

J.-J. Labat.
Centre fédératif de pelvipérinéologie, Clinique urologique, CHU de Nantes, Nantes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Douleurs pelvipérinéales chroniques de l'homme. EMC - Urologie 2013;6(3):1-15 [Article 18-520-A-15].



Calculs prostatiques

X. Hurtes, M. Daudon, P. Meria

Les calculs prostatiques sont le plus souvent diagnostiqués fortuitement chez les patients de plus de 50 ans. Ils sont rares avant 40 ans, mais leur incidence augmente avec l'âge. Les calculs développés au sein du parenchyme prostatique sont à distinguer des calculs du haut appareil qui ont migré dans l'urètre prostatique. Qu'ils soient formés à partir des sécrétions prostatiques (calculs « endogènes ») ou des composants de l'urine (calculs « exogènes »), les calculs prostatiques sont majoritairement composés de phosphates de calcium, contiennent toujours des protéines et peuvent présenter une variété importante de phases cristallines. Les calculs prostatiques sont en règle générale asymptomatiques. Ils sont découverts fortuitement lors du bilan de maladies associées, dont les plus fréquentes sont l'hypertrophie bénigne de prostate et les prostatites chroniques. Il ne semble pas exister de relation entre les calculs prostatiques et l'adénocarcinome de la prostate. La découverte de calculs prostatiques n'a en soit pas de valeur diagnostique spécifique. Le diagnostic de calculs prostatiques est radiologique, durant un examen échographique ou tomodensitométrique. L'examen clinique peut retrouver un nodule dur au toucher rectal chez les patients porteurs de volumineux calculs, posant alors le problème du diagnostic différentiel avec un cancer de prostate. Le plus souvent asymptomatiques, les calculs prostatiques ne nécessitent aucun traitement. Quand ils sont présents, les symptômes sont principalement liés aux maladies associées, nécessitant alors une prise en charge classique de ces maladies. Rarement, les calculs prostatiques sont directement responsables de symptômes et il peut alors exister une indication à un traitement chirurgical spécifique.

Mots-clés : Calculs prostatiques ; Calculs urinaires ; Phosphates de calcium ; Hypertrophie bénigne de la prostate ; Prostatite chronique

Plan

Introduction

Les calculs prostatiques sont connus depuis plusieurs siècles, les premières descriptions étant attribuées à Donatus en 1586 puis Pohl en 1737 [1]. Les calculs prostatiques, développés au sein même du parenchyme prostatique, sont à distinguer des calculs rénaux ou vésicaux qui, après avoir migré, peuvent se retrouver dans l'urètre prostatique. Les calculs prostatiques sont fréquents, le plus souvent asymptomatiques et de découverte fortuite. Leur physiopathologie n'est pas totalement élucidée. Ils sont le plus souvent associés à la présence de maladies comme l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP), le cancer, l'infection et plus généralement l'inflammation.

Épidémiologie

L'incidence réelle des calculs prostatiques est difficile à définir du fait de leur caractère asymptomatique. Leur fréquence augmente avec l'âge des patients [2]. Les calculs prostatiques sont

Volume 6 > n° 1 > janvier 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)56054-1

couramment rencontrés chez les hommes de plus de 50 ans, de façon beaucoup moins fréquente avant 40 ans et ils sont très rares chez l'enfant. Les calculs prostatiques sont fréquemment associés à l'HBP et les prostatites chroniques. Plus de 50 % des patients porteurs de calculs prostatiques ont une HBP [3]. Dans une étude récente ayant inclus des patients âgés de 40 à 60 ans et présentant des troubles urinaires du bas appareil (TUBA), Kim [4] a noté des calculs chez 799 patients sur 1575, soit une prévalence de 51 % des calculs prostatiques. Shoskes [5] a, lui, noté une fréquence de 47 % de calculs prostatiques chez les patients atteints de syndrome douloureux pelvien chronique. Ces résultats sont concordants avec ceux précédemment décrits par Ludwig et al. [6] correspondant à une prévalence de 44 % (patients avec un syndrome douloureux pelvien chronique ou une prostatite chronique).

Physiopathologie

Formation

On peut classer les calculs prostatiques en fonction de leur origine en deux groupes [7] : les calculs dits endogènes, formés au sein des acini à partir des sécrétions prostatiques et les calculs dits exogènes, formés, eux, dans les canaux prostatiques à partir des composants cristallins de l'urine [7, 8].

Les calculs prostatiques endogènes se forment soit par la précipitation directe des éléments anorganiques contenus dans les sécrétions prostatiques, soit par calcification des corps amylacés. Les corps amylacés sont constitués d'une structure protéique lamellaire contenant notamment de la lactoferrine, de la calprotectine et de la myéloperoxydase. Il a été démontré en analyse immunohistochimique [9] que ces protéines proviennent principalement des polynucléaires neutrophiles infiltrant la prostate, ainsi que de l'épithélium prostatique inflammatoire.

Les calculs prostatiques exogènes sont formés à partir de la précipitation de constituants de l'urine. Les obstacles des voies urinaires basses provoquant une dilatation canalaire et un reflux urétroprostatique à l'origine d'une stase urinaire favorisent ce mécanisme. De plus, l'obstruction induit aussi la stase des sécrétions prostatiques, mécanismes conduisant à la calcification des corps amylacés et à la précipitation directe des sécrétions prostatiques [10].

Ces résultats soutiennent le rôle central de l'inflammation et de l'HBP dans la lithogenèse prostatique.

Composition

On sait, depuis les travaux cristallographiques de Ramirez [7] sur 70 calculs, que la composante majoritaire parmi les calculs prostatiques est représentée par les phosphates calciques.

À l'image de ce qui se fait pour les calculs du haut appareil urinaire, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (SPIR-TF) a permis d'affiner l'analyse des calculs prostatiques. Parmi 31 calculs analysés, Lin [8] confirme la présence majoritaire des phosphates de calcium (84 %) dont 32 % de calculs phosphocalciques purs. Dans la série de Dessombz [11], les phosphates de calcium sont les composants principaux dans 90,7 % des calculs analysés. Mais cette étude révèle une complexité jusque-là insoupçonnée dans les phases cristallines qui composent les calculs prostatiques. Ainsi 96,9 % des calculs étudiés présentent au moins deux phases distinctes. Les composants principaux des calculs prostatiques sont la carbapatite (96,9 %), la whewellite (71,9 %), la weddelitte (53,1 %) la whitlockite (50 %) et le phosphate amorphe de calcium carbonaté (43,8 %) qui n'avait jamais été décrit dans ce type de calcul. De même, l'analyse SPIR-TF à découvert, dans ces calculs provenant de résections transurétrales de prostate réalisées chez des patients ayant une HBP ou un cancer de prostate, du phosphate octocalcique pentahydraté, de la brushite et du citrate de calcium tétrahydraté (Fig. 1). Tous les calculs étudiés contiennent des protéines et 78 % des calculs contiennent plus de 5 % de protéines, ce qui est un pourcentage élevé par rapport aux autres calculs urinaires qui en contiennent généralement moins de 4 %.

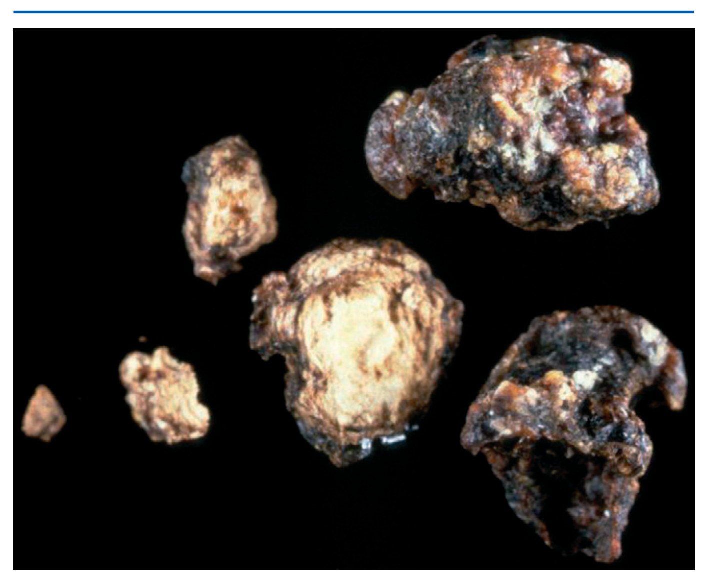


Figure 1. Calcul prostatique composé de citrate de calcium (60 %) et de protéines (40 %).



Figure 2. Calcul prostatique assez typique, morphologiquement proche du type IVa2 rencontré dans le haut appareil urinaire, notamment en cas d'acidose tubulaire distale.

L'analyse morphologique des calculs prostatiques a mis en évidence majoritairement (65,6 %) une morphologie s'apparentant au type IVa2 de la classification des calculs urinaires [11] (Fig. 2).

Anatomopathologie

Les calculs prostatiques ont généralement un diamètre compris entre 0,5 et 5 mm, bien que certains calculs très volumineux aient été décrits [11, 12]. Le nombre et la taille des calculs augmentent avec l'âge [12]. Ils ont une couleur jaune ou brune, les calculs endogènes ont un aspect ovalaire ou rond, lisse, alors que les calculs exogènes ont un aspect plus irrégulier [7]. Les calculs prostatiques sont majoritairement situés dans les zones postérieures et postérolatérales de la prostate, sur le trajet des gros canaux prostatiques [12, 13], à la jonction entre les zones transitionnelles et périphériques.

Maladies associées

Hypertrophie bénigne de prostate

Il existe une association statistique forte entre calculs prostatiques et HBP. Plus de 50 % des patients porteurs de calculs prostatiques ont une HBP [3]. Cela s'explique par le fait que l'HBP provoque une obstruction et des TUBA à l'origine de la stase des sécrétions prostatiques et donc de leur agrégation et de la calcification des corps amylacées. Kim [4] a montré que la présence de volumineux calculs prostatiques est statistiquement associée

à l'existence de TUBA modérés à sévères (score IPSS ≥ 8). Sur 1575 patients âgés de 40 à 60 ans, ceux qui présentaient un ou plusieurs calculs volumineux avaient un risque relatif égal à 1,784 d'avoir un IPSS supérieur ou égal à 8 par rapport aux patients qui n'avaient aucun calcul ou de petits calculs prostatiques. Park [2] a confirmé cette association statistique entre calculs prostatiques et IPSS élevés sans mettre en évidence de lien de causalité puisque dans leur étude, qui portait sur 802 patients, les calculs n'étaient pas des facteurs de risque indépendants d'élévation de l'IPSS en analyse multivariée.

Prostatite et inflammation

L'inflammation ou l'infection prostatique sont des mécanismes inducteurs de lithogenèse prostatique par l'obstruction des canaux prostatiques qu'elles causent. Les phénomènes de lithogenèse nécessitent du temps et ce sont donc les prostatites chroniques ainsi que les syndromes douloureux pelviens chroniques qui sont à l'origine de la formation des calculs et non pas les prostatites aiguës.

Chen [14] a récemment comparé une cohorte de 491 patients atteints de prostatite chronique à 500 patients contrôles qui ne présentaient pas de troubles pelviens chroniques. L'incidence des calculs prostatiques étaient significativement plus élevée dans le groupe des prostatites, avec 42,2 % de patients atteints contre 19,8 % dans le groupe contrôle. La présence de calculs au sein de la population des prostatites chroniques était associée à une durée plus grande des symptômes.

Geramoutsos [1] a montré que les patients qui présentent des symptômes de prostatite chronique ou de syndrome douloureux pelvien chronique ont 3,2 fois plus de risques d'être porteurs de volumineux calculs prostatiques que la population générale. La taille des calculs est ici importante, car, dans la même étude, il est souligné que la présence de microcalculs n'est pas corrélée aux symptômes de prostatite.

Les calculs sont une conséquence des infections prostatiques chroniques, mais ils peuvent aussi en être une cause. Ils créent en effet une stase d'urines qui peut être à l'origine d'infections. Chez les patients porteurs de calculs prostatiques, le taux de colonisation bactérienne est augmenté, notamment par des germes uropathogènes type *Escherichia coli*, entérocoques, klebsielles, et ces patients ont aussi un taux de globules blancs augmenté dans les sécrétions prostatiques [5]. Il se forme sur les calculs prostatiques un biofilm bactérien pouvant induire des prostatites chroniques et des TUBA persistants malgré un traitement antibiotique adapté [15].

En dehors des infections avérées, les calculs prostatiques peuvent être associés à la présence d'un syndrome douloureux pelvien chronique [1, 5] et à la durée d'évolution des symptômes chez les patients atteints de ce syndrome.

Les calculs prostatiques semblent aussi associés à l'inflammation des tissus qui les entourent. En effet, il a été montré une association significative entre la localisation de calculs dans la prostate et des lésions histologiques d'inflammation sur l'analyse anatomopathologique de copeaux de résection transurétrale de la prostate [16] alors qu'il n'existait, chez aucun des patients, de signes biologiques ni cliniques d'infection. Ces résultats récents, établis sur une série peu importante de patients, nécessitent d'être confirmés.

Adénocarcinome prostatique

Il n'existe pas à ce jour de lien démontré entre calculs prostatiques et cancer de la prostate. Avant l'ère du *prostate specific antigen* (PSA), on estimait l'incidence des cancers de la prostate à environ 5 % chez les patients porteurs de calculs prostatiques [3]. Les calculs prostatiques sont associés à l'inflammation, or, il a récemment été mis en évidence dans plusieurs études que les processus inflammatoires sont impliqués dans la cancérogenèse prostatique [17–19]. On pourrait donc suspecter un lien entre ces deux affections.

Pourtant Lee [20] a démontré que les calculs prostatiques ne sont pas des facteurs de risque d'avoir un PSA augmenté, ni en analyse univariée ni en analyse multivariée. De même, on sait aujourd'hui que la présence de calculs prostatiques n'est pas un facteur de risque indépendant d'adénocarcinome prostatique [21] et il a été démontré l'absence d'association entre la localisation des calculs et la localisation du cancer au sein de la prostate [22].

Il est toutefois possible que les calculs aient un impact sur la différenciation et l'agressivité des adénocarcinomes prostatiques. Ainsi pour Hwang, les tumeurs des patients porteurs de calculs ont un score de Gleason supérieur à celui des tumeurs des patients qui n'ont pas de calculs [21].

Rétrécissement urétral

Comme dans l'HBP, le rétrécissement urétral cause une obstruction sur les voies urinaires qui peut entraîner une stase urinaire ou un reflux dans les canaux prostatiques à l'origine de la formation de calculs. Les canaux prostatiques dilatés par la présence d'un calcul peuvent aboutir à la formation de réels diverticules, dans lesquels peuvent se former des calculs de stase parfois très volumineux [23].

Lithiase urinaire

Les calculs dans la prostate associés aux calculs du haut appareil ou de la vessie sont soit des calculs ayant migré et qui sont bloqués dans l'urètre prostatique, soit des calculs « exogènes ». L'hypercalciurie, à l'origine de maladie lithiasique urinaire, a été rapportée comme fréquente chez les patients porteurs de calculs prostatiques [11]. Il a même été noté chez certains patients présentant des calculs prostatiques récidivants une hypercalciurie révélant une hyperparathyroïdie [24]. En cas de calculs prostatiques récidivants sans autres facteurs de risque, il peut donc être justifié de réaliser un bilan métabolique de lithiase comme dans les calculs du haut appareil.

Tuberculose

La tuberculose urinaire est aujourd'hui une maladie rare en France, principalement rencontrée chez les migrants. Les cavernes tuberculeuses dans la prostate peuvent s'apparenter à des diverticules et favoriser la formation de calculs intraprostatiques [3].

■ Diagnostic

Clinique

Les calculs prostatiques sont majoritairement asymptomatiques, leur découverte étant le plus souvent faite lors du bilan d'une affection prostatique associée (HBP, prostatite). Il n'existe aucun signe pathognomonique de calculs prostatiques. En fait, l'intérêt clinique des calculs prostatiques est faible.

Lorsqu'il existe des symptômes, ceux-ci sont le plus souvent en rapport avec une maladie associée : TUBA consécutifs à une HBP ou une sténose urétrale, signes locaux ou généraux d'infection dans les prostatites. Les douleurs hypogastriques, périnéales ou péniennes parfois majorées à la miction ou à la défécation, plutôt que directement reliées à la présence de calculs prostatiques, s'intègrent plus dans le cadre d'un syndrome douloureux pelvien chronique (qui peut s'associer à des calculs prostatiques). Une hématurie, une hémospermie ou plus rarement une urétrorragie peuvent révéler la présence de calculs prostatiques (voire de calcification des vésicules séminales).

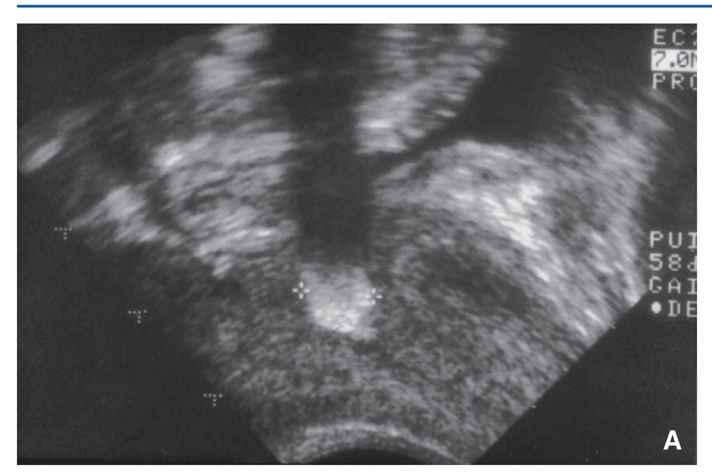
À l'examen physique, on peut ressentir un calcul volumineux sous la forme d'une induration qui peut alors poser le problème du diagnostic différentiel avec un cancer prostatique.

Examens radiologiques

Ce sont eux qui le plus souvent réalisent le diagnostic de calculs prostatiques.

Arbre urinaire sans préparation

Les calculs prostatiques apparaissent sous forme d'opacité se projetant en regard de l'aire prostatique, sous-pubienne, de taille et de répartition variable : soit en « fer à cheval » ou en « anneau », soit sous forme de petites opacités diffuses réparties sur toute la



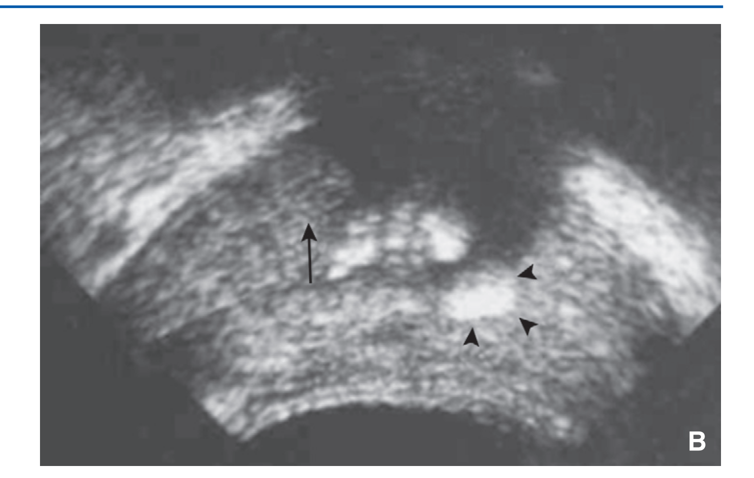


Figure 3. Aspect échographique de calculs prostatiques.
A. Coupe transversale en échographie endorectale, calcul hyperéchogène au sein du parenchyme prostatique avec cône d'ombre postérieur.
B. Coupe transversale en échographie endorectale, les calculs peuvent être uniques et volumineux (têtes de flèches) ou multiples et de petite taille groupés en amas (flèche).

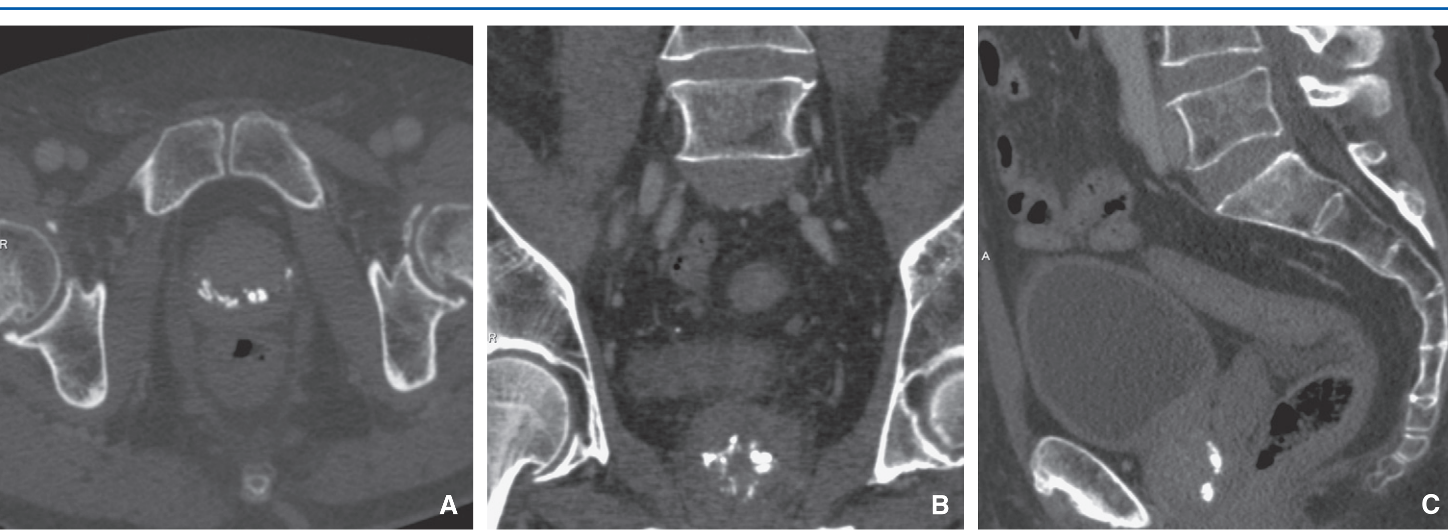


Figure 4. Images tomodensitométriques de calculs prostatiques.
A. Coupe axiale, multiples calculs prostatiques alignés en demi-cercle à la partie postérieure de la prostate, à la limite de la zone périphérique et de la zone de transition.
B. Reconstruction coronale, calculs multiples et de taille variable répartis en « fer à cheval ».
C. Reconstruction sagittale, calculs situés à la face postérieure répartis de l'apex à la base.

glande prostatique, soit, plus rarement, sous forme d'une volumineuse opacité pouvant prendre jusqu'à l'ensemble du volume prostatique [23].

La sensibilité de la radiographie standard est bien inférieure à celle de l'échographie ou du scanner.

Échographie prostatique

C'est l'examen qui est le plus souvent à l'origine de la détection des calculs prostatiques. Elle est préférentiellement réalisée par voie endorectale (ou par voie sus-pubienne), en général pour le bilan de TUBA ou lors de biopsies prostatiques.

Les calculs prostatiques apparaissent hyperéchogènes avec un cône d'ombre postérieur caractéristique des calculs (Fig. 3). Ils sont détectables à partir de 1 mm de diamètre.

La sensibilité de l'échographie dans la détection des calculs prostatiques est de loin supérieure à celle de la radiographie standard. Les clichés d'arbre urinaire sans préparation méconnaissent environ 70 % des calculs vus en échographie [25].

Tomodensitométrie

Il est très fréquent de visualiser des calcifications prostatiques sur des scanners abdominopelviens, dont beaucoup sont réalisés pour des affections autres qu'urologiques. Le bilan d'une hématurie macroscopique [26] ou le bilan d'une maladie lithiasique du haut appareil sont deux situations dans lesquelles on retrouve fréquemment des calculs prostatiques en urologie.

Les calculs ont un aspect hyperdense, leur densité (en unités Hounsfield) variant avec leur composition cristalline. Ils sont de taille variable, la limite inférieure de détection étant fixée par l'épaisseur des coupes tomodensitométriques (0,5, voire 0,2 mm en coupe fines). La détection de calculs prostatiques ne nécessite pas l'injection de produit de contraste (Fig. 4). La sensibilité du scanner est au moins aussi élevée que celle de l'échographie. Le diagnostic différentiel peut parfois se poser entre un calcul prostatique au sein d'une volumineuse prostate et un petit calcul du bas uretère (dans sa portion intramurale vésicale).

Imagerie par résonance magnétique

La visualisation de calculs prostatiques sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) se fait principalement lors du bilan étiologique d'une hémospermie persistante ou récidivante ou lors d'une imagerie réalisée dans le cadre d'un bilan d'extension de cancer de la prostate. Dans le cadre d'une hémospermie, Cho [27] a ainsi trouvé cinq cas de calculs prostatiques chez 17 patients âgés en moyenne de 44 ans. De même, l'IRM a permis à Prando [28] de mettre en évidence des calculs prostatiques comme l'étiologie

d'une hémospermie récidivante. Les calculs apparaissent hyperintenses en séquence T1 et hypo-intenses en T2. La visualisation des calculs prostatiques peut poser un problème de diagnostic différentiel avec des séquelles de biopsies prostatiques si l'IRM est réalisée trop précocement après le geste de biopsie.

Examens biologiques

Les examens sanguins n'ont pas d'intérêt dans les calculs prostatiques. Ainsi, il n'existe pas d'augmentation du PSA en cas de calculs prostatiques [27].

Chez les patients asymptomatiques, l'examen cytobactériologique des urines peut parfois montrer une hématurie microscopique, une leucocyturie, voire une bactériurie [5].

Formes cliniques particulières : calculs iatrogènes

Des calculs prostatiques peuvent se former après traitement chirurgical de l'HBP. À la suite d'une résection endoscopique, il peut y avoir des corps amylacés résiduels qui s'incrustent dans la capsule prostatique qui est laissée en place et, au contact de l'urine, les dépôts de cristaux phosphocalciques successifs peuvent constituer de réels calculs [29].

Plus récemment, il a été décrit l'apparition de calculs prostatiques chez les patients ayant eu une photovaporisation laser de leur adénome prostatique [30, 31]. Ces calculs pouvant aller jusqu'à 5 mm sont le plus souvent symptomatiques, associés à des phénomènes inflammatoires, voire infectieux prostatiques, et peuvent apparaître plusieurs mois après la chirurgie, voire plusieurs années après [30]. Il s'agit néanmoins d'une complication très rare de cette technique.

Les agents physiques peuvent aussi être à l'origine de calculs prostatiques iatrogènes, comme la radiothérapie externe [32, 33] pour adénocarcinome prostatique.

Diagnostic différentiel

Le principal doute diagnostique est l'induration clinique prostatique qui peut évoquer un cancer de la prostate localisé. Il s'agit d'une situation clinique où le diagnostic peut être rectifié par l'imagerie et le dosage de PSA (qui est augmenté en cas de cancer, mais pas en cas de calculs). Mais c'est surtout la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées qui seule permet de poser le diagnostic d'adénocarcinome prostatique.

■ Traitement

Les calculs prostatiques étant le plus souvent asymptomatiques, ils ne nécessitent aucun traitement spécifique. Lorsqu'il s'y associe une symptomatologie, on traite soit la maladie associée responsable des symptômes, soit, dans de rares cas, les calculs eux-mêmes lorsqu'il existe une complication directe de ces calculs.

Maladies associées

Le traitement de l'HBP n'est pas différent du fait de la présence de calculs. Les indications opératoires sont identiques avec ou sans calculs (HBP symptomatique malgré un traitement médical bien conduit ou HBP à l'origine de complications). Les techniques habituelles de résection endoscopique, de laser et d'adénomectomie sont toutes utilisables en présence de calculs. Ces interventions permettent souvent de retrouver et de retirer les calculs développés au contact de l'adénome ou en son sein. La découverte (fréquente) d'un calcul ne modifie pas la stratégie opératoire. Néanmoins, les calculs, de par l'inflammation et l'infection qu'ils génèrent, peuvent compliquer l'adénomectomie, notamment au niveau du plan de clivage entre l'adénome et la capsule.

Les calculs ne modifient en rien la prise en charge d'une prostatite aiguë. En revanche, dans les prostatites chroniques, les calculs peuvent entraîner la persistance d'une colonisation bactérienne et ainsi induire une résistance aux traitements antibiotiques qui justifierait, pour certains auteurs [25], de réaliser dans ces cas précis une résection endoscopique pour retirer les foyers d'infection chronique. Ce type d'intervention pour prostatite chronique calcifiante reste exceptionnel.

Calculs compliqués

Certains calculs peuvent être à l'origine de symptômes. Ainsi, on a rapporté des calculs à l'origine d'une obstruction des canaux éjaculateurs induisant une baisse de la fertilité [34]. On a aussi décrit de très volumineux calculs prostatiques qui se sont compliqués d'obstruction urinaire, pouvant aller jusqu'à la rétention des urines [23, 35, 36]. Dans ces situations rares, même en l'absence de maladie associée, un traitement chirurgical peut être justifié, le plus souvent endoscopique [35]. Pour des calculs très volumineux (huit calculs de 59 g au total), l'équipe de Shah [23] a été jusqu'à réaliser un abord par chirurgie ouverte comme pour la prostatectomie rétropubienne.

■ Conclusion

La découverte de calculs prostatiques est fréquente, le plus souvent fortuite et n'a pas de valeur diagnostique spécifique. Fréquemment associés à des maladies prostatiques courantes, les calculs prostatiques ne nécessitent que rarement une prise en charge spécifique, lorsqu'ils sont seuls à l'origine de troubles urinaires du bas appareil.

“ *Points essentiels*

- Les calculs prostatiques sont fréquents chez l'homme de plus de 50 ans, fréquemment associés à l'HBP, la prostatite chronique et le syndrome douloureux pelvien chronique.
- Les calculs prostatiques sont découverts fortuitement lors du bilan radiologique (échographie ou tomodensitométrie) de maladies urologiques, principalement prostatiques.
- Il n'existe pas d'arguments pour un lien entre calculs prostatiques et cancer de la prostate.
- Les calculs prostatiques sont majoritairement composés de phosphates de calcium, contiennent toujours des protéines et peuvent présenter une variété importante de phases cristallines.
- En dehors de rares situations dans lesquelles les calculs prostatiques sont directement responsables de complications urinaires, ils ne nécessitent pas de traitement spécifique.

■ Références

[1] Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, Thanou V, Liagka D, Siamblis D, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 2004;**45**:333–7 [discussion 337–8].

[2] Park SW, Nam JK, Lee SD, Chung MK. Are prostatic calculi independent predictive factors of lower urinary tract symptoms? *Asian J Androl* 2010;**12**:221–6.

[3] Fox M. Treatment of prostatic calculi. *Br J Urol* 1962;**34**:93–8.

[4] Kim WB, Doo SW, Yang WJ, Song YS. Influence of prostatic calculi on lower urinary tract symptoms in middle-aged men. *Urology* 2011;**78**:447–9.

[5] Shoskes DA, Lee CT, Murphy D, Kefer J, Wood HM. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2007;**70**:235–8.

[6] Ludwig M, Weidner W, Schroeder-Printzen I, Zimmermann O, Ringert RH. Transrectal prostatic sonography as a useful diagnostic means for patients with chronic prostatitis or prostatodynia. *Br J Urol* 1994;**73**:664–8.

[7] Ramirez C, Ruiz J, Gomez A. A cristallographic study of prostatic calculi. *J Urol* 1980;**124**:840–3.

[8] Lin TM, Wu HH-H, Chen JK. Analysis of prostatic calculi at Taipei Vetrans General Hospital. *J Taiwan Urol Assoc* 2003;**14**:78–82.

[9] Sfanos KS, Wilson BA, De Marzo AM, Isaacs WB. Acute inflammatory proteins constitute the organic matrix of prostatic corpora amylacea and calculi in men with prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;**106**:3443–8.

[10] Klimas R, Bennett B, Gardner Jr WA. Prostatic calculi: a review. *Prostate* 1985;**7**:91–6.

[11] Dessombz A, Méria P, Bazin D, Foy E, Rouzière S, Weil R, et al. Revisiting the chemical diversity in prostatic calculi: an SEM and FT-IR investigation. *Prog Urol* 2011;**21**:940–5.

[12] Søndergaard G, Vetner M, Christensen PO. Prostatic calculi. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1987;**95**:141–5.

[13] Benway B, Bhayani S. Lower urinary tract calculi. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. *Cambell-Walsh Urology*. Philadelphia: WB Saunders; 2012. p. 2521–30.

[14] Chen H, Yang N, Zhang J, Wang J, Zhang X, Zhang J, et al. Relationship between chronic prostatitis and prostatic calculus. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011;**17**:43–6.

[15] Nickel J. Prostatitis and related conditions, orchitis and epididymitis. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: WB Saunders; 2012. p. 327–56.

[16] Köseoğlu H, Aslan G, Sen BH, Tuna B, Yörükoğlu K. Prostatic calculi: silent stones. *Actas Urol Esp* 2010;**34**:555–9.

[17] Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology* 2012;**60**:199–215.

[18] Sutcliffe S, Platz EA. Inflammation in the etiology of prostate cancer: an epidemiologic perspective. *Urol Oncol* 2007;**25**:242–9.

[19] De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol* 2011;**60**:106–17.

[20] Lee SE, Ku JH, Park HK, Jeong CKH, Kim SH. Prostatic calculi do not influence the level of serum prostate specific antigen in men without clinically detectable prostate cancer or prostatitis. *J Urol* 2003;**170**:745–8.

[21] Hwang EC, Choi HS, Im CM, Jung SI, Kim SO, Kang TW, et al. Prostate calculi in cancer and BPH in a cohort of Korean men: presence of calculi did not correlate with cancer risk. *Asian J Androl* 2010;**12**:215–20.

[22] Muezzinoglu B, Gurbuz Y. Stromal microcalcification in prostate. *Malays J Pathol* 2001;**23**:31–3.

[23] Shah SK, Chau M-HT, Schnepper GD, Lui PD. Open prostatolithotomy for the management of giant prostatic calculi. *Urology* 2007;**70**, 1008.e9–10.

[24] Taylor S. Gross calcification within the prostate gland. *BJU Int* 1998;**81**:645–6.

[25] Meares EJ. Prostatitis and related disorders. In: Walsh P, Retik A, Stamey T, Vaughan EJ, editors. *Campell's Urology*. Philapedlphia: WB Saunders; 1998. p. 615–30.

[26] Albani JM, Ciaschini MW, Streem SB, Herts BR, Angermeier KW. The role of computerized tomographic urography in the initial evaluation of hematuria. *J Urol* 2007;**177**:644–8.

[27] Cho IR, Lee MS, Rha KH, Hong SJ, Park SS, Kim MJ. Magnetic resonance imaging in hemospermia. *J Urol* 1997;**157**:258–62.

[28] Prando A. Endorectal magnetic resonance imaging in persistent hemospermia. *Int Braz J Urol* 2008;**34**:171–7 [discussion 177–9].

[29] Magura CE, Spector M, Allen R, Turner WR. Brushite encrustation and lithiasis of the prostatic bed after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1980;**123**:294–7.

[30] Malde S, Rajagopalan A, Koslowski M, Simoes A, Choi W, Shrotri N. Potassium-titanyl-phosphate laser vaporisation of the prostate: a case series of an unusual complication. *J Endourol* 2012;**26**:682–5.

[31] Tasci AI, Tugcu V, Ozbay B, Mutlu B, Cicekler O. Stone formation in prostatic urethra after potassium-titanyl-phosphate laser ablation of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2009;**23**:1879–81.

[32] Keys HM, Reed W. Severe prostatic calcification after radiation therapy for cancer. *J Urol* 1980;**123**:135–6.

[33] Jones WA, Miller EV, Sullivan LD, Chapman WH. Severe prostatic calcification after radiation therapy for cancer. *J Urol* 1979;**121**:828–30.

[34] Philip J, Manikandan R, Lamb GH, Desmond AD. Ejaculatory-duct calculus causing secondary obstruction and infertility. *Fertil Steril* 2007;**88**, 706.e9–11.

[35] Bedir S, Kilciler M, Akay O, Erdemir F, Avci A, Ozgök Y. Endoscopic treatment of multiple prostatic calculi causing urinary retention. *Int J Urol* 2005;**12**:693–5.

[36] Kamai T, Toma T, Kano H, Ishiwata D. Urethral obstruction due to protruding prostatic calculi. *J Urol* 1999;**162**:163–4.

X. Hurtes.
Service d'urologie, hôpital Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours, France.

M. Daudon.
Laboratoire des lithiases, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

P. Meria (paul.meria@sls.aphp.fr).
Service d'urologie, hôpital St-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Hurtes X, Daudon M, Meria P. Calculs prostatiques. EMC - Urologie 2013;6(1):1-6 [Article 18-530-A-10].



Hyperplasie bénigne de la prostate

L. Bastien, R.O. Fourcade†, B. Makhoul, P. Meria, F. Desgrandchamps

L'hyperplasie bénigne de la prostate, maladie très fréquente de l'homme âgé, est une atteinte aussi bien stromale qu'épithéliale de la glande prostatique. Elle est due à un déséquilibre entre croissance et apoptose cellulaires dont les mécanismes ne sont pas totalement élucidés. Il en est de même des rapports entre symptomatologie et obstruction urodynamique, sans qu'on puisse bien discerner la part qui revient aux phénomènes statiques (augmentation de volume), dynamiques (α1 récepteurs) et aux troubles vésicaux consécutifs à l'obstruction. Cela explique la multiplicité des traitements, et la difficulté de poser les indications thérapeutiques qui s'échelonnent entre abstention-surveillance et chirurgie.

Mots clés : Hypertrophie bénigne prostatique ; Troubles urinaires du bas appareil urinaire ; TUBA ; Traitement médical ; Traitement chirurgical ; Lasers ; Traitements mini-invasifs

Plan

Introduction

Bien que l'hypertrophie prostatique bénigne (HBP) soit la maladie la plus fréquente de l'homme âgé (90 % d'atteintes histologiques chez les sujets de 80 ans), sa définition reste peu claire. Elle rassemble en effet :

- au plan histologique, une prolifération à la fois épithéliale et stromale du tissu de la zone transitionnelle de la prostate ;
- au plan clinique, des troubles urinaires du bas appareil (TUBA) qui ne lui sont ni spécifiques, ni directement reliés, dans la mesure où les maladies de cette glande génitale donnent lieu à des symptômes urinaires ;
- au plan pronostique, une bénignité uniquement histologique, sa « bénignité clinique » n'étant acquise que de manière récente, la mortalité par infection urinaire ou insuffisance rénale étant bien connue depuis Hippocrate [1, 2].

Embryologie

La prostate a une origine embryologique complexe. Issu de la partie moyenne antérieure du sinus urogénital primitif endodermique, l'urètre prostatique est plus tard rejoint par un îlot de tissu mésodermique venu de la partie inférieure des canaux de Wolff formant la partie de la prostate située entre le trigone et l'abouchement des canaux éjaculateurs [3]. La prostate, elle, se développe à partir d'excroissances pleines de l'épithélium urétral, entre la onzième et la seizième semaine, aboutissant à un système canaliculaire complexe qui rencontre les cellules mésenchymateuses formant ainsi cinq groupes, les deux premiers d'origine mésodermique allant constituer l'*inner zone* de McNeal, tandis que les trois inférieurs, en position caudale et d'origine endodermique, vont former ce qui sera la zone périphérique de la prostate [4]. Cette distinction avait été bien montrée par Gil-Vernet qui avait distingué les segments « cranial » (zone de développement des hypertrophies bénignes) et « caudal » (zone de développement du cancer de la prostate). Vers la vingt-deuxième semaine, le stroma musculaire s'est considérablement épaissi et il continue à se densifier jusqu'à la naissance. Dès ce moment, la prostate comprend des glandes épithéliales intimement mêlées à un stroma fibromusculaire [5].

La croissance prostatique et son développement sont sous dépendance androgénique, le développement du canal de Wolff n'étant possible qu'en présence de dihydrotestostérone (DHT), forme active de la testostérone, nécessitant la présence de 5α-réductase [6].

Anatomie

La prostate, petite glande génitale d'une quinzaine de grammes chez l'adulte jeune, mesure 3 cm en longueur et 4 cm en largeur pour une épaisseur de 2,5 cm [7]. Elle possède une anatomie interne (zonale) très complexe. Dès 1912, Lowsley a décrit sur la prostate fœtale cinq lobes prostatiques : deux lobes latéraux, un lobe antérieur, un lobe postérieur et un lobe médian [8]. Cette description a été régulièrement modifiée. La description admise actuellement est la description zonale décrite par McNeal [4]. Cette dernière prend en compte non seulement

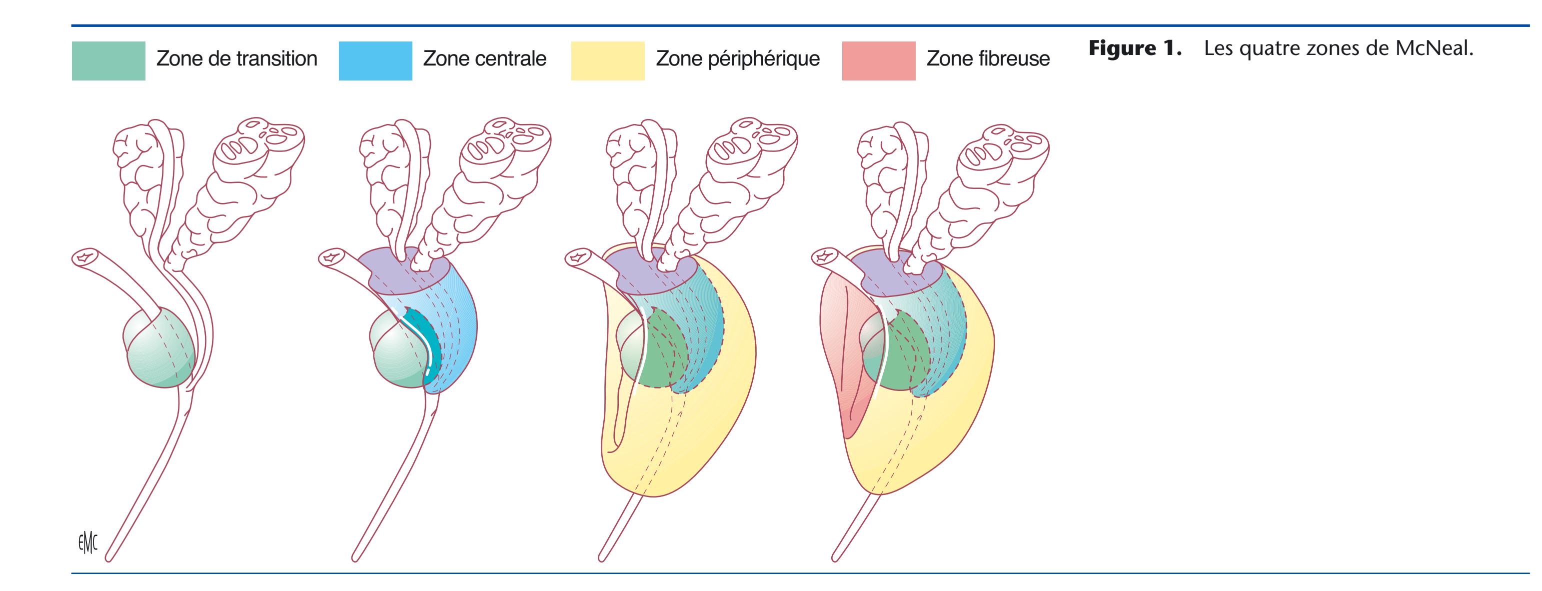


Figure 1. Les quatre zones de McNeal.

la morphologie, mais également les types histologiques cellulaires. Le repère le plus important dans cette description est le veru montanum, monticule situé à la face postérieure de l'urètre, donnant issue aux canaux éjaculateurs.

À ce niveau, l'urètre subit une angulation ouverte vers l'avant de 120°. On distingue dès lors l'urètre proximal entre veru et col vésical, et l'urètre distal sous-montanal jusqu'à la portion membraneuse. Les quatre zones de McNeal sont (Fig. 1) :

- une zone antérieure constituée de stroma fibromusculaire et dépourvue de glandes. Elle est en continuité avec le sphincter lisse de l'urètre. Elle ne subit aucun processus pathologique ;
- une zone périphérique entourant la quasi-totalité de l'urètre distal (sauf en avant) et se prolongeant vers le haut et l'arrière. Elle constitue la majeure partie du poids prostatique (70 %) et de la « coque » prostatique laissée en place après énucléation d'une hypertrophie bénigne. Elle est le lieu privilégié de l'émergence de cancers ;
- une zone centrale constituant 25 % du poids de la glande prostatique. Elle a une forme triangulaire et se situe en arrière de l'urètre proximal, dans l'angle dièdre qu'il forme avec la prostate périphérique. Elle est traversée par les canaux éjaculateurs. L'histologie de cette zone ressemble à celle des vésicules séminales suggérant son origine wolffienne et donc mésoblastique. Elle est à l'origine des 10 % des cancers de la prostate ;
- une zone de « transition » forme les 5 % de tissu prostatique restants. Elle est constituée de deux petits lobes situés autour de l'urètre juste au-dessus du veru montanum. Leur croissance se fait vers le haut et latéralement, s'insinuant sous le sphincter lisse. Ils sont le constituant unique de l'HBP. Cette croissance se fait par de nombreux lobules au début, puis ensuite par une croissance globale du tissu. Cette zone reste toujours séparée des zones centrales et périphériques par une barrière fibreuse, le « plan de clivage » anatomique qui permet l'énucléation chirurgicale de l'HBP, ou constitue un repère visuel lors de la résection endoscopique. Cette zone donne naissance à 25 % des cancers de la prostate.

L'anatomie « clinique » de la prostate est limitée à son aspect lors du toucher rectal. Un sillon médian divise la glande en deux lobes. Sa base se continue avec les vésicules séminales et sa pointe est prolongée par l'urètre membraneux.

■ Physiopathologie et étiologie

La pathogenèse de l'hyperplasie bénigne de la prostate n'est pas entièrement élucidée. Ce développement débute vers la quatrième décennie pour ne devenir macroscopique que vers la sixième ou septième décennie, c'est-à-dire chez le sujet âgé.

Il existe deux grandes théories pathogéniques de l'HBP.

Selon la théorie hormonale, une stimulation androgénique est nécessaire pour que la croissance de l'adénome se fasse, notamment par la DHT. La DHT provient de la double hydroxylation de la testostérone sous l'action d'une enzyme, la 5α-réductase. En outre, son absence élective (ou la castration prépubertaire) inhibe le développement de la prostate [6].

Dans la théorie stromale, les premiers nodules d'adénome apparaissent dans la région sus-montanale, riche en cellules mésenchymateuses. L'HBP résulte d'un déséquilibre entre prolifération cellulaire et apoptose, avec une prolifération importante tant du stroma fibreux que des cellules épithéliales glandulaires. Interviennent de plus par un mécanisme de paracrinie de nombreux facteurs de croissance avec le *keratinocyte growth factor*, le *fibroblast growth factor*, l'*epidermal growth factor* et l'*insulin-like growth factor* comme stimulants, tandis que le *transforming growth factor* β a un rôle inhibiteur.

En outre, le syndrome métabolique, associant obésité viscérale, hypertension artérielle, résistance à l'insuline et hyperlipémie, a été récemment établi comme un facteur de risque de développement de l'HBP [9].

Quoi qu'il en soit, l'HBP est une maladie progressive évoluant sur plusieurs décennies.

■ Mécanismes de l'obstruction sous-vésicale d'origine prostatique

À l'état normal, la vessie se remplit à basse pression, tandis que l'urètre reste fermé et le sphincter strié assure la continence. Pendant la miction, le détrusor se contracte, le trigone prend une forme d'entonnoir et l'urètre adopte une forme compliante. En cas d'HBP, l'anatomie et la forme de la prostate qui enveloppe l'urètre jouent un rôle dans la genèse de l'obstruction [10]. Cette augmentation de volume constitue la composante statique de l'obstruction, liée directement à la prolifération progressive des nodules hypertrophiques. Il existe toutefois une autre composante, dynamique, liée à l'augmentation du tonus des cellules musculaires du stroma sous le contrôle des récepteurs alpha-adrénergiques [11].

Passer de l'obstruction, phénomène physique, aux symptômes, phénomène clinique, n'est pas évident ; l'absence de parallélisme entre volume prostatique et symptomatologie est bien connue des urologues, et le diagramme de Hald (Fig. 2) résume bien les interactions entre hyperplasie volumétrique, obstruction et symptômes qui peuvent être associés de façon variable.

La sévérité des symptômes ne serait pas tant liée à l'obstruction par l'augmentation du volume global qu'à la taille de la seule zone de transition [4]. Il semblerait qu'en fait ce soit la densité en cellules musculaires qui serait responsable de l'obstruction, avec une relation linéaire entre la densité en cellules musculaires, et l'élasticité et la résistance passive de l'urètre [10].

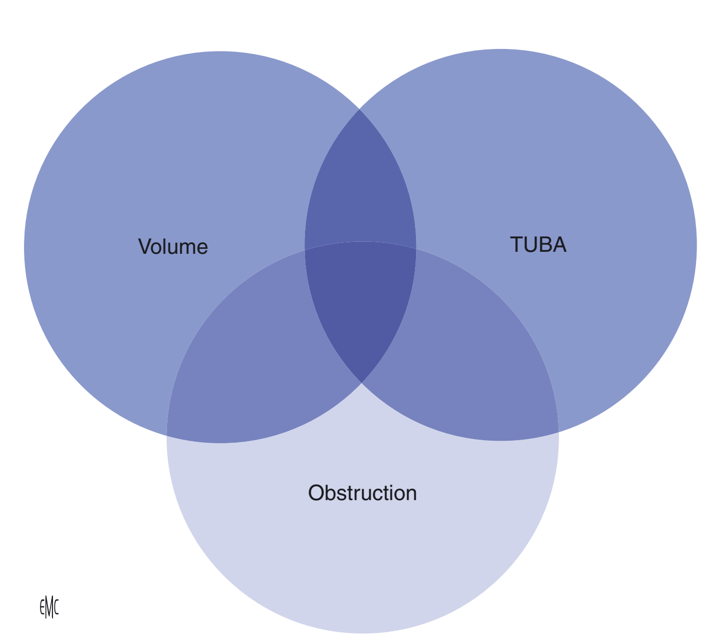


Figure 2. Diagramme de Hald. TUBA : troubles urinaires du bas appareil.

Il apparaît donc de plus en plus clairement que, outre l'augmentation de volume, une combinaison de facteurs est cause de l'obstruction. En effet, s'il est clair que la présence d'alpharécepteurs tant dans les cellules musculaires que dans la capsule prostatique provoque une constriction permanente de l'urètre (par stimulation lors de la distension capsulaire liée à l'hyperplasie), la modification de forme de l'urètre participe aussi à l'empêchement de l'écoulement urinaire.

Cette hypothèse est confirmée par les travaux de Glémain et al. [12] sur l'hydrodynamique de l'urine. Pour ces auteurs, la perte de charge due au défaut d'infundibilisation trigonale n'explique pas à elle seule la diminution du débit. Elle est en réalité augmentée des forces de frottement sur un canal allongé et rétréci, ainsi que de l'écoulement turbulent (et non plus laminaire) qui s'ensuit. Cet écoulement turbulent est lui responsable de la dilatation post-sténotique de l'urètre bulbaire, lieu où s'accumule l'urine expulsée ensuite sous forme de gouttes retardataires. De plus, la présence d'un lobe médian, repoussé en avant lors de l'infundibilisation du trigone, constitue une sorte de clapet diminuant le calibre du col vésical, voire l'obstruant totalement. Cela peut être confirmé par échographie avec la mesure de la protrusion du lobe médian dans la vessie [13].

La conséquence inéluctable de l'obstruction est un retentissement sur le détrusor, avec d'abord une disruption des liens intercellulaires du détrusor [14], puis l'hypertrophie des cellules musculaires proprement dites ainsi que du collagène intercellulaire. Après une phase de compensation, la capacité contractile va donc se détériorer progressivement, aboutissant le plus souvent à une vessie distendue, flasque, mais aussi parfois à une hypertrophie musculaire majeure donnant une petite vessie épaisse (parfois appelée vessie « myocarde »). On comprend bien que, si l'obstruction prostatique peut être levée à n'importe quel stade de la maladie, les lésions vésicales, une fois installées, sont irréversibles et responsables de la persistance des symptômes malgré la disparition complète de l'obstruction, expliquant ainsi les mauvais résultats de la chirurgie observés chez certains patients.

Épidémiologie

Malgré la grande prévalence de l'HBP et la fréquence de sa prise en charge clinique, son épidémiologie est aussi difficile à définir que l'HBP elle-même. En effet, la définition histologique de l'HBP est inapplicable et sans intérêt dans le cadre d'études

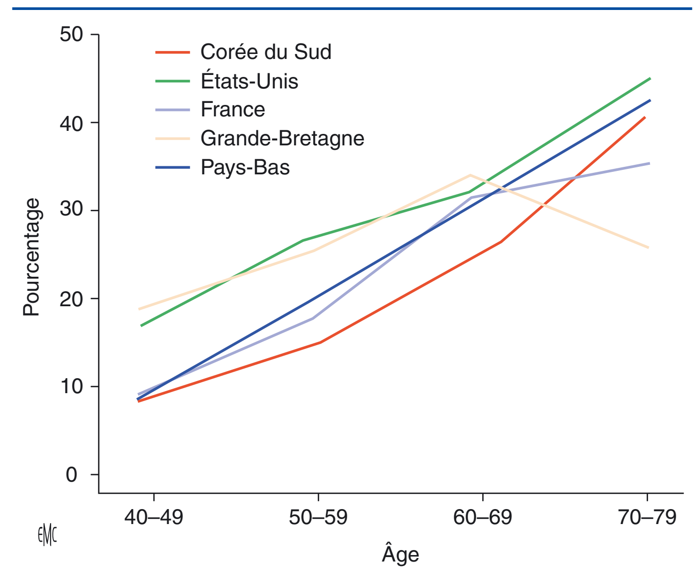


Figure 3. Prévalence des troubles urinaires du bas appareil modérés à sévères (*international prostate scoring system* ≥ 8) d'après Robertson et al. [21].

épidémiologiques. Une définition plus clinique se heurte au fait que les symptômes ne sont pas spécifiques (les scores symptomatiques d'une population masculine et féminine ayant été retrouvés identiques [15]), que l'hypertrophie glandulaire, imparfaitement appréciée par le toucher rectal, ne résume pas la maladie, de même qu'il existe diverses causes d'obstruction sous-vésicale. Les épidémiologistes en sont donc réduits à l'utilisation de scores symptomatiques, utilisant le plus souvent l'*international prostate scoring system* (IPSS) dérivé de l'American Urological Association symptom index décrit par Barry et O'Leary [16, 17] traduit en de nombreuses langues et validé. Il est gradué de 0 à 35 et il est habituel de considérer que les symptômes sont mineurs pour un score inférieur ou égal à 7, modérés de 8 à 19 et sévères s'il est supérieur ou égal à 20. Toutefois, ce score, utile pour suivre l'évolution de la maladie, n'est en réalité un outil ni de diagnostic positif ni de diagnostic différentiel.



Diverses études internationales [18-20] ont montré des prévalences variées, parfois du simple au double, en fonction des pays qui ont été le siège de ces études, notamment Allemagne, Angleterre, Corée du Sud, Espagne, France, Italie, Pays-Bas, États-Unis. Toutes, néanmoins, montrent une augmentation avec l'âge, et des extrêmes de 12 % à 25 % pour des symptômes modérés, et de 2 % à 6 % pour les symptômes sévères (Fig. 3). Pour tenter d'approcher l'épidémiologie avec une définition plus « urologique » de l'HBP, Chicharro-Molero et al. [22] ont conjugué un score IPSS supérieur à 7, un débit maximal inférieur à 15 ml/s et un volume prostatique supérieur à 30 cm^3 comme définition de l'HBP. Il retrouve alors chez les Espagnols une prévalence d'HBP clinique de 4,5 % dans la quatrième décennie et 8,7 % à partir de 70 ans.

Symptomatologie

L'interrogatoire est l'élément majeur de la démarche diagnostique et thérapeutique. Les signes cliniques doivent être recherchés, car le patient s'habitue progressivement à la symptomatologie, d'autant plus que la croyance qu'ils sont un « signe de vieillissement » est encore largement ancrée dans la population. En effet, l'HBP est une maladie progressive évoluant sur plusieurs années. En outre, la description de ces symptômes par les patients est souvent très « floue » et peu fiable. Il est donc indispensable, dès la première consultation pour troubles mictionnels, de demander l'établissement d'un « catalogue mictionnel », document où le patient note l'heure et le volume de chaque miction ainsi que tous les incidents intercurrents, fuites, besoins impérieux, etc. Il est habituel de classer ces

Tableau 1.
Symptômes liés à l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Symptômes obstructifs	Symptômes irritatifs
Sensation de miction incomplète	*Pollakiurie nocturne*
Poussée	*Pollakiurie diurne*
Jet intermittent	*Besoins impérieux*
Jet faible	Mictions impérieuses
Jet étalé ou double	
Attente	
Gouttes retardataires	
Mictions par regorgement	

Les symptômes en italique font partie du score *international prostate scoring system*.

nombreux troubles urinaires du bas appareil (TUBA) (Tableau 1) en symptômes de « stockage » (ou irritatifs) et symptômes de « vidange » (ou obstructifs).

La pollakiurie (émission trop fréquente de petites quantités d'urine) est le symptôme le plus souvent rapporté par les patients. En effet, il est celui qui entraîne dans ses deux variantes, diurne et nocturne, le maximum de gêne sociale et de détérioration de la qualité de vie :

- la pollakiurie nocturne, dès qu'elle dépasse trois mictions par nuit, constitue une gêne véritable au sommeil, tant du patient que de sa partenaire. Dans une population âgée, elle peut même entraîner une augmentation de la mortalité par un facteur 2,6 [23] ;
- la pollakiurie diurne, représentée par l'impossibilité de contenir les mictions plus de 2 heures durant le jour, rend difficile la pratique des activités sociales communes à cet âge : voyages, spectacles, parties de cartes, etc.

La pollakiurie est parfois difficile à différencier soit d'une polyurie avec inversion du rythme nycthéméral de la diurèse, soit d'une prise vespérale importante de boissons que le seul interrogatoire peine à quantifier. Le « catalogue mictionnel » trouve là son utilité majeure.

Le besoin impérieux (ou miction impérieuse) est une envie pressante que le sphincter strié ne peut inhiber (besoin) ou qui dépasse ses capacités (miction). Cette dernière situation aboutit à une gêne sociale majeure.

La diminution de la force du jet est un symptôme généralement très progressif, souvent plus marqué le matin (congestion pelvienne ou distension vésicale par accumulation d'urine nocturne), et rarement ressenti comme gênant. Cette « absence de pression » est le plus souvent considérée – à tort – par le patient comme une « conséquence de l'âge ».

La sensation de miction incomplète se manifeste par la nécessité de retourner uriner quelques minutes après avoir terminé ou par une sensation de pesanteur postmictionnelle persistante.

L'existence d'une miction en plusieurs temps est parfois due à la présence d'une lithiase vésicale ou d'un lobe médian opposant un clapet à l'écoulement de l'urine ; elle est parfois constituée de gouttes retardataires.

La nécessité de pousser pour expulser l'urine donne l'exemple le plus évident de la lutte contre l'obstruction. Toutefois, ce symptôme est plus corrélé avec des habitudes mictionnelles qu'avec le degré de l'obstruction.

Ces sept symptômes sont regroupés dans le score IPSS [17] (Fig. 3) qui demande au patient d'estimer leur fréquence durant le dernier mois, sauf pour les mictions nocturnes où il est demandé le nombre moyen de levers nocturnes (encore appelés épisodes de nycturie).

Ils ne résument pas toutefois la totalité des TUBA (Tableau 1). Les troubles de la continence sont présentés comme des fuites urinaires par le patient. Le praticien doit faire la part des contractions vésicales désinhibées entrant dans le cadre des besoins impérieux dépassant les capacités sphinctériennes et des mictions par regorgement, secondaires à une rétention chronique, avec « débordement » urinaire, débutant le plus souvent la nuit – où la vigilance est moindre – sous forme d'énurésie sans jet et d'abondance modérée.

Les troubles rétentionnels peuvent prendre deux formes : rétention aiguë brutale, où l'incapacité de vider la vessie s'accompagne d'une violente douleur sus-pubienne avec envie impérieuse, ou rétention chronique, beaucoup plus insidieuse, découverte au stade de mictions par regorgement, voire par des signes cliniques ou biologiques d'insuffisance rénale avec distension bilatérale du haut appareil.

Des infections urinaires basses ou des hématuries à répétition peuvent amener le patient à consulter. On ne retient le diagnostic d'HBP qu'après avoir éliminé toutes les autres causes à ces symptômes.



Enfin, cette symptomatologie riche impacte de manière importante la qualité de vie des patients, tant générale que sexuelle. Il est d'ailleurs de bonne pratique de considérer la dysfonction érectile comme un symptôme associé à l'HBP et d'interroger les patients consultant pour cela sur l'existence de troubles urinaires.



■ Examen physique

Le toucher rectal est l'élément fondamental du diagnostic d'HBP. Classiquement pratiqué après vidange vésicale, la réplétion vésicale gênant l'examen, il admet deux techniques (Fig. 4) :

- le patient est à plat dos en position gynécologique sur un plan dur ;
- le patient est debout penché en avant tandis que le praticien est accroupi derrière lui.

Ces deux manières permettent de mettre la pulpe de l'index en contact avec la face antérieure du rectum sans torsion du bras de l'opérateur, ce que ne permettent ni la position genu pectorale, ni la position latérale. La découverte d'une prostate ferme, lisse, régulière, ayant perdu son sillon médian, bombant dans le rectum, affirme à elle seule le diagnostic d'HBP quelle que soit la symptomatologie par ailleurs.

En revanche, l'utilisation du toucher rectal pour déterminer le volume de la prostate est particulièrement aléatoire, avec aussi bien des sur- que des sous-estimations [24].

La seule cause d'erreur du toucher rectal pour le diagnostic d'HBP est la présence d'un globe vésical. En effet, celui-ci repousse les lobes prostatiques vers le bas et, de consistance identique, il ne permet pas d'en apprécier les limites.

Le reste de l'examen physique consiste en une palpation abdominale à la recherche d'un globe vésical (tuméfaction mate, rénitente, à convexité supérieure), une palpation rénale à la recherche de gros reins dilatés et un examen neurologique sommaire.

■ Examens complémentaires

Les recommandations des diverses sociétés savantes pour la pratique des examens complémentaires sont très variables selon qu'elles sont dirigées vers les urologues ou vers les généralistes, qu'elles prennent en compte les habitudes spécifiques à chaque pays ou se veulent internationales, avec parfois des préoccupations économiques. Des études européennes comme françaises [25, 26] montrent qu'elles sont suivies de manière très incomplète, tant par les urologues que par les généralistes.



L'obtention d'un score symptomatique tel que l'IPSS est unanimement recommandée. Toutefois, peut-être en raison de sa difficulté de réalisation voire de compréhension des patients, cette recommandation est suivie par moins d'un tiers des urologues français [25] qui eux réalisent la liste des symptômes que présente le patient sans score global de gêne. Des tentatives de remplacement par d'autres instruments validés, tels que les évaluations visuelles analogiques, n'ont, à ce jour, pas abouti. En revanche, le seul autre examen clinique qu'est le catalogue mictionnel ne fait partie que des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé et des autorités de Singapour.

La recherche d'une infection urinaire et d'une insuffisance rénale, qui ne sont que des complications de l'HBP et ne font pas partie de son diagnostic, est toutefois quasi unanimement recommandée. En outre, moins de 1 % des patients présentent une insuffisance rénale liée à une HBP.

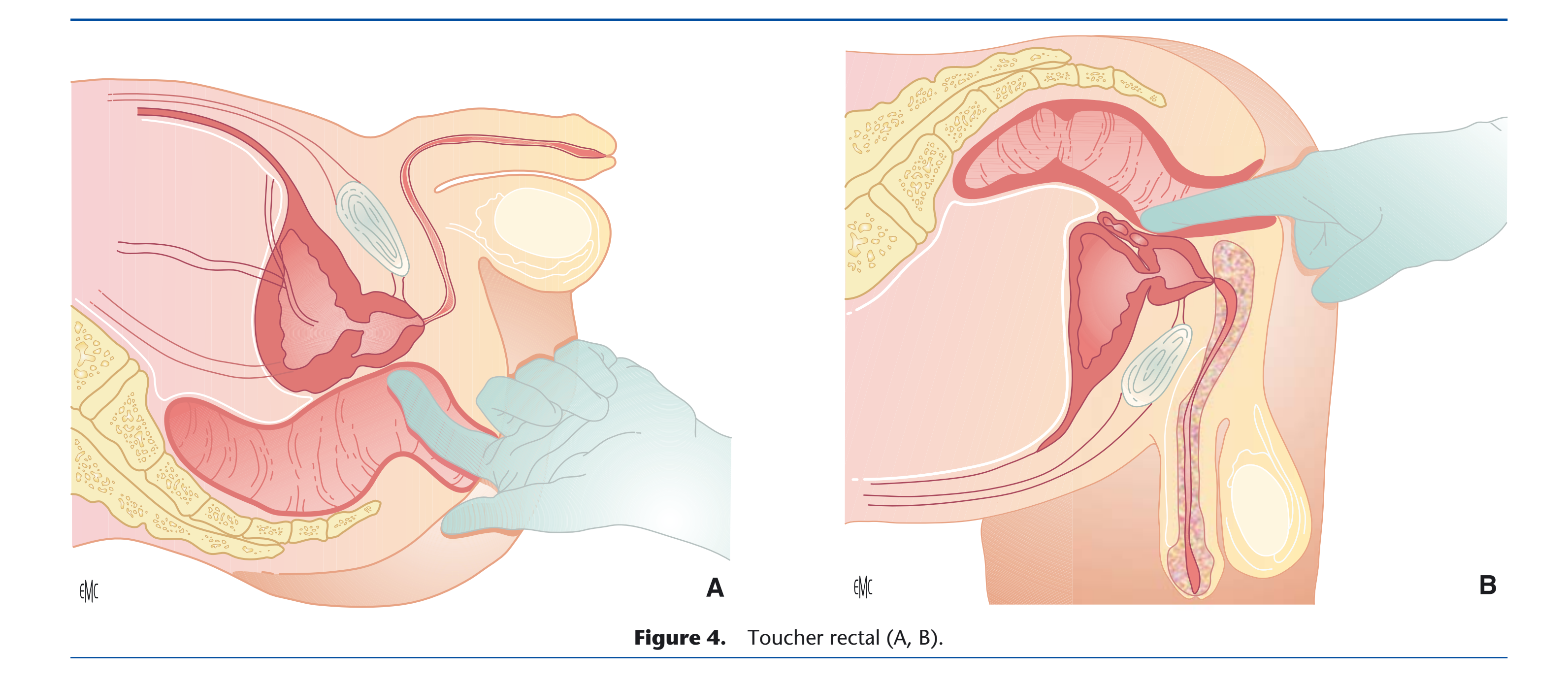


Figure 4. Toucher rectal (A, B).

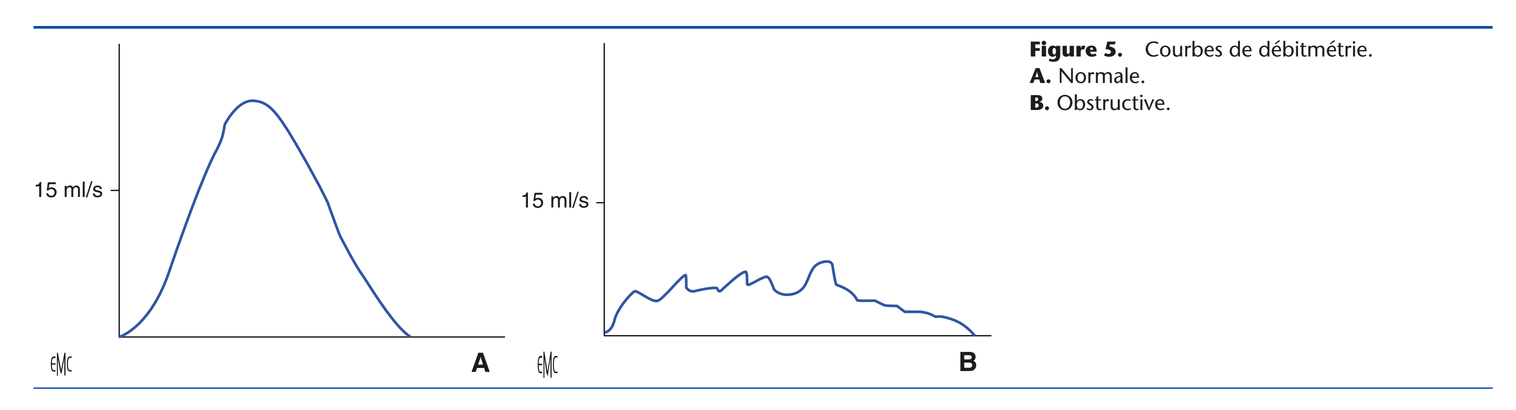


Figure 5. Courbes de débitmétrie.
A. Normale.
B. Obstructive.

Le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) a fait l'objet de nombreuses controverses. Particulièrement intéressant comme marqueur du cancer de prostate, ou comme outil de dépistage précoce de cette maladie, il n'en est clairement pas spécifique et sa concentration sanguine est augmentée chez les patients atteints d'HBP [24].

En effet, les cellules de la zone transitionnelle responsables de l'HBP sont de grandes productrices de PSA comme le montre la décroissance de 72 % du PSA au troisième mois après résection endoscopique, tandis que le volume prostatique ne diminue que de 44 %. On peut considérer que la zone transitionnelle exprime 2,7 fois plus le PSA que le reste de la prostate [27]. Il est probable que ce soit là l'explication de l'observation constante du fait que le PSA augmente avec le volume prostatique, de même qu'avec l'âge, ces deux variables étant d'ailleurs assez



fortement corrélées [24, 28, 29]. Toutefois, le dosage du PSA n'est pas un examen permettant le diagnostic d'HBP.

Les autres examens mentionnés dans le tableau appartiennent à l'urologue, et sont donc des examens de deuxième ligne.

La débitmétrie mesure le débit mictionnel, soit le volume émis par unité de temps. Elle est souvent utilisée comme critère « objectif » de l'obstruction. Exprimée sous forme d'une courbe (Fig. 5), elle permet de mesurer soit le débit mictionnel moyen, soit le débit maximal, déterminé par le sommet de la courbe. Pourvu qu'elle ne soit pas troublée par une poussée abdominale intempestive, la mesure du débit maximal est celle qui a la meilleure corrélation avec l'obstruction liée à l'HBP. Les valeurs normales sont des données statistiques et l'on considère qu'un débit maximal supérieur ou égal à 15 ml/s permet pratiquement d'éliminer une obstruction sous-vésicale. Toutefois, cette valeur n'est retrouvée que chez 44 % des 1 106 sujets de Chicharro-Molero et al. [22].

Cette mesure, très séduisante car non invasive, présente néanmoins de nombreux pièges d'interprétation. Le premier est inhérent à la notion même de débitmétrie qui sans mesure corrélative de la pression vésicale ne peut être assimilée de manière constante à une obstruction. En effet, un faible débit qui ne serait pas accompagné d'une forte pression vésicale témoignerait d'une incompétence détrusorienne [30]. Les autres sont liés à la difficulté pratique de la mesure : le volume mictionnel influe sur le débit (les mesures ne seront fiables qu'en présence d'un volume mictionnel compris entre 150 et 300 ml) et la répétition des débitmétries entraîne l'augmentation du débit maximal [31, 32].

Les autres examens urodynamiques n'ont d'intérêt que pour faire la part des discordances de symptomatologie ou dans le cadre de maladies neurologiques associées, au premier rang desquelles la maladie de Parkinson [33].

La cystomanométrie, d'indication rare, réalisée après la débitmétrie, permet de discerner une vessie acontractile ou de détecter une instabilité vésicale (responsable des troubles irritatifs) qui va le plus souvent disparaître après désobstruction chirurgicale.

L'étude de la relation « pression-débit », seul témoin réel de l'obstruction, permettrait de poser au mieux les indications thérapeutiques dans les cas difficiles [30]. Bien que de réalisation malaisée (impliquant que le sujet urine avec une sonde fine dans l'urètre ou une ponction vésicale), elle est indispensable

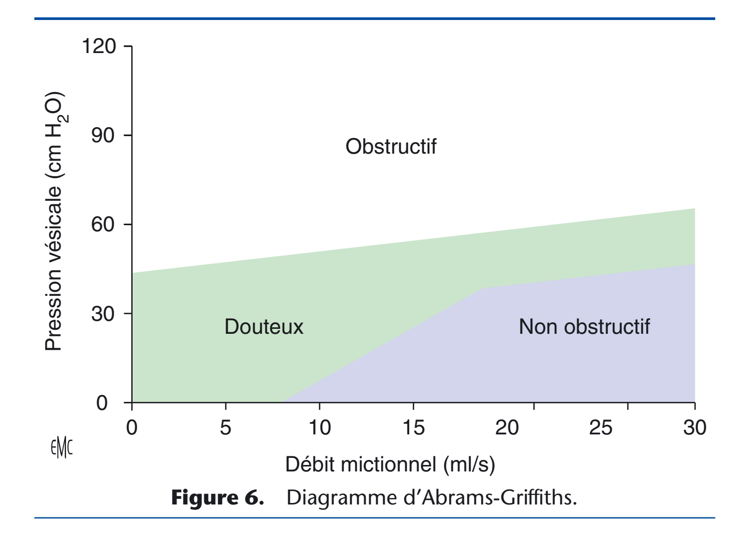


Figure 6. Diagramme d'Abrams-Griffiths.

pour l'étude fine des résultats thérapeutiques. Malheureusement, le diagramme d'Abrams-Griffiths (Fig. 6) montre une zone d'« obstruction équivoque » tellement importante que les résultats sont souvent aléatoires et décorrélés des résultats cliniques, rendant cet examen « optionnel » [34].

Les examens d'imagerie se résument aux techniques échographiques. En effet, la radiologie conventionnelle, qu'il s'agisse d'urographie ou d'urétrocystographie rétrograde et mictionnelle, n'a plus sa place dans le bilan de routine de l'HBP dans la mesure où elle n'apporte aucun renseignement supplémentaire tout en étant plus invasive que l'échographie. De plus, ni la tomodensitométrie, ni l'imagerie par résonance magnétique n'ont d'intérêt en cette matière.

Les techniques ultrasonographiques résument donc les examens d'imagerie en matière d'HBP. L'échographie sus-pubienne post-mictionnelle est l'examen de choix pour répondre à la recommandation internationale de mesure du résidu [35, 36]. Elle n'est toutefois pas exempte de pièges surestimant le résidu : prise de boissons trop abondantes entraînant une distension vésicale temporaire et miction incomplète dans un environnement « inhabituel » avec un échographiste « pressé ».

Elle est facile à coupler à la recherche d'une dilatation du haut appareil et permet en outre de détecter des lithiases rénales ou vésicales. En France, la prescription d'une « échographie urinaire » permet donc d'explorer grossièrement l'aspect et le volume prostatique, et finement le résidu postmictionnel, la présence de calcul, de diverticule et d'une dilatation urétérorénale [37]. En outre, l'exploration rénale et vésicale peut permettre la découverte fortuite d'une tumeur rénale ou vésicale, et assure un bilan de l'appareil urogénital.

Il faut toutefois noter que la mesure échographique du résidu post-mictionnel n'est pas parfaite, à la fois en raison de la variabilité du résidu dans le temps [35] et de l'irrégularité des formes géométriques que la mesure assimile à une sphère. Il en est de même pour le volume prostatique ayant un aspect en « brioche » dès qu'il existe un lobe médian [38, 39]. L'échographie par voie endorectale n'a que peu d'intérêt : elle peut permettre une mesure plus précise du volume prostatique, ce qui n'est nécessaire que dans le cadre d'études cliniques, ou pour choisir entre chirurgie ouverte et endoscopique devant une très grosse prostate. Certes, elle distingue la zone de transition de la zone périphérique [36], mais cela n'apporte en fait aucun argument susceptible de modifier l'approche clinique. De plus, la nécessité d'introduire dans l'anus une sonde de calibre respectable la fait refuser, dans le cadre d'une pathologie bénigne, par 75 % des patients français [37].

Enfin, l'endoscopie au cystoscope souple, ou fibroscopie, n'est pas systématique mais permet de confirmer le diagnostic en éliminant les diagnostics différentiels de dysurie tels qu'une sténose urétrale ou une sclérose du col vésical. En outre, elle aide à apprécier l'importance de l'obstruction (présence de lobes volumineux ou d'un lobe médian ayant un effet « clapet ») et elle recherche des signes de lutte témoignant d'une atteinte vésicale.

■ Évolution. Complications

L'évolution naturelle de l'HBP se fait vers l'augmentation de volume. Mais cette augmentation se fait de manière non linéaire, par poussées, sans qu'existe une véritable corrélation entre volume et symptômes [40, 41]. Toutefois, 25 % des patients observés vont s'améliorer, tandis que 62 % vont progresser et 13 % rester stables [41]. Cette même étude montre que cette augmentation de volume est plus fréquente chez les patients ayant déjà atteint un volume supérieur ou égal à 40 ml en début d'étude.

Au plan symptomatique, des études longitudinales de population ont montré une aggravation lente de la symptomatologie et de la débitmétrie avec des variations individuelles majeures [40, 42, 43] (Tableau 2). Plus intéressantes sont apparues les études observant spécifiquement les complications de l'HBP, telles MTOPS [44] ou CombAT [45, 46], ou s'attachant à la prévention du cancer de la prostate [47, 48] en montrant l'impact du médicament étudié sur l'évolution des symptômes urinaires et les complications de l'HBP. Les études MTOPS et CombAT s'attachent à montrer au bout de 4 ans les conséquences de divers traitements en monothérapie ou association, ou d'un placebo, sur l'évolution de l'HBP, tandis que PCPT et REDUCE quantifient le bénéfice d'un inhibiteur de la 5α-réductase par rapport au placebo. Les évolutions considérées sont l'augmentation de quatre points d'IPSS, la survenue d'une rétention aiguë d'urine, la nécessité d'une intervention chirurgicale, ainsi que la survenue d'insuffisance rénale ou d'infection urinaire, ces deux items apparaissant en nombre négligeable dans l'étude (Fig. 7). Les conclusions globales peuvent être ainsi résumées [49] :

- l'aggravation des symptômes constitue le critère évolutif le plus fréquent ;
- l'incidence de la rétention urinaire et des interventions chirurgicales est réduite chez les patients recevant un inhibiteur de la 5α-réductase ;
- les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients recevant une association d'alphabloqueur et d'inhibiteur de la 5α-réductase ;
- les patients présentant en début de traitement un volume prostatique (ou un PSA) plus élevé, des symptômes plus importants ou un volume résiduel plus élevé ont un plus grand risque de voir leur maladie évoluer.

Enfin restent à évoquer deux complications de l'obstruction sous-vésicale : la lithiase vésicale et les diverticules vésicaux. La lithiase vésicale est due à la stase et à la vidange incomplète. Souvent asymptomatique et de découverte échographique, elle se manifeste parfois par des blocages mictionnels (le calcul obstruant le col lors de la poussée), obligeant à des mictions en plusieurs temps, et par des hématuries, avec souvent des signes irritatifs importants. Considérée comme une complication, elle constitue une indication opératoire de l'HBP.

Les diverticules vésicaux, hernies muqueuses parfois volumineuses à travers les fibres détrusoriennes, peuvent séquestrer une grande partie des urines, constituant un point d'appel à des calculs ou des infections urinaires à répétition. Ce n'est que dans ces cas qu'ils méritent un traitement spécifique, les autres s'effaçant au décours du seul traitement de l'HBP.

Tableau 2.
Évolution spontanée de l'hyperplasie bénigne de la prostate dans les études de cohortes : variations annuelles.

	IPSS	Q max	Volume	Incidence RAU
Olmsted County	+ 0,18	- 2 %	+ 1,9 ml	0,3 %
PLESS	+ 0,32	- 0,04 ml/s	+ 3,8 ml	0,7 %

IPSS : *international prostate scoring system* ; Q max : débit urinaire maximal ; RAU : rétention aiguë d'urine ; PLESS : Proscar Longterm Efficacy and Sofety Study.

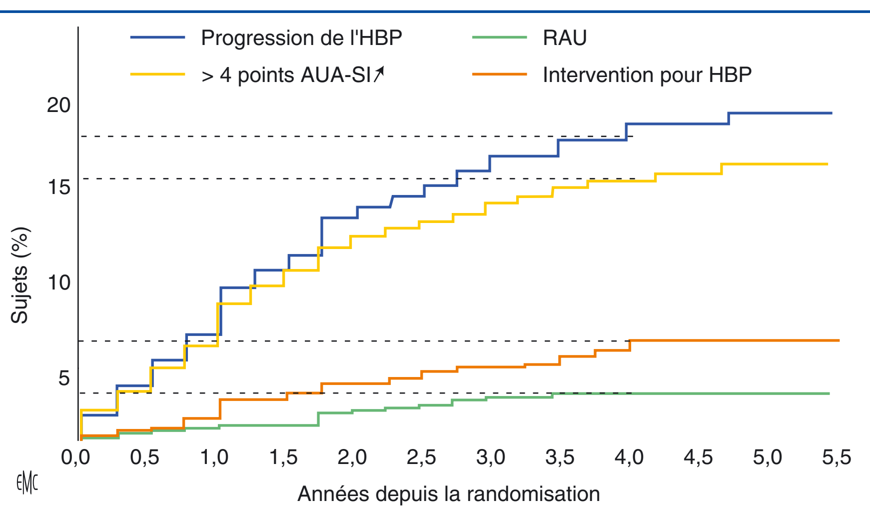


Figure 7. Progression de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) dans l'étude MTOPS (d'après McConnel et al. [44]). RAU : rétention aiguë d'urine ; AUA-SI : American Urological Association *symptom index*.

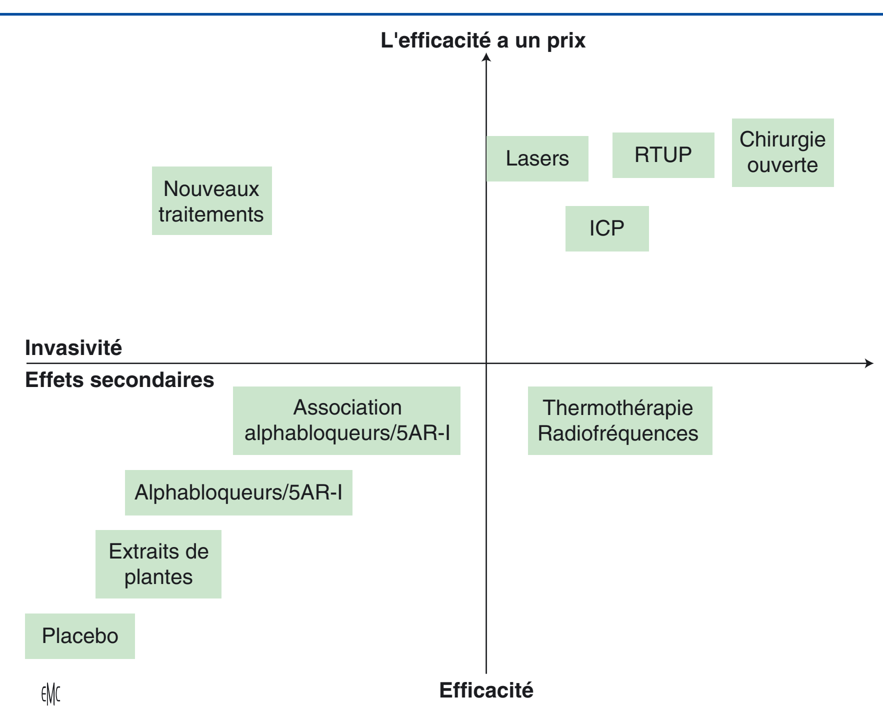


Figure 8. Efficacité/effets secondaires. ICP : incision cervicoprostatique ; RTUP : résection transurétrale de la prostate ; 5AR-I : inhibiteurs de la 5α-réductase.

Méthodes d'évaluation

L'évaluation d'un patient atteint d'HBP ne peut être que multifactorielle et l'on doit tenir compte de l'importance de la symptomatologie (au mieux exprimée par un score IPSS), de la présence de complications, de la gêne ressentie par le patient (exprimée par des questionnaires spécifiques ou de qualité de vie), ainsi que des facteurs de risque évolutifs. C'est alors qu'on peut conseiller le patient quant à un choix raisonné parmi la large palette de traitements, choix auquel, s'il est correctement informé, il peut participer en exprimant ses préférences personnelles en évaluant le rapport efficacité/invasivité des traitements proposés (Fig. 8). La recherche de ces facteurs de risque d'aggravation est capitale et permet d'orienter au mieux la stratégie thérapeutique. En effet, ces facteurs comprennent le volume prostatique, la débitmétrie, le résidu post-mictionnel ou encore l'apparition d'une rétention aiguë d'urine spontanée. La présence d'un de ces facteurs peut amener à orienter d'emblée vers un traitement chirurgical.

Traitements

Méthodes

Abstention – surveillance [50]

L'HBP anatomique étant beaucoup plus fréquente que l'HBP symptomatique, la simple surveillance apparaît comme une option raisonnable chez les patients pauci-symptomatiques. Elle paraît d'autant plus justifiée que les symptômes liés à l'HBP fluctuent avec le temps, s'aggravant parfois, mais aussi s'amendant spontanément pour de longues périodes [40]. Toutefois, cette option doit être réservée aux patients dépourvus de facteurs de risque évolutifs. On a vu aussi que l'obstruction pouvait être silencieuse au plan symptomatique tout en aboutissant à une détérioration majeure du détrusor, source ultérieure de symptômes et de gêne irréversibles. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive.

Traitements médicaux

Ils sont tributaires de considérations culturelles, ce qui explique les variations considérables observées dans les pratiques des différents pays développés. Schématiquement, les pays de culture latine et germanique ont une pratique cinquantenaire de traitements médicaux par divers extraits de plantes (plus de soixante variétés commercialisées en Allemagne), tandis que les pays anglo-saxons ont attendu l'avènement des alphabloquants dans la fin des années 1980 pour sortir du dilemme abstention/traitement chirurgical.

Ces différences historiques expliquent aussi les différences d'approche « scientifique » vis-à-vis de ces composés : la phytothérapie, plus ancienne, n'a généralement été étudiée que dans le cadre d'essais cliniques à la méthodologie incertaine et à la faible puissance statistique, bien qu'un composé ait fait récemment l'objet d'études de qualité [51, 52]. En revanche, les alphabloquants et les inhibiteurs de la 5α-réductase ont bénéficié d'études modernes de phase III, sur des périodes prolongées. Ces notions doivent être présentes à l'esprit du praticien lisant la littérature médicale à ce sujet. En France, ces trois classes thérapeutiques bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'HBP.

Phytothérapie

Elle est représentée par deux composés, *Pygeum africanum* extrait de l'écorce d'un prunier africain et *Serenoa repens* extrait des baies d'un palmier américain dont l'État de Floride est particulièrement riche.

Leur principe actif ne peut être isolé, de même que leur mode d'action reste largement inconnu, bien qu'ait été évoquée la possibilité d'activité antiandrogénique, antiestrogénique, anti-inflammatoire, voire d'inhibition des facteurs de croissance.

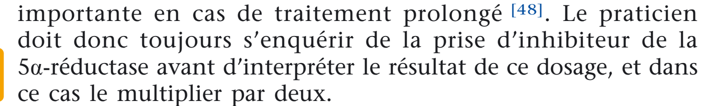
Quoiqu'il en soit, des études les ont montrés supérieurs au placebo et non différents du finastéride [53] ou de la tamsulosine [54], avec un excellent profil de toxicité, aucun effet secondaire spécifique ne pouvant leur être imputé.

Inhibiteurs de la 5α-réductase

Ils sont représentés par deux molécules, le finastéride, inhibant l'isoforme de type 2 de l'enzyme [55], tandis que le dutastéride est un inhibiteur des isoformes de type 1 et de type 2 entraînant une chute plus importante de la DHT [56]. La découverte du rôle de la 5α-réductase est due à Imperato McGinley [6], observant une population de République Dominicaine chez qui le déficit congénital en 5α-réductase entraînait un pseudo-hermaphrodisme masculin avec une atrophie de la prostate persistant au-delà de la puberté sans jamais de développement d'HBP ni de cancer prostatique à l'âge adulte.

Le finastéride à la dose de 5 mg (il est utilisé à 1 mg pour traiter l'alopécie androgénique) a entraîné dans des études contrôlées à long terme contre placebo une amélioration symptomatique significative bien que modeste d'un score proche de l'IPSS, ainsi qu'une amélioration débitmétrique moyenne de 2 ml/s, associée à une diminution du volume prostatique d'environ 30 % portant sur la composante épithéliale de l'HBP [55, 57]. L'effet maximal est progressif, obtenu seulement au terme de 6 mois mais ne se détériore pas à long terme [44, 57]. Toutefois, l'effet de ce médicament n'est appréciable que pour les patients dont le volume prostatique dépasse 30 ml [58]. Enfin, une autre étude de longue durée a montré que le finastéride ramenait le taux de rétention aiguë à 4 ans à 3 % contre 7 % dans le groupe placebo [59]. Le dutastéride est apparu plus tard sur le marché avec une meilleure efficacité biologique sur la chute de la DHT sans que cela ne se traduise par un avantage majeur sur la réduction des symptômes cliniques ou la débitmétrie [56]. Des études bien conduites ont permis de conclure qu'il agissait sur les prostates de tout volume, avec le même effet retardé, et qu'il réduisait aussi le risque évolutif de l'HBP [45], abaissant à 4 ans le risque de rétention aiguë d'urines de plus de 70 % [46, 47].

La réduction de volume prostatique obtenue par les molécules de cette classe entraîne ipso facto une réduction de la valeur du PSA qui atteint 50 % au sixième mois, et qui peut être plus



importante en cas de traitement prolongé [48]. Le praticien doit donc toujours s'enquérir de la prise d'inhibiteur de la 5α-réductase avant d'interpréter le résultat de ce dosage, et dans ce cas le multiplier par deux.

Les principaux effets secondaires de ces traitements à visée hormonale sont le retentissement sexuel, observé chez 10 % des patients en moyenne, avec diminution de la libido, dysfonctionnement érectile et réduction du volume de l'éjaculat. Il est à noter que ces effets sont d'apparition précoce, dans les 6 premiers mois, et n'apparaissent plus guère après cette période, et qu'ils sont réversibles à l'arrêt du traitement. Enfin, il existe un notable effet « nocebo », le simple fait de prévenir le patient de ces possibles effets sexuels de même que la lecture de la notice du médicament suffisant à multiplier leur incidence par trois dans une étude randomisée [60].

Il n'existe à l'heure actuelle pas d'autre traitement hormonal de l'HBP : les estrogènes, pas plus que les analogues de la *luteinizing hormone-releasing hormone* (LH-RH) qui sont modérément efficaces, n'apparaissent acceptables en raison de leurs conséquences sexuelles. Les espoirs mis dans un antagoniste de la LH-RH utilisé à des doses n'entraînant pas de chute de la testostérone se sont avérés vains, les études de phase III contre placebo ayant été négatives.

Alphabloqueurs

La découverte par Caine et al. d'une richesse particulière en alpha-adrénorécepteurs de la zone péricervicale de la vessie et du tissu prostatique a entraîné l'utilisation d'alphabloqueurs pour tenter de réduire la composante dynamique de l'obstruction due à l'HBP [11, 61].

Devant l'aspect ubiquitaire de ces récepteurs et leur présence dans le tissu cardiovasculaire, des tentatives de caractérisation des récepteurs spécifiques de la prostate ont permis de déterminer qu'il s'agissait de récepteurs α1 [62] et de déterminer de nombreux sous-types, α1A, α1B, α1C, α1D, α1L sur lesquels un consensus ne s'est pas encore fait jour [63]. Après des essais sur la phénoxybenzamine – le plus efficace mais cancérigène – et l'utilisation d'alphabloqueurs non sélectifs, utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, quatre molécules ont été commercialisées en France avec une AMM pour le traitement de l'HBP, suivies plus récemment d'une cinquième. Trois sont des dérivés de la quinazoline, l'alfuzosine, la térazosine et la doxazosine, les autres étant la tamsulosine et la silodosine [64]. Toutes ces molécules ont passé l'épreuve des études contrôlées, et entraînent une amélioration moyenne des études contrôlées et une amélioration symptomatique de 4 à 5 points d'IPSS en moyenne, les deux tiers des patients obtenant une amélioration symptomatique d'environ 30 % ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Les quatre médicaments les plus anciens (alfuzosine, doxazosine, térazosine et tamsulosine) peuvent être actuellement retrouvés sous de nombreuses formes génériques. Les effets secondaires cardiovasculaires touchent environ 7 % des patients et sont communs à tous les alphabloqueurs anciens : céphalées, tachycardie, vertiges et hypotension orthostatique essentiellement. Des effets secondaires sexuels sous formes d'anéjaculation (entraînant parfois une dysfonction érectile secondaire) sont observés chez 5 % à 10 % des patients traités par tamsulosine, voire jusqu'à plus de 20 % avec la silodosine [64].

Aucune étude d'équivalence face à face n'ayant jamais été menée entre ces molécules, il faut considérer que leur activité est proche, et qu'elles se différencient essentiellement par leur galénique et leur mode de prescription visant à diminuer leurs effets secondaires. Elles partagent un avantage majeur, qui est leur rapidité d'action symptomatique, les deux tiers de l'effet étant atteints dès les premières semaines, l'amélioration maximale étant atteinte au troisième mois.

Enfin, tous les alphabloqueurs ont un effet secondaire inattendu et gênant : ils provoquent, lors d'une intervention de la cataracte, le syndrome de l'« iris mou » (*intra-operative floppy iris syndrome*), avec risque de déchirure iridienne lors de l'intervention. Il est donc utile de s'enquérir de l'état ophtalmologique des patients avant la prescription de telles molécules, et d'indiquer à ceux qui les prennent de le signaler lors d'une

consultation ophtalmologique. Le délai pendant lequel ils doivent être arrêtés avant intervention de la cataracte n'est pas déterminé.

Traitements médicaux associés

L'association des deux classes thérapeutiques majeures, alphabloqueurs et inhibiteurs de la 5α-réductase apparaît logique, dans la mesure où la première cible la composante dynamique de l'obstruction, tandis que la seconde en cible l'aspect statique. La première étude clinique réalisée pour valider ce concept [65], asssociant térazosine et finastéride durant 1 an, s'est révélée négative, ce qui a été confirmé par d'autres études toujours de courte durée associant d'autres alphabloqueurs au finastéride. Ce n'est que 7 ans plus tard qu'a été publiée une étude associant à long terme (4 ans) doxazosine et finastéride [44] montrant une meilleure diminution et une moindre évolutivité des symptômes, ainsi qu'une réduction du risque de rétention aiguë d'urine dans le groupe recevant le traitement combiné. Cette étude a plus récemment été confortée par une autre associant tamsulosine et dutastéride. L'analyse à 2 ans montre une meilleure diminution des symptômes et une amélioration du débit dans le bras recevant le traitement associé comparé à chaque monothérapie [45]. Cet effet persiste à 4 ans, et se voit complété par une diminution majeure du risque de rétention et d'intervention chirurgicale sur l'HBP [46].

Traitements visant un symptôme spécifique

Les antimuscariniques, théoriquement contre-indiqués comme traitement de l'HBP en raison d'un risque potentiel de rétention aiguë d'urine, peuvent toutefois être prescrits chez les patients ayant une obstruction modérée stable avec des signes irritatifs au premier plan [66]. Une étude de phase III associant solifénacine et tamsulosine est en cours pour ce type de patients [67].

La vasopressine, qui est un inhibiteur de l'hormone antidiurétique, peut être prescrite pour diminuer une pollakiurie diurne ou nocturne gênante lorsque s'y associe un certain degré de polyurie. Elle est toutefois contre-indiquée à partir de 65 ans et la natrémie doit être surveillée en cas de prescription prolongée [68].

Traitements encore expérimentaux

L'association des troubles mictionnels et sexuels ainsi que des arguments expérimentaux ont pu faire imaginer que les traitements de la dysfonction érectile pourraient avoir une efficacité sur les symptômes de l'HBP. Diverses études ont, en effet, montré que le tadalafil diminuait significativement le score IPSS dans des études contrôlées durant 3 mois [69]. Il avait, en revanche, été noté que l'amélioration ne portait que sur la symptomatologie fonctionnelle sans augmentation de la débitmétrie. Cela vient d'être récemment confirmé, les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 n'apportant aucune amélioration urodynamique dans l'HBP [70].

Des études préliminaires d'injection intraprostatique de toxine botulinique de type A ont montré une certaine efficacité pour améliorer les symptômes de l'HBP, tant au plan fonctionnel qu'à celui de la débitmétrie, du résidu postmictionnel et du volume prostatique. Toutefois, ces études ont un suivi inférieur à 2 ans, utilisent des doses variées et concernent des petits nombres de patients. Une grande étude de phase III sera nécessaire avant de se prononcer [71].

Méthodes « mini-invasives »

Elles sont apparues dans les années 1990 et se caractérisent par la possibilité de traitements ambulatoires avec absence fréquente d'anesthésie (sinon d'anesthésiste). Elles utilisent l'application de diverses énergies qui aboutissent toutes à « chauffer » le tissu prostatique sans nécessiter d'en faire l'ablation. Elles peuvent être considérées en alternative au traitement médical dont elles se rapprochent en efficacité mais restent inférieures au traitement chirurgical. Elles peuvent permettre aux patients d'éviter un traitement médical au long cours. En outre, elles restent surtout indiquées chez des patients peu symptomatiques ayant une prostate de petit volume.

Hyperthermie et thermothérapie [72]

Ces procédés utilisant le plus souvent des micro-ondes ne diffèrent que par la température intraprostatique qu'ils génèrent. Entre 40 °C et 45 °C, il s'agit d'hyperthermie qui a fait la preuve de son inefficacité. Au-delà de 60 °C, il s'agit de thermothérapie : appliquée via une sonde urétrale avec un contrôle thermique endorectal, son efficacité comme ses effets secondaires sont globalement proportionnels à la température atteinte qui peut aller jusqu'à 85 °C.

Même si de nombreuses études l'ont comparée à la résection endoscopique (elle obtient parfois des résultats identiques en matière symptomatique mais reste toujours inférieure en matière de débitmétrie), elle est essentiellement en compétition avec les traitements médicaux. Enfin, nombre de malades ont besoin d'un cathétérisme postopératoire parfois prolongé dépendant de la température atteinte.

Radiofréquences [73]

Cette méthode consiste à émettre des radiofréquences au cœur de l'adénome par l'intermédiaire d'un endoscope muni d'aiguilles rétractiles. La chaleur due à la radiofréquence entraîne une nécrose tissulaire.

Des études contrôlées ont montré l'efficacité de ce dispositif qui ne nécessite qu'une anesthésie locale [74]. Sa commodité d'utilisation et ses modalités de remboursement favorables ont contribué à sa diffusion, mais elle trouve ses meilleures indications chez les patients – de moins en moins nombreux – ayant une réelle contre-indication chirurgicale, et ses résultats se comparent là encore aux traitements médicaux.

Prothèses intraprostatiques

Porteuses d'espoir à la fin du siècle dernier, les prothèses prostatiques ont vu leurs indications se rétrécir au fur et à mesure de l'apparition de techniques mini-invasives, et sont restreintes à des utilisations temporaires : obstruction postopératoire après thermothérapie ou levée de l'obstruction chez des patients ayant une vessie neurologique associée.

Lasers

Il faut clairement distinguer deux périodes : l'éclosion des techniques dans les années 1990 et la maturité atteinte environ 15 ans plus tard.

L'évolution technique des premiers lasers a souvent été plus rapide que le temps nécessaire pour les évaluer, ce qui a rendu la littérature d'interprétation difficile, avec notamment des résultats préliminaires donnant lieu à l'enthousiasme passager des divers opérateurs disposant de ces prototypes.

Les lasers utilisés partageaient les caractéristiques communes suivantes : ils étaient de faible puissance (20 à 40 W au mieux) et utilisaient pour la plupart le cristal de néodyme YAg qui possédait la propriété de pénétrer les tissus sur une profondeur de 1 cm environ, entraînant une nécrose de coagulation bien au-delà du contrôle visuel de l'intervention. Leur faible puissance, associée à une absorption importante de l'énergie par l'eau du liquide de lavage, était en outre responsable de la lenteur de leur effet thérapeutique, la vaporisation de 5 g de tissu prostatique pouvant prendre une heure. Devant cette inefficacité du « tir latéral », des techniques dites « interstitielles » plantant la fibre directement dans le parenchyme prostatique pour obtenir une nécrose thermique, avaient même été imaginées, sans le moindre succès.

Les lasers modernes sont caractérisés par leur forte puissance (de 80 à 200 W) et surtout par l'émergence de nouvelles longueurs d'onde, dans l'infrarouge (holmium) et dans la partie verte du spectre (532 nm) ayant des caractéristiques de travail différentes [75, 76]. Le laser holmium utilise le contact de l'extrémité de la fibre pour obtenir un effet de section permettant, après une courbe d'apprentissage, de réaliser une énucléation antérograde de l'adénome, qui est ensuite morcelé mécaniquement pour être extrait de la vessie [76, 77].

Le laser vert émis par un cristal de triborate de lithium n'est que très peu absorbé par l'eau mais très absorbé par l'oxyhémoglobine. Il serait donc utilisé pour vaporiser le tissu prostatique

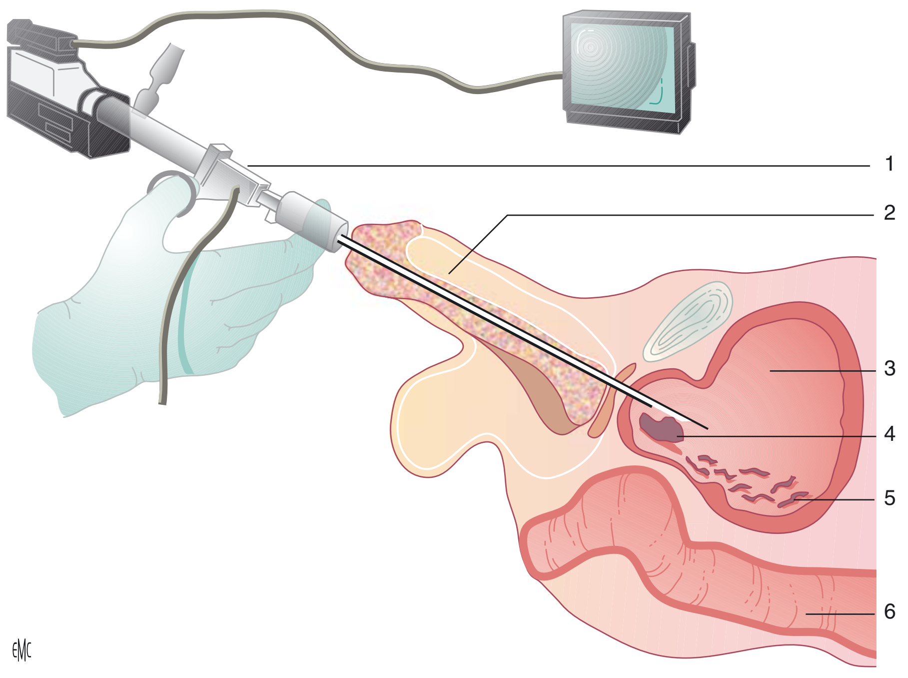


Figure 9. Résection transurétrale. 1. Résecteur ; 2. verge ; 3. vessie ; 4. adénome ; 5. fragments d'adénome (copeaux) ; 6. rectum.

sans contact, par tir latéral, créant une cavité ressemblant à celle d'une résection endoscopique [78].

Ces dernières techniques ont pour caractéristiques communes d'utiliser le soluté salé comme lavage, annihilant le risque de syndrome de résorption de glycocolle, d'être exsangues (le faisceau laser réalisant l'hémostase), donc de pouvoir être utilisées sans interruption d'un éventuel traitement antiplaquettaire voire anticoagulant [79] et de diminuer la durée d'hospitalisation (parfois ambulatoire et sans sonde pour la vaporisation au Greenlight®). Les résultats fonctionnels sont identiques à ceux des techniques chirurgicales, avec une période postopératoire dépourvue de complications hémorragiques, mais parfois la persistance pour plusieurs semaines de signes irritatifs nécessitant la prescription d'anti-inflammatoires ou d'anticholinergiques. Bien que réputée de réalisation longue et un peu fastidieuse, la photovaporisation permet à des opérateurs entraînés d'obtenir d'excellents résultats chez des patients ayant des grosses prostates, relevant autrement de la chirurgie ouverte [80]. L'absence de recueil de tissu prostatique après vaporisation n'est pas, à l'heure actuelle, un problème, le diagnostic de cancer de la prostate dépendant beaucoup plus des biopsies prostatiques (faites en préopératoire) que de l'examen de tissu de la zone transitionnelle.

Concernant les conséquences sexuelles du traitement de l'HBP par le laser, les études sont peu nombreuses, chez des populations âgées ayant souvent de nombreuses comorbidités. Bruyère et al. montrent qu'il ne détériore pas la fonction érectile, mesurée par le questionnaire IIEF-5 dans la population globale, bien qu'elle soit diminuée dans le petit sous-groupe chez qui elle était normale en préopératoire [81].

Méthodes chirurgicales ou endoscopiques

La chirurgie ouverte de l'HBP ne représente plus que 18 % des interventions pour cette pathologie en France. Elle est essentiellement utilisée pour l'énucléation d'hypertrophie de gros volume, la définition de « gros volume » variant d'ailleurs de 40 à 150 g selon les équipes dont certaines vont jusqu'à réaliser 99 % de résections endoscopiques [2].

Ses résultats sont identiques à ceux des résections modernes, mais l'intervention double environ la durée d'hospitalisation. Toutefois, l'utilisation de techniques laparoscopiques d'énucléation, à dire vrai peu pratiquées, peut la diminuer [82].

Le traitement de référence de l'HBP est depuis les années 1980 la résection endoscopique. Réalisée sous contrôle télévisé, elle a perdu son côté confidentiel et mystérieux, et tout de monde peut clairement voir l'urologue débiter l'hypertrophie par copeaux de 0,75 à 1 g atteignant partout le plan de clivage (autrefois tactile, maintenant visuel) entre HBP et « coque » prostatique, réalisant ainsi sous contrôle visuel et hémostase progressive la même intervention qu'il réalisait par voie ouverte, au doigt et de manière aveugle (Fig. 9). Des techniques alternatives se sont développées pour pallier les divers inconvénients de la résection.

L'incision cervicoprostatique est indiquée pour les petites hypertrophies fibreuses. Il suffit d'inciser le col vésical et le trigone de 1 cm en dehors d'un méat urétéral jusqu'à 1 cm au-dessus du veru montanum pour lever l'obstruction.

L'utilisation de résecteurs « bipolaires » avec un courant récupéré par l'anse (ou le résecteur lui-même) permet d'utiliser le soluté salé à 9 ‰ comme liquide de lavage éliminant par là le risque de syndrome de réabsorption du glycocolle. En outre, elle est elle aussi hémostatique et n'impose pas d'arrêt des anticoagulants, ce qui présente un avantage chez les patients particulièrement fragiles. Une étude montre des résultats comparables à 4 ans avec la résection « classique » [83].

La vaporisation prostatique grâce à un courant bipolaire émis par une électrode « champignon » est encore peu développée et présente les mêmes avantages.

Les résultats aboutissent à l'obtention d'un score IPSS de 4 en moyenne (c'est-à-dire « normal »), avec une débitmétrie de 20 ml/s. Ces données ne se détériorent pas avec le temps et au-delà des moyennes, 86 % des opérés conservent des résultats bons ou très bons à la deuxième année [2]. Des études à très long terme (12 et 14 ans) confirment ces résultats, tant au plan urodynamique [84] qu'en matière de qualité de vie [85].

Le revers de la médaille serait l'aspect « invasif » de cette intervention avec une possibilité de saignement important chez quelques patients en peropératoire, et la nécessité d'un sondage à demeure et d'une hospitalisation de quelques jours.

En revanche, la mortalité, autrefois importante, a maintenant pratiquement disparu [1]. Elle ne dépasse pas 0,2 % [86] dans les séries multicentriques récentes, atteignant même 0 % dans certaines séries monocentriques. La morbidité immédiate est faible, avec de rares transfusions, tandis que le syndrome de « résection endoscopique » (dû à l'hyponatrémie entraînée par l'absorption du liquide non ionique – glycocolle, glucosé, sorbitol – de lavage) est devenu exceptionnel. L'infection nosocomiale, à l'ère de l'antibioprophylaxie, touche moins de

3 % des opérés et il faut distinguer les simples « colonisations » (anciennes bactériuries asymptomatiques) pouvant s'accompagner des signes irritatifs postopératoires habituels mais ne méritant aucun traitement, des infections vraies avec fièvre durant plus de 48 heures. Les sténoses urétrales ou cervicales touchent moins de 10 % des patients, essentiellement méatiques [87]. Les rares épisodes d'incontinence postopératoire ne sont en fait dans les premiers jours que l'expression de troubles irritatifs transitoires avec mictions impérieuses. Ils disparaissent rapidement et les lésions sphinctériennes, fréquentes il y a 50 ans, ont maintenant disparu. Les conséquences sur la sexualité sont fonction de l'âge, avec récupération complète avant 80 ans, moins bonne après [2]. En revanche, les troubles de l'éjaculation sont fréquents et il est difficile de faire la part de ce qui est éjaculation rétrograde et de ce qui est anéjaculation. En l'absence d'une information préopératoire complète sur ces troubles, ils peuvent retentir sur la fonction érectile, alors qu'il n'existe aucun support organique.

Indications

Cette grande variété de méthodes permet une personnalisation d'indication dans laquelle entrent des critères proprement médicaux tels que présence de complications, risque évolutif de la maladie ou comorbidités, ainsi que des critères propres au patient, notamment importance des symptômes et de la gêne ressentie, acceptation des effets secondaires potentiels ou invasivité des techniques proposées.

HBP compliquées

La présence de complications, dilatation du haut appareil avec insuffisance rénale chronique, vessie de lutte majeure avec diverticules, lithiase vésicale, infections ou hématuries à répétition sans autre cause que l'HBP constitue une indication opératoire indiscutable.

La rétention chronique d'urine pose des problèmes plus difficiles. S'il est clair qu'un résidu permanent de moyenne importance (de 50 à 300 ml) représente un risque évolutif certain aboutissant à court ou moyen terme à une détérioration vésicale ou rénale et constitue lui aussi une indication opératoire, la présence d'un résidu permanent de 1 litre avec vessie distendue est une indication plus discutable. En effet, il est déjà trop tard pour préserver la contractilité vésicale et l'on s'expose, malgré la levée de l'obstruction, à un drainage vésical prolongé par sonde à demeure. C'est toutefois le meilleur moyen pour permettre une récupération fonctionnelle que l'examen urodynamique n'est que rarement à même de prévoir. Dans le même esprit, l'association d'une HBP à une maladie de Parkinson doit rendre prudent quant à l'indication opératoire, qui constitue toutefois la meilleure chance du patient [33].

La rétention aiguë d'urine, une fois le patient soulagé, est traitée par 2 à 3 jours d'alphabloqueurs, au terme desquels on retire la sonde. Si les mictions reprennent (50 % des cas) [88, 89], on poursuit le traitement médical et sursoit à l'intervention. Dans le cas contraire, elle est nécessaire. Toutefois, on distingue rétention aiguë d'urine spontanée et provoquée par une intervention chirurgicale ou une prise importante d'alcool. Le pronostic est plus péjoratif dans le premier cas avec un échec plus important de reprise des mictions spontanées et un risque de récidive plus élevé [88].

Parmi les diverses techniques chirurgicales ou endoscopiques, le choix est essentiellement fonction du volume prostatique et de la disponibilité – ou de la maîtrise – des techniques mini-invasives. Radiofréquences et thermothérapie n'amènent que des résultats fonctionnels modestes et sont réservées aux patients très fragiles. La technique « standard » reste, en effet, la résection endoscopique, à condition que le volume prostatique ne soit pas trop important. Cette incertitude est liée aux variations individuelles des opérateurs, certains passant à la voie ouverte dès 50 ml, tandis que d'autres résèquent jusqu'à 150 ml. L'énucléation au laser holmium est encore peu répandue, mais donne des résultats comparables à l'énucléation chirurgicale. Les prostates de 30 ml ou moins bénéficient d'une simple incision cervicale. La technique véritablement compétitive avec la résection transurétrale est la photovaporisation. Elle en partage les indications et les résultats, tout en permettant d'opérer aisément les patients soumis à un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant, et en diminuant la durée d'hospitalisation jusqu'à devenir une technique « ambulatoire » [90].

HBP non compliquées [91, 92]

Les indications se partagent entre abstention-surveillance, traitements médicaux et techniques mini-invasives par thermothérapie ou radiofréquences, voire traitements chirurgicaux rendus plus acceptables par le caractère peu invasif de la photovaporisation.

L'abstention thérapeutique est réservée aux patients très peu gênés n'ayant aucun facteur de risque évolutif, en sachant qu'une surveillance pour détecter leur apparition est nécessaire et que la durée de l'obstruction, même asymptomatique, constitue un risque pour le muscle vésical.

Dans la mesure où il n'existe pas de « profil de patient » susceptible de bénéficier d'un traitement particulier, les critères de choix sont :

- pour le médecin, le risque évolutif de la maladie qui incite à un traitement médical associé (le plus efficace) et le gros volume à l'indication d'un inhibiteur de la 5α-réductase ;
- pour le patient, l'importance de la gêne ressentie ainsi que ses espérances quant aux bienfaits des divers traitements [25].

Une information claire et complète des avantages attendus et des effets secondaires lui est proposée et la Figure 8 lui indique le rapport bénéfice/risque de chaque traitement, sachant qu'il n'existe pas, à ce jour, de traitement idéal.

Conclusion

L'hypertrophie bénigne de la prostate touche un grand nombre d'hommes au-delà de 50 ans. L'augmentation prévisible de cette population rend compte du fait que cette maladie deviendra un véritable problème de santé publique dans les années à venir.

La recherche fondamentale devra être poursuivie afin de mieux comprendre la genèse de l'hypertrophie et le fonctionnement vésical réactionnel.

Des progrès ont toutefois été réalisés ces dernières années tant en matière d'évaluation objective que de thérapeutiques médicales ou chirurgicales qui sont devenues très sûres.

Cette affection, dont la réputation était si mauvaise dans la génération précédente, a vu son pronostic transformé à un point tel que les traitements qu'on y oppose sont maintenant considérés essentiellement comme des traitements de confort.



Références

[1] Boyle P, Maisonneuve P, Steg A. Decrease in mortality from BPH: a major unheralded health triumph. *J Urol* 1996;**155**:176-80.

[2] Fourcade RO, Lanson Y, Teillac P. Les résultats du traitement chirurgical de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Rapport du 87e Congrès de l'AFU. *Prog Urol* 1993;**3**:823-915.

[3] Larsen L. *Embryologie humaine: développement du système urogénital*. Louvain: De Boeck Université Louvain; 2000.

[4] McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol* 1972;**107**:1008-16.

[5] Tanagho AE. Embryologie de l'appareil génito-urinaire. In: *Smith Urology*. Padoue: Piccin; 2000. p. 15-28.

[6] Imperato Mc Ginley J, Guerrero, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5α-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974;**186**:1213-25.

[7] Testut TL, Jacob O. *Traité d'anatomie topographique*. Paris: Doin; 1914.

[8] Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Am J Anat* 1912;**13**:299-346.

[9] Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, Schröder FH, Castro R. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol* 2009;**55**:864-75.

[10] Ichiyanagi O, Sasagawa I, Suzuki Y, Ishigooka M, Nakada T. Relation between urethral elasticity and bladder outlet obstruction and histologic composition of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;**53**:1149-53.
[11] Caine M, Raz S, Ziegler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the prostatic capsule and bladder neck. *BJU Int* 1975;**47**:193-202.
[12] Glemain P, Buzelin JM, Cordonnier JP. New dynamic model to explain micturition disorders in benign prostatic hyperplasia patients. Pressure-flow relationships in collapsable tubes, hydraulic analysis of the urethra and evaluation of urethral resistance. *Eur Urol* 1993;**24**:12-7.
[13] Lee LS, Sim HG, Lim KB, Wang D, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts clinical progression of benign prostatic enlargement in patients receiving medical treatment. *Int J Urol* 2010;**17**:69-74.
[14] Tse V, Wills E, Szonyi G, Khadra MH. The application of ultrastructural studies in the diagnosis of bladder dysfunction in a clinical setting. *J Urol* 2000;**163**:535-9.
[15] Boyle P, Robertson C, Mazzetta C. A comparison of lower urinary tract symptoms in men and women in four centers: The Urepik study. *J Urol* 2000;**163**(suppl):48.
[16] Barry MJ, Fowler Jr. FJ, O'Leary MP. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The measurement Committee of the AUA. *J Urol* 1992;**148**:1549-57.
[17] O'Leary MP, Barry MJ, Fowler FJ. Hard measures of subjective outcomes: Validating symptom indexes in urology. *J Urol* 1992;**148**: 1546-50.
[18] Boyle P, Robertson C, Mazzetta C. International variation in the prevalence of lower urinary tract symptoms in 4 800 men in four centers: The Urepik study. *J Urol* 2000;**163**(suppl):249.
[19] Hutchinson A, Farmer R, Chapple C. Characteristics of patients presenting with LUTS/BPH in six European countries. *Eur Urol* 2006; **50**:555-62.
[20] Rosen R, Altwein J, Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction. The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;**44**:637-49.
[21] Robertson C, Link CL, Onel E. The impact of lower urinary tract symptoms and comorbidities on quality of life: the BACH and UrEpiK studies. *BJU Int* 2007;**99**:347-54.
[22] Chicharro-Molero JA, Burgos-Rodriguez R, Sanchez-Cruz JJ. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in spanish men 40 years old or older. *J Urol* 1998;**159**:878-82.
[23] Nakagawa H, Niu K, Hozawa A. Association between nocturia and mortality in a community dwelling elderly population aged 70 and over: Results of a 3-year prospective cohort study in Japan. *J Urol* 2009; **181**(suppl4):8.
[24] Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;**53**:581-9.
[25] Fourcade RO, Picot MC, Gaudin AF, Texier N, Slama A. Facteurs déterminant le choix thérapeutique des urologues pour la prise en charge des patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate : l'étude DUO. *Presse Med* 2007;**36**(5Pt1):755-63.
[26] Fourcade RO, Théret N, Taïeb C. Profile and management of patients treated for the first time for LUTS/BPH in four European countries. *BJU Int* 2008;**101**:1111-8.
[27] Laguna P, Alivizatos G. Prostate specific antigen and benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2000;**10**:3-5.
[28] Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;**53**:473-80.
[29] Speakman M. Prostate specific antigen: Could it be a useful marker for bladder outlet obstruction? *Eur Urol* 2008;**54**:1223-5.
[30] Abrams PH. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1994;**44**:153-5.
[31] Dutartre D, Susset JG. Reproductibilité des courbes de débitmétrie urinaire. *J Urol* 1974;**80**:484-94.
[32] Reynard JM, Petors TJ, Lim C, Abrams P. The value of multiple free flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 1996; **77**:813-8.
[33] Roth B, Studer UE, Fowler CJ, Kessler TM. Benign prostatic obstruction and Parkinson's disease- Should transurethral resection of prostate be avoided? *J Urol* 2009;**181**:2209-13.
[34] McConnel JD. Why pressure-flow studies should be optional and not mandatory studies for evaluating men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994;**44**:156-8.
[35] Dunsmuir WD, Feneley M, Corry DA, Brayan J, Kirby RS. Fiabilité de la mesure du résidu post-mictionnel: étude de la stabilité des mesures dans le temps. *BJU Int* 1996;**155**:901-3.
[36] Terris MK, Afzal N, Kabalin J. Correlation of transrectal ultrasound measurements of prostate and transition zone size with symptom score, bother score, urinary flow rate and post-void residual volume. *Urology* 1998;**52**:462-6.
[37] Crozier F, Lechevallier E, Andre M. Échographie prostatique en pratique radiologique quotidienne : enquête auprès de 122 radiologues. *Prog Urol* 1999;**9**:95-100.
[38] Fourcade RO. *La prostate*. Paris: John Libbey Eurotext; 1997.
[39] Robert Y, Chaillet D, Masquelier V, Lemaitre L. Evaluation du volume vésical par échographie. *J Radiol* 1995;**76**:1087-91.
[40] Lee AJ, Garraway WM, Simpson RJ, Fisher W, King D. The natural history of untreated lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly men over a period of five years. *Eur Urol* 1998;**34**:325-32.
[41] Loeb S, Kettermann A, Ballentine Carter H, Ferrucci L, Jeffrey Metter E, Walsh PC. Prostate volume changes over time: Results from the Baltimore longitudinal study of aging. *J Urol* 2009;**182**:1458-62.
[42] Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, Roberts RO, Guess HA, Lieber MM. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol* 1999; **161**:1174-9.
[43] Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. *J Urol* 2000;**163**:107-13.
[44] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr. GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of BPH. *N Engl J Med* 2003;**349**:2387-98.
[45] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J. The effect of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with BPH and prostate enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008;**179**:616-21.
[46] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J. The effects of combination therapy with dustasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic BPH: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;**57**:123-31.
[47] Andriole G, Bostwick DG, Brawley OW. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;**362**:1192-202.
[48] Thompson IM, Goodman PJ, Tanger CM. The influence of Finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**:215-24.
[49] Roehrborn CG. BPH progression: Concept and key learnings from MTOPS, ALTESS, COMBAT and ALF-ONE. *BJU Int* 2008; **101**(suppl3):17-21.
[50] Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Ellinson J, Keller AM, Henderson WG. Comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of BPH. *N Engl J Med* 1995;**332**: 75-82.
[51] Descotes JL, Rambeaud JJ, Deschazeaux P, Faure G. Placebo controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon in BPH. *Clin Drug Invest* 1995;**9**:291-7.
[52] Marks LS, Tyler VE. Saw palmetto extract: newest (and oldest) treatment alternative for men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;**53**:457-61.
[53] Carraro JC, Raynaud JP, Koch G. Phytotherapy (PERMIXON®) and finasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia in a international randomized study of 1098 patients. *Prostate* 1996;**29**:231-40.
[54] Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002;**41**:497-506.
[55] Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992;**327**:1185-91.
[56] Roehrborn CG, Boyle P, Curtis Nickel J, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-α reductase (Dutasteride) in men with BPH. *Urology* 2002;**60**:434-41.
[57] Stoner E and the Finasteride Study Group. Three year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994;**43**:284-94.
[58] Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treament of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996;**48**:398-404.
[59] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P. Effect of Finasteride on the risk of acute urinary retention or the need for surgery in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;**338**:557-63.

[60] Mondaini N, Gontero P, Giubilei G. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med* 2007;**4**:1708-12.
[61] Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *BJU Int* 1976;**48**:255-63.
[62] Langer SZ. History and nomenclature of α1-adrenoreceptors. *Eur Urol* 1999;**36**:51-2.
[63] Lepor H, Tang R, Meretyk S, Shapiro E. Alpha1adrenoreceptors subtypes in the human prostate. *J Urol* 1993;**149**:640-2.
[64] Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Vollin W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective α1A adrenoreceptor antagonist Silodosin in men with signs and symptoms of BPH: Pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009;**181**:2634-40.
[65] Lepor H, Williford WO, Barry MJ. The efficacy of terazosin, finasteride or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;**335**:533-8.
[66] Martin-Merino E, Garcia-Rodriguez LA, Masso-Gonzalez AL, Roehrborn CG. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention. *J Urol* 2009;**182**:1442-8.
[67] Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha–blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009;**182**:2825-33.
[68] Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia. *J Urol* 2004;**172**:1021-5.
[69] McVary KT, Roehrborn CG, Jarinestky JC. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007;**172**:1401-4.
[70] Dmochowski R, Roehrborn CG, Klise S, Xu L, Jarninetsky JC, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol* 2010;**183**:1092-7.
[71] Oeconomou A, Maderbascher H, Kiss G, Berger TJ, Melekos M, Rehder P. Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to BPH? A review of literature. *Eur Urol* 2008;**54**:765-77.
[72] Lau KO, Li MK, Foo KT. Long-term follow-up of transurethral microwave thermotherapy. *Urology* 1998;**52**:829-33.
[73] Beduschi MC, Oesterling JE. Transurethral needle ablation of the prostate: A minimally invasive treatment for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Mayo Clin Proc* 1998;**73**:696-701.
[74] Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG. A prospective, randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;**159**:1588-94.
[75] Fourmarier M, Azzouzi AR, Robert G. Revue de la littérature sur l'utilisation des lasers pour le traitement de l'HBP symptomatique. *Prog Urol* 2009;**19**:153-7.
[76] Naspro R, Bachmann A, Gilling P. A review of the recent evidence (2006-2008) for the 532-nm photoselective vaporization and holmium laser enucleation of the prostate. *Eur Urol* 2009;**55**:1345-57.
[77] Krambeck AE, Handa SE, Lingeman JE. Experience with more than 1.000 Holmium laser prostate enucleation for BPH. *J Urol* 2010;**183**:1105-9.
[78] Gomez Sancha F, Bachmann A, Choi BB, Tabatabei S, Muir GH. Photoselective vaporization of the prostate (Greenlight PV): lessons learnt after 3,500 procedures. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;**10**:316-22.
[79] Robert G, Descazeaud A, Azzouzi AR. Chirugie de l'HBP et traitements anticoagulants : état des lieux par le comité des troubles mictionnels de l'homme de l'Association Française d'Urologie. *Prog Urol* 2009;**19**:517-23.
[80] Aliviziatos G, Skolarikos A, Chalikopoulos D. Transurethral photoselective vaporization versus trans vesical open enucleation for prostatic adenomas >80ml: 12 Mo results of a randomized prospective study. *Eur Urol* 2008;**54**:427-37.
[81] Bruyère F, Puichaud A, Pereira H. Influence of photoselective vaporization of the prostate on sexual function: results of a prospective analysis of 149 patients with long-term follow-up. *Eur Urol* 2010;**58**:207-11.
[82] Baumert H, Ballaro A. Dugardin F, Kaisary AV. Laparoscopic versus open simple prostatectomy: a comparative study. *J Urol* 2006;**175**:1691-4.
[83] Autorino R, Damiano R, Di Lorenzo G. Four-year outcome of a prospective randomized trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol* 2009;**55**:922-31.
[84] Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005;**174**:1887-91.
[85] Mishriki SF, Grimsley SJS, Nabi G, Martindale A, Cohen NP. Improved quality of life and enhanced satisfaction after TURP: prospective 12-year follow-up study. *Urology* 2008;**72**:322-8.
[86] Reich O, Gratzke C, Bachmann A. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate; a prospective multicentre evaluation of 10.654 patients. *J Urol* 2008;**180**:246-9.
[87] Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of prostate – Incidence, management and prevention. *Eur Urol* 2006;**50**:969-80.
[88] Desgrandchamps F, De La Taille A, Doublet JD. The management of acute urinary retention in France: a cross sectional survey in 2618 men with BPH. *BJU Int* 2006;**97**:727-33.
[89] Fourcade RO, Amiel J, Benchetrit J, Daou N, Marchandier-Ahmad F, et le groupe ALFAUR. Intérêt de l'Alfuzosine LP10 dans le traitement de la rétention aiguë d'urines: Résultats d'une étude contrôlée versus placebo. *Prog Urol* 2003;**13**(suppl1):36A.
[90] Yu X, Eliott SP, Wilt RJ, McBean AM. Practice patterns in BPH surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies. *J Urol* 2008;**180**:241-5.
[91] Desgrandchamps F, De La Taille A, Azouzi AR. Prise en charge de l'HBP non compliquée : proposition d'un nouvel algorithme décisionnel. *Presse Med* 2007;**36**:475-80.
[92] Emberton M, Comel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gomez JMF, Castro R. BPH as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract* 2008;**62**:1076-86.

L. Bastien (bastienlaurence@gmail.com).
Service d'urologie, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

R.O. Fourcade†.

B. Makhoul.
Service d'urologie, Centre hospitalier d'Auxerre, 2, boulevard de Verdun, 89000 Auxerre, France.

P. Meria.
F. Desgrandchamps.
Service d'urologie, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bastien L., Fourcade R.O., Makhoul B., Meria P., Desgrandchamps F. Hyperplasie bénigne de la prostate. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-550-A-10, 2011.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale **18-560-A-10** (2004)

Cancer de la prostate. Épidémiologie. Facteurs de risques. Anatomopathologie

G. Fournier
A. Valeri
P. Mangin
O. Cussenot

Résumé. – Le cancer de la prostate (adénocarcinome prostatique) est devenu un problème de santé publique de premier plan au cours des quinze dernières années, comme en témoignent les données épidémiologiques (10 104 décès en France en 2000). Deux facteurs sont principalement en cause : le dosage sanguin de l'antigène prostatique (PSA), utilisé en routine depuis la fin des années 1980, qui permet le diagnostic à un stade précoce avant l'apparition de symptômes, ainsi que l'allongement de la durée de vie. Cancer rare avant 50 ans, sa fréquence croît fortement avec l'âge, ce qui le place au premier rang des cancers chez l'homme en France. La cause en reste inconnue mais l'origine ethnique et des antécédents de cancer de la prostate ou du sein dans la famille constituent des facteurs de risque établis. Les gènes de prédisposition à ces formes héréditaires restent cependant à identifier. D'autres facteurs génétiques (polymorphismes), eux-mêmes combinés à des facteurs d'environnement, tels que l'alimentation, ont été incriminés, pouvant expliquer les variations géographiques de l'affection. Sur le plan moléculaire, les mécanismes en cause dans l'initiation et la progression tumorale restent encore obscurs. Diverses altérations génétiques ont été identifiées au sein du génome des cellules cancéreuses à différents stades de l'affection (néoplasie intraépithéliale, cancer localisé, localement avancé ou métastatique, échappement hormonal). La séquence exacte et la nature des événements moléculaires complexes restent cependant à préciser avant de pouvoir les utiliser en routine pour la détermination d'individus à risque ou comme facteurs pronostiques, voire comme cibles thérapeutiques. L'anatomopathologie occupe une place centrale dans cette pathologie pour le diagnostic. La néoplasie intraepithéliale (PIN) est la lésion précancéreuse de la majorité des adénocarcinomes, ces derniers siégeant pour 70 % d'entre eux dans la partie périphérique de la glande prostatique. La classification de Gleason constitue la référence actuelle pour déterminer l'agressivité tumorale et classer les adénocarcinomes dont l'hétérogénéité est la règle (coexistence au sein de la tumeur de contingents cellulaires de différenciation variable). Cette classification anatomopathologique permet de distinguer des tumeurs au potentiel évolutif et au pronostic différents, orientant la stratégie thérapeutique dans les formes localisées ou localement avancées.

Mots-clés : Cancer de la prostate ; Épidémiologie ; Facteurs de risque ; Génétique ; Anatomopathologie

Épidémiologie

INCIDENCE

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique important par sa fréquence. Dans le monde, plus de 540 000 nouveaux cas de cancer de la prostate par an étaient recensés en 2000, ce qui le place au troisième rang des cancers masculins et représente 10 % de ces derniers (statistiques Globocan 2000, http://www-dep.iarc.fr). [73]

En France, l'incidence atteignait 28 342 nouveaux cas en 2000 selon les statistiques Globocan 2000 et jusqu'à 40 309 cas selon les statistiques du réseau français FRANCIM. C'est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et du côlon et il est au quatrième rang pour la mortalité (Tableau 1). Chez l'homme, c'est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer bronchopulmonaire (Tableau 2). Enfin il est au premier rang des cancers de l'appareil urogénital (Tableau 3).

Trois caractéristiques sont particulières au cancer de la prostate : variations entre pays et selon l'origine ethnique, incidence croissante avec l'âge et augmentation de l'incidence au cours des 20 dernières années.

Tableau 1. – Incidence et mortalité par cancer en France dans les deux sexes (statistiques 2000) (http://www-dep.iarc.fr)

Cancer	Incidence	Mortalité
Sein	37 193	11 529
Côlon-rectum	34 515	17 136
Prostate	28 342	10 104
Bronches/poumon	26 743	25 454

Tableau 2. – Cancers masculins. Incidence et mortalité par cancer en France (statistiques 2000) (http://www-dep.iarc.fr)

Cancer	Incidence	Mortalité
Prostate	28 342	10 104
Bronches/poumon	22 910	21 652
Côlon-rectum	18 313	8 915

G. Fournier (Professeur des Universités, praticien hospitalier)
Adresse e-mail : georges.fournier@chu-brest.fr
A. Valeri (Praticien hospitalier)
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire de Brest, hôpital de la Cavale Blanche, boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest cedex, France.
P. Mangin (Professeur des Universités, praticien hospitalier)
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire de Nancy, hôpitaux de Brabois, rue du Morvan, 54000 Vandœuvre-les-Nancy, France.
O. Cussenot (Professeur des Universités, praticien hospitalier)
Service d'urologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Tableau 3. – Incidence et mortalité des cancers de l'appareil urogénital dans les deux sexes en France (statistiques 2000) (http://www-dep.iarc.fr)

Cancer	Incidence	Mortalité
Prostate	28 342	10 104
Vessie	14 377	4 741
Rein	7 111	3 543

Variations géographiques et ethniques

Les données issues des registres mondiaux montrent qu'il existe une très grande variation d'incidence selon les pays et des disparités sont observées aussi selon l'origine ethnique (Fig. 1). L'incidence la plus élevée dans le monde est observée aux États-Unis et au Canada. Aux États-Unis la plus grande incidence est observée chez les Afro-Américains (137/100 000) chez qui elle est supérieure de plus de 30 %, par rapport aux Américains caucasiens (100,8/100 000). L'incidence la plus basse est observée en Chine, au Japon et en Inde. Les pays d'Europe se situent à un taux intermédiaire entre États-Unis et pays d'Asie avec cependant des écarts entre le Nord à l'incidence élevée (70 pour 100 000 en Suède) et le Sud à l'incidence basse (24,2 pour 100 000 en Espagne). En France l'incidence est de 56,4 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes. Dans les départements français d'outre-mer, la Guadeloupe aurait un taux d'incidence proche de celui des populations afro-américaines.

Plusieurs observations permettent de suspecter le rôle combiné de facteurs génétiques et d'environnement pour expliquer ces variations. L'augmentation de la fréquence des cancers de la prostate chez les hommes qui ont émigré des pays d'Asie vers les États-Unis suggère le rôle de facteurs d'environnement : les Asiatiques vivant aux États-Unis ont un risque de cancer de la prostate plus élevé que leurs homologues qui vivent en Asie, [63] alors que des études autopsiques ont montré que la fréquence des cancers histologiques détectés dans ces deux populations était voisine. Par ailleurs, l'incidence a augmenté au Japon au fur et à mesure de l'évolution vers un mode de vie occidental.

Des facteurs génétiques ont probablement une part de responsabilité puisque l'incidence des Asiatiques aux États-Unis n'atteint pas celle des Américains des États-Unis. [83] En effet, leur taux de cancer n'atteint que 50 % de celui des Américains caucasiens et 25 % de celui des Afro-Américains. De la même façon, ces facteurs génétiques prédisposants viendraient expliquer la plus grande fréquence des cancers de la prostate chez les Américains d'origine africaine dont l'incidence est la même que les Africains vivant au Niger ou à la Jamaïque. [36, 70] Les gènes concernés pourraient être ceux impliqués dans le métabolisme des androgènes ou dans la détoxification de facteurs carcinogènes de l'environnement par exemple.

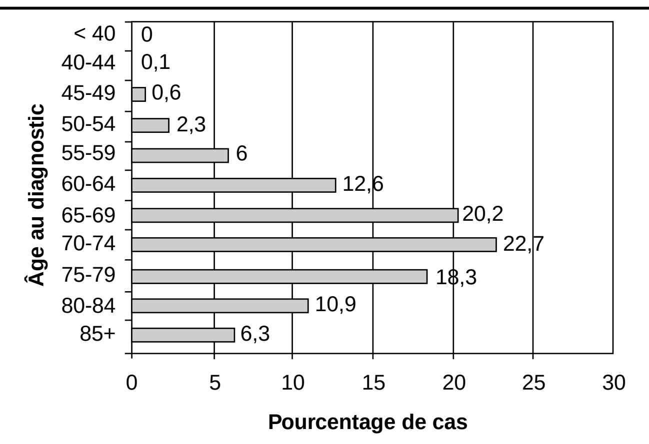


Figure 2 *Incidence du nombre de cancers en fonction de l'âge (données SEER [Surveillance, Epidemiology and End Results Program] et NCI [National Cancer Institute]).*

Variations avec l'âge

Le cancer de la prostate est rare avant 50 ans (< 0,1 % des cas) mais son incidence croît fortement ensuite et plus de 75 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 65 ans (Fig. 2). Si l'on se reporte aux études autopsiques par tranches d'âge, les cancers « histologiques » suivent la même évolution mais avec une fréquence qui atteint 30 % à 30 ans, 50 % à 50 ans et plus de 75 % après 85 ans. Les statistiques nord-américaines rapportent une incidence annuelle de 21/100 000 hommes avant 65 ans, passant à 819 pour 100 000 hommes au-delà de 65 ans et la probabilité d'être atteint d'un cancer de la prostate croît avec l'âge, passant de 1/10 000 hommes à moins de 39 ans à 1/103 entre 40 et 59 ans et 1/8 hommes de 60 à 79 ans. [95]

Le cancer de la prostate est par conséquent un problème de santé publique important dans les pays développés où l'espérance de vie

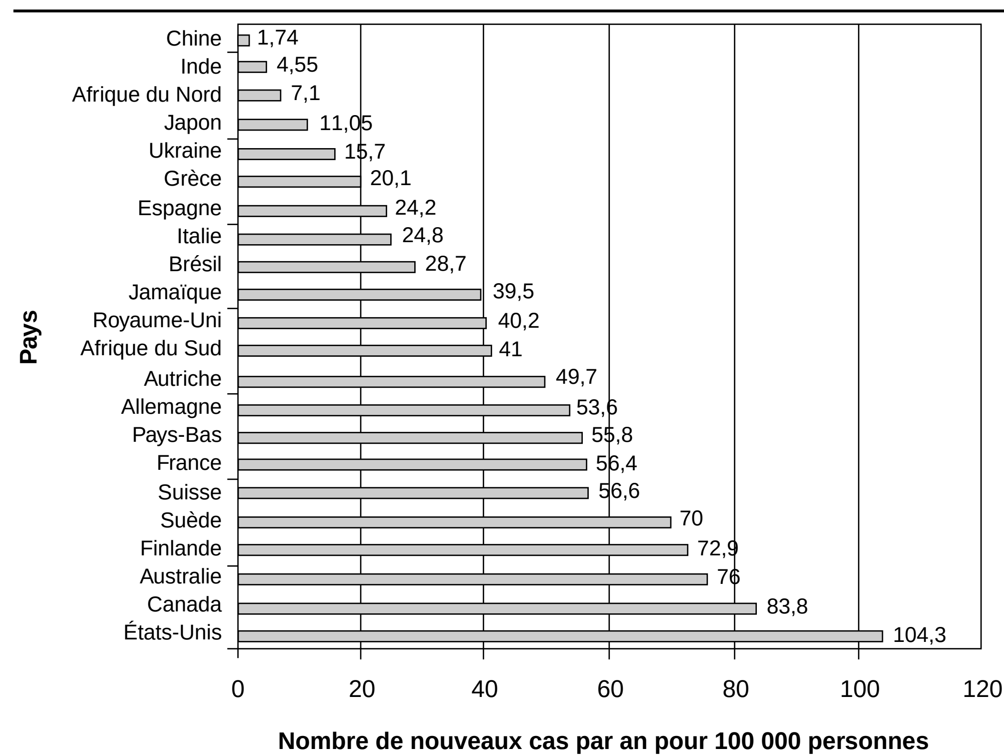


Figure 1 *Incidence standardisée pour l'âge du cancer de la prostate (année 2000) (http://www-dep.iarc.fr).*

Tableau 4. – Évolution de l'incidence du cancer de la prostate par pays entre 1978 et 1992 (d'après Quinn et Babb, 2002. [75] *Incidence exprimée en taux pour 100 000 hommes, standardisée à l'âge*

Pays	Incidence 1978-82	Incidence 1983-87	Variation (%)	Incidence 1988-1992	Variation (%)
États-Unis – Afro-Américains	78,4	82	5	137	67
États-Unis – Caucasiens	45,6	61,8	35	100,8	63
Canada	43,7	51,4	18	63	23
Australie	33,8	39	15	53,5	37
Suède	45,9	50,2	9	55,3	10
Danemark	27,7	29,9	8	31	4
Norvège	42	43,8	4	48,4	11
Pays-bas	28,3	29,6	5	39,6	34
France	27,4	31,1	14	48,1	55
Royaume-Uni	20,9	23,1	11	28	21
Espagne	17	18,6	9	21	13
Inde	8,2	6,9	- 16	8	16
Japon	5,1	6,6	29	6,8	3

est la plus longue, représentant 15 % des cancers chez l'homme dans ces pays contre 4 % dans les pays en voie de développement où le nombre d'hommes âgés est moindre. [73] Cela devrait encore s'accentuer compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie.

Variations de l'incidence, de l'âge au diagnostic et du stade de découverte au cours du temps

La comparaison des données entre les périodes 1978-1982, 1983-1987 et 1988-1992 montre une augmentation de l'incidence dans la plupart des pays dans les années 1980 (Tableau 4).

Les raisons d'une telle augmentation de l'incidence seraient multiples. Le nombre croissant d'hommes âgés lié à l'augmentation de l'espérance de vie et la découverte histologique de cancers sur des copeaux de résection endoscopique d'hypertrophie bénigne de la prostate viendraient en expliquer une partie (avant 1990) mais c'est surtout l'utilisation du dosage du PSA à la fin des années 1980 qui est en cause, permettant de découvrir des cancers asymptomatiques ignorés jusqu'alors. Aux États-Unis, une baisse de l'incidence de 14 % par an a été enregistrée ensuite entre 1992 et 1995 et devrait se stabiliser au niveau précédant « l'ère » du PSA. [42]

Le dosage du PSA a conduit à la découverte du cancer de la prostate plus tôt dans la vie et à un stade plus précoce. Ainsi, l'incidence dans la tranche d'âge 50-59 ans est passée de 35/100 000 en 1970 à 70/100 000 en 1989 et à 105/100 000 en 1992 (données États-Unis). Cette incidence augmente encore depuis 1992 chez les hommes de moins de 60 ans contrairement aux tranches d'âge au-delà de 60 ans. [42] Par ailleurs les formes localisées ou localement avancées ont augmenté fortement aux dépens des formes métastasées. [42] Les registres du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) du NCI (National Cancer Institute) aux États-Unis rapportent 59 à 64 % de cancers localisés au diagnostic, 20 % de cancers avec atteinte régionale, et 6-13 % de métastases à distance, pour la période 1990-1995 (http://seer.cancer.gov/publications). D'une maladie découverte souvent tardivement devant des symptômes urinaires ou métastatiques chez un homme de plus de 70 ans, le cancer de la prostate est devenu une maladie de l'homme plus jeune, à un stade plus souvent localisé et asymptomatique.

MORTALITÉ

Elle varie selon les pays mais avec des écarts moins importants que pour l'incidence (Fig. 3). Aux États-Unis, 3 % des hommes vivants aujourd'hui pourraient mourir du cancer de la prostate. En 20 ans la mortalité a augmenté aux États-Unis de 3,1 % par an entre 1987 et 1991 puis a diminué de 1,9 % par an jusqu'en 1995. [42, 61] Le nombre de décès est passé de 37 400 en 1999 à 31 900 en 2000, et une baisse de 25 % a été observée depuis le début des années 1990. L'évolution est similaire entre les Caucasiens et les Afro-Américains, même si le taux de mortalité est plus de deux fois plus élevé chez ces derniers. L'âge moyen du décès était respectivement de 78 ans et 76 ans pour les deux populations pour la période 1990-1995. Diverses hypothèses pourraient expliquer la surmortalité chez les Afro-Américains comparativement aux Américains caucasiens : début plus précoce avec un retard au diagnostic principalement, évolution tumorale plus agressive, différences sociales (recours moins facile au système de santé) ou culturelles (alimentation différente par exemple). Des études génétiques montrent des différences moléculaires entre les populations qui pourraient expliquer des différences de risque ou évolutives (polymorphismes génétiques – voir infra). Les données récentes issues de centres où le recours au système de santé est équivalent ne plaident cependant pas pour une agressivité supérieure chez les patients opérés (marges positives, stades extracapsulaires, survie). [69, 71]

En Europe, la tendance varie selon les pays depuis 1985, avec une légère augmentation dans l'ensemble, une baisse de la mortalité à la fin des années 1990 en France, et une augmentation persistante dans d'autres pays. [75, 76]

En France, la mortalité était estimée à 10 104 cas en 2000, au quatrième rang après les cancers bronchopulmonaires, colorectaux et du sein (Tableau 1).

Facteurs de risque et prévention

Les seuls facteurs de risque actuellement identifiés avec certitude sont l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou du sein et l'origine ethnique (population de souche africaine comme les Afro-Américains ou les populations des Caraïbes). D'autres facteurs de risque ont été rapportés, principalement liés à l'environnement. C'est une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux qui expliquerait les variations ethniques et géographiques de l'incidence de la maladie. Le facteur ethnique semble lié au déterminisme génétique de certains facteurs hormonaux et de facteurs permissifs aux carcinogènes environnementaux et aux habitudes socioculturelles, en particulier alimentaires.

La biologie moléculaire a permis une nouvelle approche de ces facteurs de risques, en montrant que les individus avaient un risque différent selon leur profil génétique. En effet, il existe des polymorphismes de gènes impliqués dans le métabolisme hormonal ou la détoxification des carcinogènes qui déterminent le niveau d'activité de ces gènes. Ainsi la constitution génétique particulière d'un individu (selon les polymorphismes dont il est porteur) l'expose ou au contraire le protège de l'effet des carcinogènes. Il peut s'agir, par exemple, de « carcinogènes endogènes » tels que les hormones sexuelles, tel polymorphisme déterminant une production d'hormones ou une activité des récepteurs à ces hormones plus importante et par conséquent un risque plus élevé de cancer de la prostate. De la même façon, pour les carcinogènes extérieurs (alimentaires, ultraviolets [UV], etc.), tel individu sera mieux protégé de la génotoxicité de ces facteurs car il possède un polymorphisme génétique spécifique qui détermine une activité enzymatique de

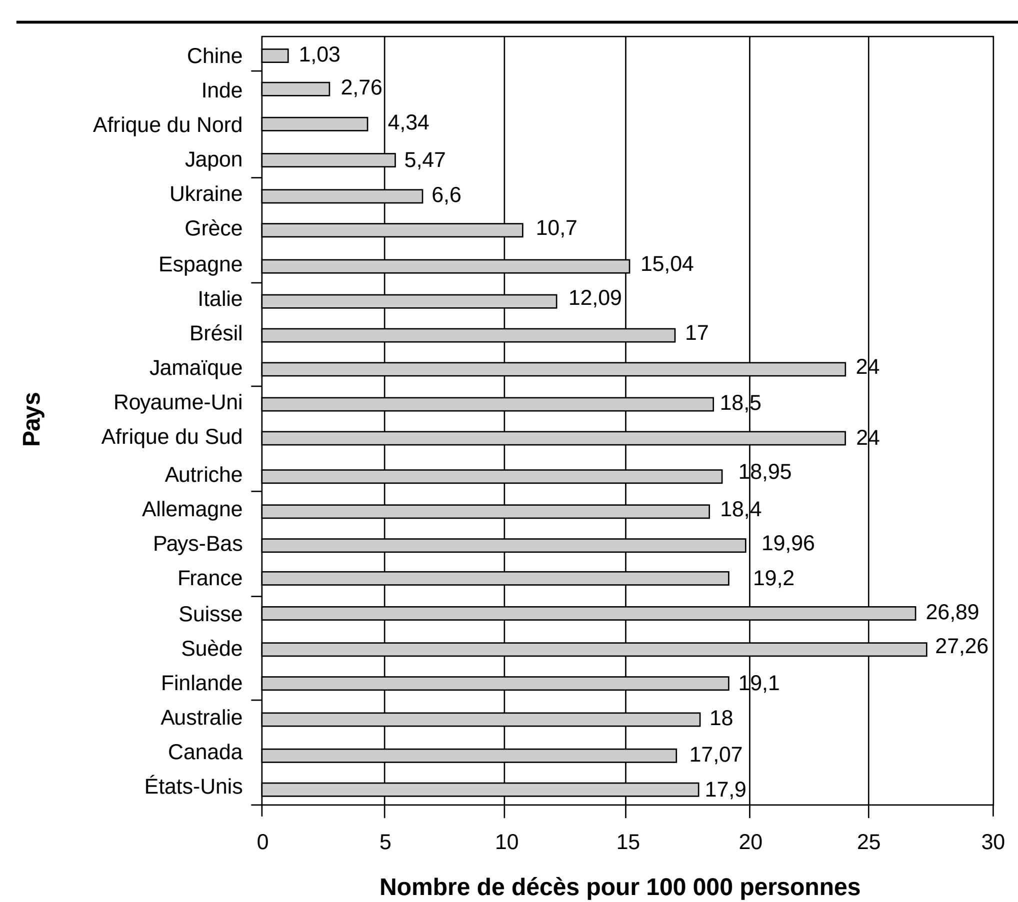


Figure 3 *Mortalité du cancer de la prostate selon les pays (standardisée pour l'âge) (statistiques année 2000) (http://www-dep.iarc.fr).*

détoxification plus importante. Les variants génétiques associés au risque de cancer de la prostate sont transmis individuellement selon les lois de l'hérédité mendélienne, mais c'est leur combinaison qui déterminera la plus ou moins grande susceptibilité à la maladie. [20] L'intérêt clinique de la définition de profils génétiques à risque est la possibilité d'entreprendre des stratégies de prévention ou de dépistage spécifiques.

FACTEURS FAMILIAUX ET HÉRÉDITÉ

Formes familiales et risque pour les apparentés

Dès les années 1950, les travaux de Morganti avaient relevé l'existence d'agrégation familiale pour le cancer de la prostate. Ultérieurement, des études cas-témoins [39] et des analyses de ségrégation [81, 91] ont évalué la part des facteurs génétiques et le mode de transmission des formes héréditaires de la maladie. [11, 20] Des formes dites « familiales », comportant au moins deux cas de cancer de la prostate dans la famille sont recensées dans 20 % des cas environ (13-26 %). [92] Parmi ces formes familiales, certaines sont liées au hasard du fait de la fréquence de l'affection, ou encore à l'exposition des membres de la famille à un carcinogène commun, alors que d'autres sont véritablement des formes héréditaires susceptibles d'être transmises au cours des générations successives. Ces dernières ne représenteraient globalement que 3,6 % des cancers de la prostate. L'appartenance à une famille où il existe un ou plusieurs cas de cancers de la prostate confère un risque relatif aux apparentés du premier degré (père, fils, frère) variant de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, les liens familiaux (1er degré ou non) et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer. Ainsi, le risque relatif (RR) de développer un cancer prostatique est estimé à 2 pour les hommes dont un apparenté au 1er degré est porteur d'un cancer de même nature. Il est de 1,7 pour les hommes ayant un apparenté au 2e degré porteur d'un cancer prostatique et de 8,8 lorsqu'il existe simultanément un apparenté au 1er et au 2e degré. Par ailleurs, le risque pour un individu est d'autant plus élevé que le cancer est survenu à un jeune âge chez l'apparenté atteint. Ainsi, le frère ou le père d'un sujet atteint d'un cancer prostatique diagnostiqué avant 50 ans, et dont un parent du 1er degré est également atteint, a un risque 7 fois plus élevé que le frère ou le père d'un sujet sans antécédent familial et dont le cancer a été diagnostiqué à 70 ans. Le RR de CaP est estimé à 4, 2,7 ou 0,8 si un parent du 1er degré est atteint d'un cancer de prostate respectivement avant 65 ans, entre 65 et 74 ans ou après 74 ans.

Critères de reconnaissance des formes héréditaires

Au sein des formes familiales, la reconnaissance d'une forme héréditaire est établie sur des critères stricts (trois cas chez des apparentés du 1er ou du 2e degré ou deux cas diagnostiqués avant l'âge de 55 ans). La transmission héréditaire peut se faire non seulement sur un mode autosomique dominant (transmission par le père atteint ou la mère) mais aussi sur un mode lié au sexe (la transmission se fait alors par les mères, atteint les fils, mais ceux-ci ne transmettront pas la prédisposition à leurs propres fils). [91] Il faut donc étendre les critères de reconnaissance des formes héréditaires aux familles d'au moins trois cas (ou deux cas avant 55 ans) chez des apparentés du 2e degré sur la branche familiale des mères et des filles des hommes atteints. [21] Cette transmission, liée au sexe, est probablement sous-estimée car la maladie ignore régulièrement une génération (Fig. 4).

Caractéristiques anatomocliniques

Hormis un âge de survenue plus précoce (de 5 à 10 ans), la majorité des études observent qu'il n'existe pas de différence anatomoclinique, évolutive ou pronostique entre les cancers familiaux et sporadiques. [2, 90] Cependant, l'hétérogénéité génétique (qui détermine les formes familiales) et la rareté des études de corrélation génotype/phénotype réalisées ne permettent pas de conclusion définitive. En effet, une analyse focalisée sur les cancers de la prostate héréditaires associés au locus de prédisposition HPC1 a retrouvé des facteurs de pronostic défavorable au diagnostic, avec des stades tumoraux plus avancés et des tumeurs moins différenciées que dans les formes non héréditaires utilisées comme contrôle. [8, 37]

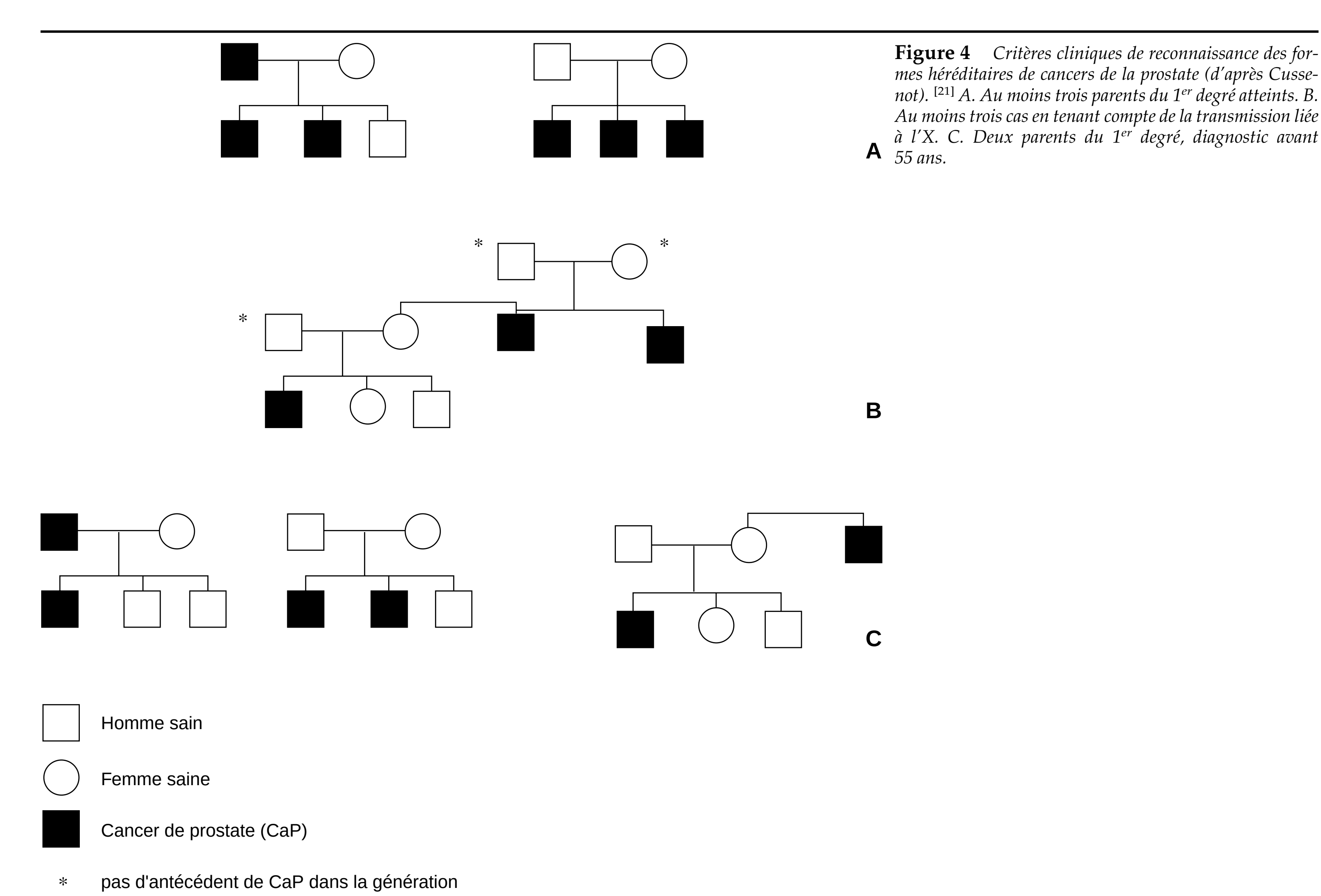


Figure 4 *Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancers de la prostate (d'après Cussenot).* [21] *A. Au moins trois parents du 1er degré atteints. B. Au moins trois cas en tenant compte de la transmission liée à l'X. C. Deux parents du 1er degré, diagnostic avant 55 ans.*

Figure 5 *Localisations chromosomiques des gènes de prédisposition au cancer de la prostate.*
A. Au moins trois parents du 1er degré atteints.
B. Au moins trois cas en tenant compte de la transmission liée à l'X.
C. Deux parents du 1er degré, diagnostic avant 55 ans.

■ *Gènes de prédisposition (Fig. 5)*

En 1996, l'équipe du John-Hopkins Hospital (Baltimore) a localisé la région 1q24-25 du chromosome 1 qui contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate *(HPC1)*. [84] En Europe, nous avons identifié en 1998 un locus de prédisposition nommé PCaP (pour gène prédisposant au cancer de la prostate/*predisposing for cancer of the prostate*) dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (en 1q42.2-43). [3, 10] Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés : HPCX (Xq27-28), HPC20 (20q13), HPC2 (17p11), PG1 (8p22-23). [96, 97] D'autres locus de prédisposition ont été suggérés dans les régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12. Ils seraient associés à des formes familiales particulièrement agressives de la maladie. Ces résultats ne font que confirmer l'hétérogénéité génétique de la prédisposition au cancer de la prostate dans sa forme héréditaire, avec d'une part, au moins un double mode de transmission, autosomique dominant et lié au

chromosome X et, d'autre part, une forte différence dans l'implication des gènes de prédisposition étudiés et l'origine ethno-géographique des familles. [51]

Au niveau des loci de prédisposition identifiés, certains gènes candidats ont été étudiés : *RNASEL* pour HPC1, *ELAC2* pour HPC2, *MSR1* pour PG1. Hormis pour *MSR1*, le petit nombre de mutations observées dans les familles analysées n'a pas pu permettre de définir clairement un gène dont les mutations seraient prédisposantes au cancer de la prostate héréditaire. Plusieurs variants *(single nucleotide polymorphisms)* pour les gènes *RNSAEL, ELAC2, MSR1* ont été associés au risque de cancer de la prostate lors d'études familiales ou cas-témoin. Leur rôle dans la prédisposition au cancer de la prostate, encore débattu, serait alors partagé dans un modèle d'hérédité polygénique.

■ *Association à d'autres cancers*

Des études épidémiologiques ont montré l'association possible d'autres cancers (cancers du sein, tumeurs cérébrales, lymphomes, cancers digestifs) aux cancers de la prostate dans certaines familles. Cela suggère l'existence de gènes de prédisposition communs. [93]

Cancer de la prostate et cancer du sein

Le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés au 1er et au 2e degré à une femme présentant un cancer du sein. La comparaison, dans différents pays, des taux de mortalité par cancer de la prostate et cancer du sein a montré une corrélation : il existe un rapport de 0,6 entre le taux de mortalité du cancer de la prostate et celui du cancer du sein, ce chiffre étant assez constant d'un pays à l'autre. Les gènes *BRCA1* (17q21) et *BRCA2* (13q12-13), qui prédisposent au cancer du sein héréditaire, ont également été évoqués pour le cancer de la prostate. Aucune analyse de liaison n'a cependant, à ce jour, confirmé une prédisposition commune aux deux cancers. Actuellement, une seule famille ou coexistaient des cancers du sein et de la prostate, a été rapportée avec une mutation de *BRCA1* (185delAG). Cependant, dans les familles avec cancers du sein et cancers de la prostate avant l'âge de 55 ans, des mutations de *BRCA2* sont clairement identifiées en particulier dans l'exon 11 (région « OCCR » associée au risque d'association au cancer de l'ovaire). Des mutations germinales de *BRCA2* sont retrouvées chez 2 % des hommes atteints d'un cancer de la prostate avant l'âge de 55 ans. [24, 32] La proportion de cancers de la prostate héréditaires en rapport avec *BRCA2* reste cependant peu fréquente, moins de 5 % des formes de cancers de la prostate familiaux, expliquant probablement leur absence de mise en évidence dans les analyses de liaison. [50]

Cancer de la prostate et autres cancers

L'association à des tumeurs cérébrales a été confirmée par la localisation d'un gène *(CAPB)* localisé en 1p36, prédisposant à ces deux tumeurs. Récemment, dans une étude nationale finlandaise portant sur les apparentés au 1er degré de 1 546 proposants atteints de cancer de prostate, une élévation significative du risque de cancer gastrique a été observée dans la généalogie de patients présentant un début précoce de cancer prostatique (âge au diagnostic < 55 ans). Dans ces familles, la recherche de mutations germinales du gène de la cadhérine E, prédisposant à certaines formes familiales de cancer de l'estomac, n'a pas retrouvé d'association au cancer de la prostate.

FACTEURS HORMONAUX ET AUTRES FACTEURS DE CROISSANCE

Les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le cancer de la prostate d'autre part.

Certains facteurs de risque ne sont en fait que la traduction de ces facteurs hormonaux. Il en est ainsi des associations entre cancer de la prostate, taille et poids des individus, poids de naissance, calvitie du vertex, ou activité sexuelle.

■ *Androgènes*

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate normale et dans la progression (promotion) des cancers de la prostate est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940. Il est à la base du traitement hormonal du cancer de la prostate. Quelques études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires sur l'association entre taux d'androgènes circulants et risque de cancer de la prostate. Une méta-analyse concluant finalement qu'un taux de testostérone élevé expose à un risque supérieur à la normale. [82] Une des fonctions importantes du récepteur aux androgènes est d'activer l'expression de gène-cibles qui contrôlent la différenciation et la prolifération des cellules prostatiques. L'activation du récepteur des androgènes par ses ligands dépend de leur concentration et de leur type. Les taux d'androgènes actifs au niveau de la prostate sont déterminés par le taux d'androgènes circulants essentiellement d'origine testiculaire, à un moindre degré d'origine surrénalienne, mais aussi par la transformation intraprostatique d'androgènes à partir des précurseurs androgéniques circulants. Ainsi, la testostérone circulante est métabolisée dans la prostate en dihydrotestostérone (dix fois plus active sur le récepteur des androgènes que la testostérone) par l'enzyme 5-alpha-réductase de type 2. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sont d'ailleurs proposés en thérapeutique dans le traitement de l'hypertrophie bénigne prostatique et un essai a été entrepris pour la prévention du cancer de la prostate sur un effectif de plus de 18 000 hommes (PCPT pour Prostate Cancer Prevention Trial). [89] Après 7 années de suivi, l'incidence cumulée de cancer de la prostate est de 24,4 % dans le groupe placebo versus 18,4 % dans le groupe traité par finastéride. Ces taux de détection dans les deux groupes sont nettement plus élevés que dans les études classiques de dépistage et pourraient être en rapport avec les biopsies systématiquement réalisées dans cette population d'hommes en fin d'étude, posant le problème d'une éventuelle surdétection de cancers de petite taille aux caractéristiques voisines des cancers détectés dans les séries autopsiques. La deuxième observation est l'existence d'une proportion de cancers de haut grade supérieure dans le groupe traité par finastéride, posant la question de l'effet du finastéride sur la sélection et/ou l'émergence de cancers plus agressifs. Il est donc trop tôt pour juger de l'intérêt d'une chimioprévention à grande échelle, des données complémentaires étant nécessaires pour préciser ces observations récentes. De plus, les effets secondaires potentiels du finastéride sur la sexualité doivent être pris en compte. [80, 89]

La recherche de polymorphismes associés au risque de cancer de la prostate a porté sur les enzymes clés du métabolisme des androgènes et sur le récepteur aux androgènes.

Récepteur aux androgènes

L'activité transcriptionnelle du gène du récepteur des androgènes (AR) activé par son ligand est déterminée par la région N-terminale de sa protéine. Ce domaine transcriptionnel est codé par l'exon 1 du gène AR contenant des répétitions CAG et GGC (microsatellites). Un petit nombre de répétitions CAG (< 18-23) ou GGC (< 16) est associé à un haut niveau de transactivation du récepteur AR et a aussi été associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate. Il a été montré que la prévalence des allèles courts en CAG et GGC est élevée chez les Afro-Américains qui ont par ailleurs un risque élevé de développer un cancer de la prostate, intermédiaire chez les Blancs non hispaniques à risque intermédiaire, basse chez les Asiatiques à très faible risque. [46] Globalement, ces données sont interprétées comme suggérant une possible association entre les polymorphismes du gène des récepteurs aux androgènes et le développement du cancer prostatique. Dans notre expérience européenne, les distributions alléliques en allèles courts CAG et GGC étaient très similaires dans les populations contrôle et dans tous les sous-groupes de cancers de la prostate que ce soit par classe d'âge ou par grade de différenciation des tumeurs. Nous en avons conclu que le polymorphisme lié au gène AR ne pouvait pas être utilisé comme facteur prédictif du cancer de la prostate dans les populations française et allemande. [19]

5-alpha-réductase de type 2

Un polymorphisme du gène de l'enzyme 5-alpha-réductase de type 2 (gène *SRD5A2* localisé en 2p23) est fréquemment retrouvé dans les populations afro-américaines et a été associé au risque de cancer de la prostate. Le premier site de polymorphisme a été identifié au niveau de son dernier exon (région 3' transcrite mais non traduite) sous forme de dinucléotides TA répétés 0, 9 ou 18 fois. Du fait de la localisation du polymorphisme, la variation des répétitions de TA ne devrait modifier ni la structure ni la fonction de l'enzyme. En revanche, elle pourrait modifier la régulation de sa production et ainsi conférer une susceptibilité individuelle accrue aux personnes ayant des allèles $(TA)_{18}$. Ces allèles $(TA)_{18}$ sont retrouvés quasi exclusivement dans les populations afro-américaines. [44, 56] Nous ne l'avons observé en France que pour des sujets originaires des Antilles. Au niveau de l'exon 1, deux variants génétiques modifieraient l'activité de 5-alpha-réductase de type 2. Le premier variant A49T augmente l'activité de la 5-alpha-réductase de type 2, [58] elle a été associée au risque de cancer de la prostate et au risque de récurrence tumorale après traitement chirurgical. Sa fréquence a été estimée jusqu'à 14 % dans un groupe de patients afro-américains atteints d'un cancer de la prostate. Dans notre expérience, nous n'avons pas retrouvé pour une population française de sujets dits « caucasiens » d'association entre le risque de cancer de la prostate et le polymorphisme TA. Le variant A49T a été retrouvé chez les sujets atteints et les sujets témoins avec un taux d'environ 6 %. Le deuxième variant consiste au remplacement d'une valine en leucine dans le codon 89. Les sujets homozygotes (Leu/Leu) auraient moins de risque de développer un cancer de la prostate. Ce risque serait plus fréquent dans les populations asiatiques. [31] Nous n'avons pas retrouvé cet effet protecteur dans une population française, caucasienne, où la fréquence des génotypes Leu/Leu était de 10 %.

Métabolisme des androgènes

La recherche d'une susceptibilité pour le cancer de la prostate a porté également sur plusieurs gènes candidats impliqués dans le métabolisme, la synthèse ou la sensibilité aux androgènes. L'enzyme CYP3A4 est impliquée dans le métabolisme des androgènes par l'oxydation de la testostérone en 2β, 6β ou 15β hydroxytestostérone. Un polymorphisme situé au niveau de la partie 5' régulatrice du gène (mutation A en G), nommé CYP3A4-V, serait associé aux adénocarcinomes prostatiques de grade et de stade supérieurs à ceux retrouvés en présence de l'allèle non muté. [72, 77] Les enzymes CYP17 (17-alpha-hydroxylase) et HSD3B1 & B2 (3-bêta-hydroxystéroïde-déshydrogénase type 1 et type 2) interviennent dans la synthèse de la testostérone. Pour ces deux enzymes, un polymorphisme a été associé à un risque accru de cancer de la prostate. Pour le gène CYP17, la variation de séquence est située dans la région promotrice 5' et correspond à une transition T à C. Pour les gènes *HSD3B1* et *B2*, elle correspond aux variants B1-N367T et B2-C759G. [16]

■ *Œstrogènes*

L'aromatisation périphérique de la testostérone en œstrogènes et l'augmentation du rapport œstrogènes/testostérone au cours du climatère masculin suggèrent également que les œstrogènes pourraient être impliqués dans la carcinogenèse, mais les données restent encore incomplètes et parfois contradictoires. En effet, le métabolisme des œstrogènes en hydroxy-œstrogènes, composés génotoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy), sous l'action des CYP1A1, CYP1B1 et CYP3A4 est en faveur d'un effet carcinogène de l'élévation des taux d'œstrogènes avec l'âge. À l'opposé, l'activation du récepteur bêta des œstrogènes par ses ligands régulerait négativement le récepteur des androgènes et est à l'origine d'essai de prévention des cancers de la prostate par des SERM *(selective estrogen receptor modulator)* comme le tamoxifène.

À l'instar du cancer du sein, les variants génétiques impliqués dans le métabolisme des œstrogènes [53] pourraient être en cause dans la carcinogenèse prostatique. Récemment, nous avons montré une augmentation du risque de cancer de la prostate associée au polymorphisme (allèle 171bp, STRP- intron 4) du gène du CYP19 (aromatase) impliqué dans la synthèse des œstrogènes et du variant (GGGA repeat-Intron 1) du gène du récepteur α des œstrogènes. De plus, quelques études ont suggéré que le polymorphisme du gène du CYP1B1, principale enzyme à l'origine des 4-hydroxy-œstrogènes, était également associé à un risque accru de cancer de la prostate.

■ *Vitamine D et son récepteur (VDR)*

Contrairement aux androgènes, la vitamine D a un rôle inhibiteur de la prolifération tumorale prostatique. Des études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de vitamine D étaient associés à un risque plus faible de cancer de la prostate, ce qui concorde avec l'existence d'une incidence plus élevée de l'affection dans les pays à faible ensoleillement. [45, 87] Les radiations UV pourraient ainsi avoir un rôle protecteur par le biais du métabolisme de la vitamine D. Le gène du récepteur à la vitamine a été étudié et certains polymorphismes du gène sont associés au risque de cancer de la prostate. Le gène *VDR* est situé sur le bras long du chromosome 12 en q12-14. Il est constitué de neuf exons. Il code pour le récepteur de la vitamine D, qui fait partie de la superfamille des facteurs de transcription nucléaire ligand-dépendants. Parmi les quatre polymorphismes associés au risque de cancer de la prostate, trois d'entre eux sont déterminés par l'action d'une enzyme de restriction. Le premier est situé au niveau de l'intron 8 et modifie l'action de l'enzyme de restriction Bsm I. Les allèles sont de deux types, B ou b. Le génotype BB augmenterait le risque de cancer de la prostate par rapport au génotype bb, en particulier chez l'homme âgé. Mais aucune modification fonctionnelle n'a pu être associée à ce polymorphisme. Le second polymorphisme est situé au niveau de l'exon 9. Il modifie l'action de l'enzyme de restriction Taq I. Deux allèles sont décrits, T et t. Les hommes avec un génotype tt auraient un risque trois fois moindre de développer un cancer de la prostate que les hommes ayant l'allèle T (hétérozygote ou homozygote). Le troisième est situé au niveau du codon d'initiation ATG qui peut se présenter sous la forme ACG raccourcissant le récepteur à la vitamine D de trois acides aminés. Ce polymorphisme modifie l'action de l'enzyme de restriction Fok I. Les allèles ont été dénommés f en présence du site de restriction (ATG) et F en l'absence du site de restriction (ACG). La prévalence de l'allèle f dans les populations européennes caucasiennes est plus élevée que dans les populations africaines. Une association entre le polymorphisme Fok I (allèle f) et le cancer de la prostate a été retrouvée pour une population de sujets caucasiens d'origine française et allemande. [18] Enfin, le dernier polymorphisme correspond à une séquence poly-A située dans la partie 3' transcrite mais non traduite du gène. Le nombre de répétitions A varie entre 13 et 24, séparant les allèles en deux types S (*short* < 18 allèles) et L (*lenght* ≥ 18 allèles). La différence de longueur des allèles n'affecterait pas directement la fonction des récepteurs à la vitamine D mais une association à un risque de cancer prostatique de haut grade et survenant avant 70 ans a été retrouvée avec le génotype S/L.

■ *Insulin growth factor 1*

Le récepteur aux androgènes et le récepteur à la vitamine D exercent leurs effets en partie par le biais d'*insuline growth factor* 1 (IGF-1). L'activité d'IGF-1 au niveau de la prostate est régulée par des protéines de liaison telles que IGF-*binding protein 3* (BP-3) qui déterminent sa biodisponibilité, cette dernière étant régulée négativement par les androgènes et positivement par les analogues de la vitamine D. Le taux sanguin circulant d'IGF-1 est corrélé au risque de cancer de la prostate [13] et certains polymorphismes du gène régulant la transcription d'IGF-1 sont corrélés au taux circulant. [7, 14, 17]

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX : ALIMENTATION ET AUTRES FACTEURS

Pour ces facteurs, les études épidémiologiques ont parfois des difficultés à affirmer leur rôle compte tenu de la multiplicité des biais possibles, ce qui explique les résultats parfois contradictoires rapportés pour un même facteur de risque. [7, 38]

Aliments à risque

La viande rouge a été incriminée, en particulier en cas de cuisson à haute température. [66] L'alimentation riche en graisses augmenterait le risque essentiellement par le biais des acides gras poly-insaturés (acide alpha linolénique) selon des mécanismes divers : augmentation du taux d'hormones sexuelles, réponse immunitaire, composition des membranes cellulaires en phospholipides, formation de radicaux libres, diminution de la vitamine D, augmentation de l'IGF-1, ou action sur le 5-alpha-réductase-de type 2. [7] De même, la consommation de calcium et de produits laitiers est associée à un risque plus élevé de cancer. [12, 38]

Aliments protecteurs

Certains aliments ont été promus au rang de facteurs protecteurs, voire de véritables alicaments pour la prévention du cancer de la prostate, car leur consommation est corrélée à une diminution du risque de cancer de la prostate.

Les observations épidémiologiques qui avaient montré l'incidence croissante des cancers de la prostate « cliniques » (symptomatiques) chez les populations migrantes de l'Asie vers les États-Unis ont été les premières à faire suspecter le rôle de facteurs d'environnement tels que l'alimentation dans la carcinogenèse prostatique. Alors que des études autopsiques chez des hommes décédés d'autres causes que le cancer de la prostate avaient montré la même fréquence de lésions « histologiques » (infracliniques) de cancers chez les Américains et les Asiatiques vivant dans leurs pays respectifs, il existait une plus grande fréquence de cancers cliniques chez les migrants asiatiques que dans leur pays d'origine. L'hypothèse était que les Asiatiques migrants avaient changé de mode de vie en particulier alimentaire et que des facteurs carcinogènes pouvaient exister dans l'alimentation aux États-Unis ou encore que l'alimentation asiatique abandonnée par les migrants avait un effet protecteur, conduisant à une progression des cancers purement histologiques vers des cancers « cliniques ». Les habitudes alimentaires différentes entre les deux populations ont conduit à étudier les aliments concernés. De façon plus générale, les études de l'impact de l'alimentation sur la carcinogenèse apportent des résultats parfois contradictoires probablement parce qu'il existe de nombreux biais dans les études rétrospectives de type cas-témoins et que les études prospectives de populations soumises à un régime alimentaire particulier suffisamment longtemps sont difficiles à réaliser. L'expérimentation sur des modèles animaux vient apporter des arguments complémentaires importants en tenant compte toutefois de la difficulté d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine.

Polyphénols du thé vert

Le thé vert a des propriétés anti-oxydantes par le biais de polyphénols (*epigallocatechin-3-gallate* – EGCG) et leur action antiproliférative est double : propriétés proapoptotiques démontrées expérimentalement [1, 74] et inhibition de l'ornithine décarboxylase, enzyme associée à la prolifération dans le cancer de la prostate. [40] Le thé vert ainsi que le difluorométhyl ornithine (DFMO), inhibiteur de l'ornithine décarboxylase sont de bons candidats potentiels pour des essais cliniques de prévention.

Phyto-estrogènes

Les aliments à base de soja contiennent des isoflavones qui ont une faible activité estrogénique. La génistéine est l'isoflavone prédominant et possède des propriétés inhibitrices des récepteurs de la tyrosine kinase (*epidermal growth factor receptor* [EGFR], her2/neu) impliqués dans la carcinogenèse prostatique. [22] Son action anticancéreuse a été montrée expérimentalement chez l'animal mais des études de prévention utilisant les dérivés du soja sont nécessaires afin de confirmer ou non les premières études encourageantes. [48]

Lycopène

Présent en grande quantité dans les tomates, ce caroténoïde antioxydant aurait un rôle protecteur. La cuisson augmente la biodisponibilité du lycopène de la tomate conduisant à l'effet protecteur. La réduction du risque de cancer de la prostate varie de 21 à 36 % selon les études. [34, 62]

Sélénium

Ce microélément d'origine minérale est un composant de la gluthation peroxydase antioxydante. Depuis les observations qui avaient montré une moindre mortalité dans les pays à sol riche en sélénium, des études prospectives ont confirmé son rôle protecteur. [64] Une prévention aux doses étudiées (200 µg/j) est envisageable avec une faible toxicité digestive. Des études prospectives sont en cours, en particulier chez les hommes à risque élevé de cancer.

Vitamine E

La vitamine E, ou alpha tocophérol, a un rôle antioxydant contre les radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires. Son rôle protecteur par un mécanisme proapoptotique et antiprolifératif, objectivé in vitro, a été montré dans plusieurs études. Dans une étude finlandaise chez des fumeurs, le risque de cancer de prostate était réduit de 32 % et la mortalité de 41 % par rapport au placebo, résultat confirmé par Eichholzer qui montre un risque plus élevé en cas de faible taux plasmatique de vitamine E. [25, 43] Bien que des études de confirmation soient nécessaires chez les non-fumeurs, de faibles doses de vitamine E peuvent être proposées dans le cadre d'une stratégie de prévention. L'étude randomisée SELECT (« The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial »), dont les résultats sont attendus en 2013, étudie l'impact de la vitamine E ou du sélénium (isolément ou en association) sur l'incidence du cancer de la prostate et devrait pouvoir étayer l'intérêt de cette stratégie. [52]

Autres facteurs

L'exposition aux UV aurait un rôle protecteur par le biais de la vitamine D. Il n'a pas été montré d'incidence supérieure du cancer de la prostate chez les fumeurs mais en revanche, la mortalité par cancer de la prostate serait plus élevée. [33, 55] La consommation d'alcool n'est pas un facteur de risque, ni divers toxiques professionnels comme les pesticides. Enfin, ni la vasectomie ni l'activité sexuelle ne semblent avoir de rôle déterminant. [7]

Polymorphismes génétiques et facteurs environnementaux

De la même façon que des polymorphismes génétiques particuliers exposent à des risques différents pour les facteurs endogènes (hormonaux, facteurs de croissance), des études ont montré que la susceptibilité aux carcinogènes de l'environnement avait un déterminisme génétique. Plusieurs catégories de gènes ont ainsi été étudiées : glutathion S transférase (génotypes homozygotes pour l'allèle « null » de la GSTP 1), N-acétyl transférase (allèle NAT1*10 et phénotype *« higher acetylor »*), cytochromes CYP2D6 (phénotype PM), CYP2C19, et gène de la quinone oxydoréductase. [20, 78]

Étiologie. Aspects moléculaires de la carcinogenèse [20, 23]

L'étiologie du cancer de la prostate reste inconnue mais les connaissances sur les événements moléculaires complexes responsables de l'initiation et de la progression tumorale sont sans cesse croissantes depuis 10 ans grâce aux techniques de biologie moléculaire. Le rôle des altérations génétiques dans la carcinogenèse prostatique est souligné par les observations de cancers héréditaires et par la mise en évidence d'altérations spécifiques du génome au sein des tumeurs. Les recherches d'altérations génétiques dans les

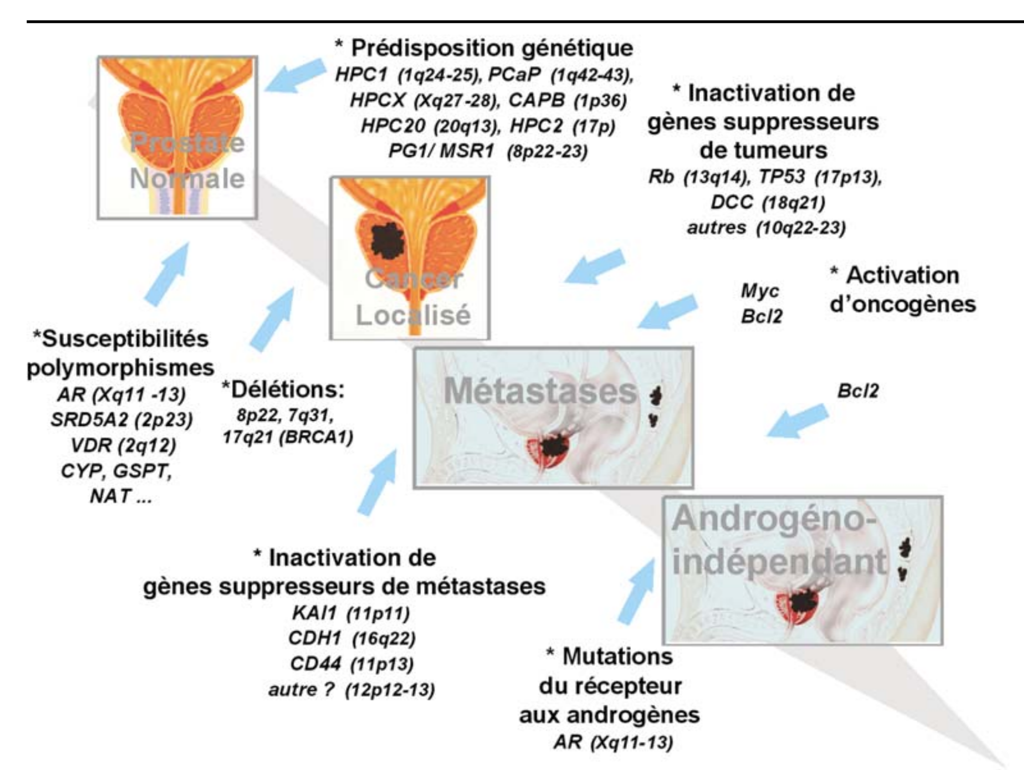


Figure 6 *Altérations génétiques impliquées dans la carcinogenèse prostatique.*

tumeurs aux différents stades (néoplasie intraprostatique, cancers localisés ou métastatiques, échappement hormonal…) ainsi que les modèles expérimentaux qui permettent de tester l'impact des modifications du génome sur la croissance tumorale ont permis une approche moléculaire de l'affection. Si, actuellement, aucune des altérations identifiées n'est utilisée dans la pratique courante, ces progrès devraient permettre, outre la compréhension des mécanismes, une meilleure définition des tumeurs en complément des données microscopiques et l'identification de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques, voire de cibles thérapeutiques. Les altérations concernent différentes catégories de gènes : gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire (oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs), gènes de réparation de l'ADN, ceux de l'apoptose (bcl-2), et ceux qui codent pour des protéines comme les protéines d'adhésion cellulaire, les facteurs angiogéniques ou les métalloprotéinases potentiellement impliqués dans les mécanismes d'invasion et de métastases.

La carcinogenèse prostatique est un phénomène multiétapes où des altérations génétiques successives sont associées aux différentes phases de l'histoire naturelle de la tumeur, ce qui est montré par le nombre croissant d'altérations en fonction de l'évolution tumorale. Dans les cancers sporadiques, les altérations sont acquises au cours de la vie, ce qui explique la plus grande fréquence des cancers lors du vieillissement. Dans les formes héréditaires, un certain nombre d'altérations génétiques existent déjà à la naissance dans les cellules prostatiques ce qui explique la survenue plus précoce de l'affection. La séquence supposée des événements dans le cancer de la prostate fait intervenir plusieurs types de gènes aux différentes phases de l'évolution selon un schéma qui reste à confirmer et qui est régulièrement actualisé (Fig. 6). [20]

ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Les plus fréquentes sont des gains de matériel en 7p, 7q, 8q et Xq et des pertes en 8p, 10q, 13q et 16q. [20, 23, 26]

PERTES D'HÉTÉROZYGOTIES

Les pertes d'hétérozygoties (*loss of heterozygozity*, LOH) font suspecter la présence de gènes suppresseurs sur les chromosomes où elles siègent. Les LOH les plus fréquentes (70 %) sont situées en 8p sur deux sites distincts (8p23 et 8p12-22), et sont observées dès le stade de PIN suggérant l'intervention précoce dans la progression tumorale. Parmi les gènes suppresseurs candidats en 8p figure *NKX3-1* qui est sous-exprimé dans les cellules tumorales prostatiques. Toutefois, même si ce gène semble androgénorégulé, aucune altération génétique de *NKX3-1* n'a, à ce jour, été mise en évidence pour confirmer son implication dans la tumorigenèse prostatique.

Des LOH du locus 10q22-23 (région du gène *PTEN*) sont observées dans 55 % des cas et une sous-expression de *PTEN* a été corrélée aux formes de haut grade (score de Gleason > 7) et de stade localement avancé. Par ailleurs des mutations de *PTEN* ont été détectées dans 30 % des tumeurs au stade de l'échappement hormonal. *PTEN* est responsable de l'inactivation de PIP3 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate) qui est un second messager qui est produit après activation de la PIP3 kinase en réponse à la liaison à des facteurs de croissance, incluant IGF-1. Par le biais de la protéine kinase AKT, PIP3 inhibe l'apoptose et accélère la prolifération cellulaire. Toujours sur le chromosome 10, une publication a rapporté que le locus du gène *KLF6* (10p15), facteur de transcription régulateur positif de p21, est délété dans 77 % des tumeurs et que le gène lui-même présente des mutations dans 55 % des cas.

Des LOH sont observées en 12p12 chez 50 % des patients atteints de cancer de la prostate métastasé. Sur ce locus siège le gène p27/KIP1 qui a un rôle inhibiteur du cycle cellulaire via les cyclines et dont il a été montré que la perte d'expression est corrélée au risque de récidive biologique après prostatectomie, mais aussi sur une réduction de la survie dans les cancers localement avancés.

Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence des LOH au niveau du gène *BRCA1* (17q21) prédisposant au cancer du sein, évoquant son rôle potentiel de gène suppresseur pour les cancers de la prostate.

Des LOH sont fréquemment observées au locus du gène *DCC « (deleted in colorectal carcinoma) »* en 18q21 et dans près de 80 % des cas une perte d'expression du gène *DCC* est observée. D'autres potentiels gènes supresseurs candidats de la région ont été également étudiés, en particulier les deux membres de la famille des smad protéines (*DPCA/SMAD4* et *MADH2/SMAD2*), qui sont des membres importants pour la voie de signalisation du TGFβ, mais sans preuve concluante sur leur implication dans la carcinogenèse prostatique.

D'autres régions chromosomiques sont également le siège de fréquentes LOH, et notamment le bras long du chromosome 7 (7q31) où un locus de prédisposition pour les cancers de la prostate familiaux a récemment été identifié. Dans cette région, plusieurs gènes présentent des baisses d'expression dans les cancers prostatiques, comme les gènes de la cavéoline 1 et 2 (*CAV1* et *CAV2*) ou le gène de la testine *(TES)*. Toutefois, aucune corrélation avec la carcinogenèse prostatique n'a été démontrée. Pour le locus HPC1 (1q24-25) impliqué dans environ 6 % des cancers prostatiques héréditaires, les pertes d'allèles sont retrouvées dans 7 % des tumeurs, sans qu'il y ait de différence selon le statut familial.

D'autres localisations de pertes d'hétérozygotie ont été rapportées principalement à des stades avancés. L'inactivation des gènes suppresseurs *TP53, RB1* et *CDKN2A* est rapportée majoritairement en cas de métastases ou d'échappement hormonal suggérant un rôle tardif dans la progression tumorale.

GAINS DE MATÉRIEL CHROMOSOMIQUE

L'amplification de c-erbB2 est rare dans le cancer de la prostate, contrairement à l'amplification de myc (facteur de transcription) localisé en 8q, qui est corrélée à un stade tardif et à un pronostic défavorable. *PSCA*, le gène de l'élongine c ou *EIF3S3*, localisés en 8q, pourraient être d'autres gènes concernés par l'amplification sur ce site. L'association significative entre la surexpression de myc et l'expression élevée de la sous-unité catalytique de la télomérase (hTERT) confirme le rôle de myc dans l'activation de cette enzyme. Le gène du récepteur aux androgènes localisé en Xq12 est amplifié dans les cancers hormonorésistants.

HYPERMÉTHYLATION DU PROMOTEUR

L'hyperméthylation du promoteur du gène de la glutathion S transférase *(GSTPI)* le rend inactif, empêchant son rôle protecteur contre la génotoxicité de certains carcinogènes. Cette altération est fortement liée à la carcinogenèse prostatique, observée dans plus de 90 % des cancers et 75 % des lésions de PIN de haut grade. D'autres gènes sont réprimés de la même façon : *EDNRB* qui code pour le récepteur à l'endothéline B, *CD44* qui a un rôle de gène suppresseur de métastases, *Er-α* et *ER-β* qui codent respectivement pour les récepteurs aux œstrogènes α et β.

GÈNES IMPLIQUÉS DANS L'INVASION ET LES MÉTASTASES

Les cadhérines sont des protéines d'adhésion qui ont un rôle essentiel dans le maintien de la différenciation et de l'intégrité des épithéliums. Il a été montré des associations entre des altérations de l'expression de la cadhérine E et le cancer de la prostate à un stade avancé, mais aussi de l'α-caténine ou d'autres molécules d'adhésions sous-exprimées telles que la laminine 5, le collagène VII ou la β4 intégrine. Plusieurs gènes suppresseurs de métastases sont aussi altérés, tels que *CD 44, KAI-1, NM23*, le gène de la mapsine, *BRMS1, KISS1* ou encore *MAP2K*. [49] La surexpression de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), facteur angiogénique régulé par les androgènes, est retrouvée dans la plupart des cancers prostatiques et serait corrélée à l'agressivité tumorale.

TÉLOMÉRASES

Une activité accrue des télomérases a été montrée dans plus de 80 % des cas sur des cellules tumorales à partir de pièces de prostatectomies, mais aussi dans les lésions de PIN de haut grade. Cette hyperactivité télomérasique pourrait donc être responsable précocement d'une instabilité du génome observée dans le cancer de la prostate, responsable d'altérations chromosomiques multiples et fréquentes. Par ailleurs, une instabilité des microsatellites a été mise en évidence dans le cancer de la prostate, témoignant de l'altération de gènes de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

RÉCEPTEUR AUX ANDROGÈNES

Du fait de l'hormonodépendance de la prostate, le gène du récepteur aux androgènes (Xq11-12) a été étudié en particulier pour décrypter les mécanismes de l'échappement hormonal. C'est un facteur de transcription nucléaire ligand-dépendant, codé par le gène *AR* (Xq11-12). Outre son rôle dans certaines susceptibilités génétiques au cancer de la prostate, ce gène est également impliqué dans le processus carcinologique notamment à la phase d'échappement hormonal, soit du fait de la survenue de mutations, soit en raison d'une dérégulation de son expression ou du complexe d'activation, ou soit enfin en raison d'une perte de l'activation apoptotique. Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence des mutations du gène *AR*, rarement pour des tumeurs localisées, mais surtout dans des cancers prostatiques en échappement hormonal. La plupart des mutations décrites le sont dans le domaine de liaison au ligand. Toutes ne sont pas à l'origine d'un changement de la séquence protéique, mais certaines présentent la propriété de pouvoir être activées par d'autres stéroïdes, tels que les œstrogènes, le cortisol ou la progestérone. Ces mutations pourraient expliquer la possibilité de stimulation et non plus de blocage du récepteur par les médicaments anti-androgènes (syndrome de retrait des anti-androgènes). La relation de cause à effet entre mutation du gène *AR* et hormono-indépendance reste à éclaircir. En effet, le problème se pose de savoir si les mutations observées résultent du blocage hormonal ou si, au contraire, elles existaient préalablement au traitement qui a sélectionné des cellules hormono-indépendantes. Une amplification du gène *AR* a, par ailleurs, été observée dans 30 % des tumeurs en échappement et pourrait expliquer la persistance d'une facilitation de la croissance cellulaire même en présence de faibles concentrations d'androgènes lors du blocage androgénique thérapeutique. Cette augmentation d'expression s'associe à une sous-expression du récepteur β des œstrogènes, régulateur négatif du récepteur des androgènes.

GÈNES IMPLIQUÉS DANS L'APOPTOSE

La suppression de l'apoptose est un des mécanismes importants de la carcinogenèse, parallèlement à l'augmentation de la prolifération cellulaire. *Bcl-2*, gène suppresseur de l'apoptose et le gène *TP53* (17p13) sont surexprimés dans le cancer prostatique témoignant de leur implication en particulier à un stade tardif de l'affection. Ils pourraient aussi avoir un rôle dans la radiorésistance de certains cancers de la prostate. Ainsi, la proportion de cancers exprimant *bcl-2* sur des biopsies préthérapeutiques est plus élevée en cas d'échec de radiothérapie (41 %) qu'en cas de succès (8 %).

AUTRES GÈNES

La protéine de régulation du cycle cellulaire CDKN1B codée par le gène *Cdkn1b/p27*$^{kip\ 1}$, est sous-exprimée dans le cancer de la prostate et cette sous-expression a une valeur pronostique défavorable. La protéine FAS *(fatty acid synthetase)* est souvent surexprimée dans le cancer de la prostate et des inhibiteurs de FAS pourraient être proposés en thérapeutique au stade de l'échappement hormonal. D'autres gènes sont surexprimés : le gène de l'hepsine (protéase transmembranaire), le gène *AMACR (alpha methylacyl-CoA racemase)* qui a un rôle dans l'oxydation des acides gras et dont la spécificité pourrait permettre de l'utiliser comme marqueur diagnostique, ou encore *EZH2* (*polycomb group protein*-répresseur de la transcription).

La revue non exhaustive de ces altérations génétiques reflète la complexité des mécanismes en jeu et l'absence d'altération dominante d'un gène en particulier. Les nouvelles technologies, utilisant les *microarrays* par exemple, permettent d'étudier l'expression de plusieurs centaines de gènes simultanément sur un

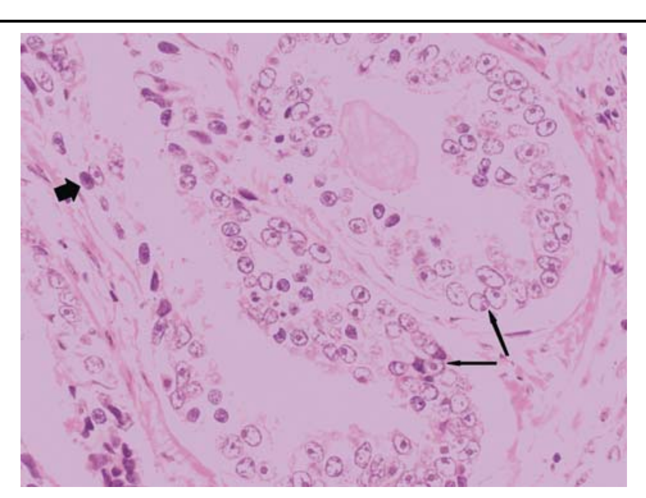


Figure 7 *Néoplasie intraépithéliale de grade 3. Prolifération intraglandulaire pseudostratifiée, en touffe, caractérisée par des atypies nucléaires importantes : chromatine irrégulière, anisocaryose, nucléolomégalie (flèches fines). L'assise cellulaire basale est discontinue (flèche épaisse) (hématéine-éosine-safran × 40). Photo du laboratoire d'anatomopathologie, CHU de Brest, docteur A. Volant, docteur L. Doucet.*

même échantillon de tissu, ouvrant encore de nouvelles perspectives dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la carcinogenèse prostatique. [57]

Anatomopathologie

Elle occupe une place essentielle pour le diagnostic du cancer de la prostate, la stadification, l'évaluation pronostique et la détermination des indications thérapeutiques. L'utilisation de nouveaux marqueurs issus de la connaissance des mécanismes moléculaires devrait encore accroître le champ de l'anatomopathologie pour définir des « profils tumoraux » complémentaires des techniques microscopiques classiques (classification moléculaire des tumeurs). L'adénocarcinome prostatique est la forme habituelle de cancer de la prostate. Ne seront pas abordées ici les autres tumeurs rares de la prostate tels que les sarcomes, les lymphomes ou les carcinomes transitionnels.

NÉOPLASIE INTRAÉPITHÉLIALE (« PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA » OU PIN)

La néoplasie intraépithéliale (PIN) est constituée d'acini ou de canaux prostatiques dont l'architecture est bénigne mais qui sont composés de cellules atypiques de haut grade (Fig. 7). Elle était auparavant appelée dysplasie intracanalaire et il en existe trois types : PIN de grades 1, 2, ou 3 correspondant aux dsyplasies de faible grade, dysplasie moyenne ou sévère. La dénomination de PIN de haut grade regroupe les PIN des grades 2 et 3 alors que la PIN 1 correspond aux PIN de faible grade. Plusieurs arguments permettent de considérer les lésions de PIN de haut grade comme des lésions précancéreuses : présence de ces lésions en cas de cancer de la prostate contrairement à la prostate normale, augmentation du nombre de foyers de PIN en cas de lésions cancéreuses multifocales, localisation préférentielle au niveau de la prostate périphérique, expression commune de différents marqueurs entre PIN et cancer de la prostate. [5, 41] Dans la pratique, l'existence de lésions de PIN de haut grade est rapportée dans 6 % des biopsies prostatiques en moyenne (0,7-20 %), ce qui conduit à effectuer de nouvelles biopsies car le taux de cancers découverts sur ces biopsies ultérieures peut atteindre plus de 50 % (24-75 %) dans certaines séries. [6, 59] Les lésions de PIN de haut grade constituent ainsi des lésions précancéreuses en particulier pour les cancers développés dans la prostate périphérique, les plus fréquents. Il existe néanmoins des cancers prostatiques sans lésions de PIN associées, comme ceux développés dans la zone de transition. [6]

ADÉNOCARCINOME

Localisation

Soixante-dix pour cent des cancers siègent dans la zone périphérique de la prostate, accessible au toucher rectal à partir d'un certain volume et 10 % dans la zone centrale ; 20 % siègent dans la zone de transition (siège de développement de l'hyperplasie bénigne de la prostate) et sont souvent diagnostiqués fortuitement sur des copeaux de résection endoscopique ou pièce d'adénomectomie. Le diagnostic de cancer de la zone de transition est plus fréquent actuellement sur les pièces opératoires de prostatectomie du fait de la prédominance des cancers de stade T1c au diagnostic par rapport aux stades T2 (17 % de cancers de la zone de transition dans les T1c versus 0 % dans les T2). [47] Ces cancers auraient un pronostic plus favorable que les autres localisations du fait d'altérations moléculaires différentes et/ou car, à volume égal, leur situation à distance des limites de la glande est responsable d'un envahissement extraprostatique plus tardif et elles sont mieux différenciées. [65] Par ailleurs une des caractéristiques du cancer de la prostate est la multifocalité des lésions au sein d'une même glande observée dans plus de 85 % des cas, au sein d'un même lobe ou bilatérales.

Extension

Après pénétration capsulaire, la tumeur s'étend dans la graisse périprostatique, dans la majorité des cas à la partie postérolatérale de la glande via les espaces périnerveux, [94] puis vers les vésicules séminales par contiguïté (extension directe le long des canaux éjaculateurs ou à partir de la graisse de voisinage), ou exceptionnellement par métastase. [68] L'atteinte rectale est très rare, elle est observée dans les tumeurs volumineuses. L'atteinte du col vésical, du trigone et de la terminaison des uretères, voire de la paroi pelvienne, apparaît dans les tumeurs localement évoluées. Les métastases les plus fréquentes sont ganglionnaires et osseuses. L'extension ganglionnaire est d'abord pelvienne (drainage obturateur, iliaque interne puis iliaque primitif) puis rétropéritonéale lombo-aortique, voire sus-diaphragmatique. Les atteintes osseuses d'origine hématogène prédominent sur le squelette axial, touchant préférentiellement le bassin, le rachis, les côtes et le sternum. L'atteinte pulmonaire, bien que fréquente sur les études autopsiques, est rarement détectée en clinique courante et les autres localisations (hépatiques, surrénaliennes, rénales, cutanées...) sont exceptionnelles.

Grade tumoral

La classification de Gleason est celle qui est utilisée pour exprimer les résultats obtenus sur les biopsies prostatiques, les copeaux de résection endoscopique ou les pièces de prostatectomies. [35] Le grade de Gleason comporte cinq sous-groupes notés de 1 (bien différencié) à 5 (indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur. Compte tenu de l'hétérogénéité habituelle au sein d'une même tumeur, la différenciation est exprimée par le score de Gleason qui est calculé par la somme du grade des deux contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur étudiée (score coté de 2 à 10). Le score de Gleason calculé sur les biopsies est toujours donné comme supérieur à 4 du fait de l'exiguïté des fragments obtenus par rapport à une pièce de prostatectomie et du risque de sous-estimation du score. [86] Il existe généralement une bonne corrélation entre les résultats des biopsies préopératoires et ceux obtenus après analyse de la pièce de prostatectomie. [4, 67, 86] Tous groupes ethniques confondus, les tumeurs bien (score 2-4), moyennement (score 5-7) ou peu différenciées (score 8-10) représentent respectivement 15 à 20 %, 46 à 56 % et 21 à 29 % des tumeurs au diagnostic aux États-Unis (données SEER 1990-1995) (http://seer.cancer.gov/publications).

La valeur pronostique du score de Gleason est bien établie et à stade égal, le pronostic est d'autant plus défavorable que les tumeurs sont moins bien différenciées. [35, 85] On distingue les tumeurs bien différenciées (score de 2 à 4), moyennement différenciées (score 5 à 6), les tumeurs de score 7 qui ont un pronostic intermédiaire entre

les précédentes et les tumeurs peu ou pas différenciées (score de 8 à 10). [29, 60] Actuellement il est établi qu'au sein des tumeurs de score 7, il est préférable de distinguer celles qui ont un grade 4 prédominant (4 + 3) (Fig. 8) qui sont plus proches des tumeurs de score 8 de pronostic défavorable de celles qui ont un grade 3 prédominant (3 + 4) qui évoluent davantage comme les tumeurs de score 6. [15] S'il existe généralement une relation inverse entre le volume tumoral et la différenciation (plus le volume augmente, moins la tumeur est différenciée), certaines tumeurs de haut grade peuvent être de faible volume. [27]

FORMES PARTICULIÈRES

L'adénocarcinome colloïde est une forme rare et agressive qui a en commun, avec la forme habituelle, la localisation osseuse des métastases et une ascension du PSA avec le volume tumoral. [28, 79] Le carcinome à petites cellules peut être isolé ou coexister avec un adénocarcinome habituel. Le pronostic est redoutable avec une survie inférieure à 1 an et une sécrétion hormonale est parfois observée (*adrenocorticotrophic hormone* [ACTH], *antidiuretic hormone* [ADH]). [88] L'adénocarcinome canalaire représente 0,4 à 0,8 % des cas, le diagnostic est souvent fait plus tardivement et l'évolution est rapide. [9, 30] Enfin le carcinome épidermoïde primitif pur de la prostate est rare et a une évolution rapide, différente de la forme habituelle : métastases ostéolytiques, hormono-insensibilité. [54] Il est à distinguer de la différenciation épidermoïde parfois associée à l'adénocarcinome.

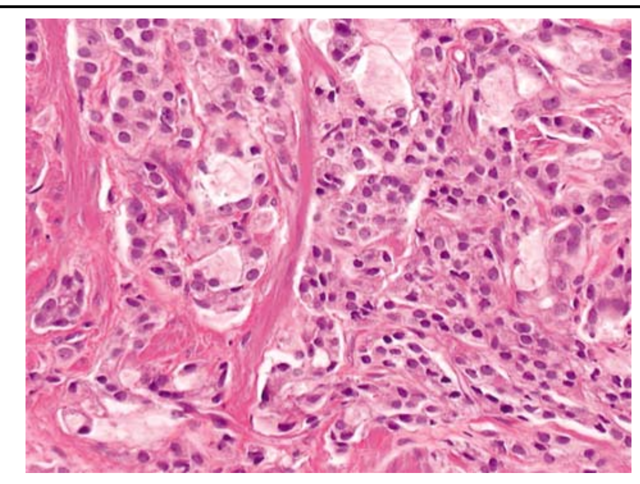


Figure 8 *Adénocarcinome prostatique de grade 4 prédominant. Le grade 4 de Gleason (adénocarcinome peu différencié) est caractérisé par un polymorphisme architectural. Les structures glandulaires néoplasiques sont fusionnées et présentent un contour mal défini (hématéine-éosine-safran × 40). Photo du laboratoire d'anatomopathologie, CHU de Brest, docteur A. Volant, docteur L. Doucet.*

Références

[1] Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1881-1886

[2] Azzouzi AR, Valeri A, Cormier L, Fournier G, Mangin P, Cussenot O. Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology* 2003; 61: 1193-1197

[3] Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wohr G et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-1424

[4] Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 796-803

[5] Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 1996; 29: 117-134

[6] Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 181-207

[7] Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 209-217

[8] Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168: 906-913

[9] Brinker DA, Potter SR, Epstein JI. Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1471-1479

[10] Cancel-Tassin G, Latil A, Valeri A, Mangin P, Fournier G, Berthon P et al. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 135-142

[11] Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3367-3371

[12] Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 559-566

[13] Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 563-566

[14] Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci EL. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. *Semin Cancer Biol* 1998; 8: 263-273

[15] Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000; 56: 823-827

[16] Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA, Isaacs SD, Wiley KE, Turner A et al. Joint effect of HSD3B1 and HSD3B2 genes is associated with hereditary and sporadic prostate cancer susceptibility. *Cancer Res* 2002; 62: 1784-1789

[17] Clinton SK, Giovannucci E. Diet, nutrition, and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 413-440

[18] Correa-Cerro L, Berthon P, Haussler J, Bochum S, Drelon E, Mangin P et al. Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer. *Hum Genet* 1999; 105: 281-287

[19] Correa-Cerro L, Wohr G, Haussler J, Berthon P, Drelon E, Mangin P et al. (CAG)nCAA and GGN repeats in the human androgen receptor gene are not associated with prostate cancer in a French-German population. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 357-362

[20] Cussenot O, Fournier G. Génétique et urologie. Hypertrophie bénigne de la prostate : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2000; 10: 857-895

[21] Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 11-16

[22] Dalu A, Haskell JF, Coward L, Lamartiniere CA. Genistein, a component of soy, inhibits the expression of the EGF and ErbB2/Neu receptors in the rat dorsolateral prostate. *Prostate* 1998; 37: 36-43

[23] DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003; 361: 955-964

[24] Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1-12

[25] Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, Bernasconi F. Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective basel study. *Prostate* 1999; 38: 189-198

[26] Elo JP, Visakorpi T. Molecular genetics of prostate cancer. *Ann Med* 2001; 33: 130-141

[27] Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW, Walsh PC. Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. *J Urol* 1994; 151: 1587-1592

[28] Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 299-308

[29] Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993; 71: 3582-3593

[30] Epstein JI, Woodruff JM. Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features. A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer* 1986; 57: 111-119

[31] Febbo PG, Kantoff PW, Platz EA, Casey D, Batter S, Giovannucci E et al. The V89L polymorphism in the 5alpha-reductase type 2 gene and risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 5878-5881

[32] Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, Pharoah P, Dunsmuir WD, Edwards SM et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res* 2000; 60: 4513-4518

[33] Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Colditz GA, Spiegelman D, Stampfer MJ et al. Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8 4Pt1: 277-282

[34] Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 391-398

[35] Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64

[36] Glover FEJr, Coffey DS, Douglas LL, Cadogan M, Russell H, Tulloch T et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998; 159: 1984-1987

[37] Goode EL, Stanford JL, Peters MA, Janer M, Gibbs M, Kolb S et al. Clinical characteristics of prostate cancer in an analysis of linkage to four putative susceptibility loci. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2739-2749

[38] Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 36 1: 859-864

[39] Gronberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994; 152 5Pt1: 1484-1489

[40] Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999; 59: 2115-2120

[41] Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997; 158: 12-22

[42] Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1017-1024

[43] Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 440-446

[44] Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 427-433

[45] Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 166-170

[46] Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 1937-1940

[47] Jack GS, Cookson MS, Coffey CS, Vader V, Roberts RL, Chang SS et al. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors. *J Urol* 2002; 168: 519-524

[48] Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 553-557

[49] Jaeger EB, Samant RS, Rinker-Schaeffer CW. Metastasis suppression in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 279-286

[50] Jonsson BA, Bergh A, Stattin P, Emmanuelsson M, Gronberg H. Germline mutations in E-cadherin do not explain association of hereditary prostate cancer, gastric cancer and breast cancer. *Int J Cancer* 2002; 98: 838-843

[51] Karayi MK, Neal DE, Markham AF. Current status of linkage studies in hereditary prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 659-669

[52] Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, Goodman PJ, Albanes D, Taylor PR et al. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Urol Oncol* 2003; 21: 59-65

[53] Latil AG, Azzouzi R, Cancel GS, Guillaume EC, Cochan-Priollet B, Berthon PL et al. Prostate carcinoma risk and allelic variants of genes involved in androgen biosynthesis and metabolism pathways. *Cancer* 2001; 92: 1130-1137

[54] Little NA, Wiener JS, Walther PJ, Paulson DF, Anderson EE. Squamous cell carcinoma of the prostate: 2 cases of a rare malignancy and review of the literature. *J Urol* 1993; 149: 137-139

[55] Lotufo PA, Lee IM, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in the physicians'health study (United States). *Int J Cancer* 2000; 87: 141-144

[56] Lunn RM, Bell DA, Mohler JL, Taylor JA. Prostate cancer risk and polymorphism in 17 hydroxylase (CYP17) and steroid reductase (SRD5A2). *Carcinogenesis* 1999; 20: 1727-1731

[57] Luo JH. Gene expression alterations in human prostate cancer. *Drugs Today* 2002; 38: 713-719

[58] Makridakis N, Ross RK, Pike MC, Chang L, Stanczyk FZ, Kolonel LN et al. A prevalent missense substitution that modulates activity of prostatic steroid 5alpha-reductase. *Cancer Res* 1997; 57: 1020-1022

[59] Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol* 2003; 169: 12-19

[60] McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986; 1: 60-63

[61] Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000; 163: 503-510

[62] Miller EC, Giovannucci E, Erdman JWJr, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 83-93

[63] Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991; 30: 133-140

[64] Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 67-70

[65] Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, Yemoto CE. An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics. *J Urol* 2000; 163: 1751-1755

[66] Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, Felton JS, Sharpe SJ, Jackson RT. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2038-2044

[67] Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AWJr, Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987; 138: 92-98

[68] Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1252-1261

[69] Optenberg SA, Thompson IM, Friedrichs P, Wojcik B, Stein CR, Kramer B. Race, treatment, and long-term survival from prostate cancer in an equal-access medical care delivery system. *JAMA* 1995; 274: 1599-1605

[70] Osegbe DN. Prostate cancer in Nigerians: facts and nonfacts. *J Urol* 1997; 157: 1340-1343

[71] Paquette EL, Connelly RR, Sun L, Paquette LR, Moul JW. Predictors of extracapsular extension and positive margins inafrican american and white men (small star, filled). *Urol Oncol* 2003; 21: 33-38

[72] Paris PL, Kupelian PA, Hall JM, Williams TL, Levin H, Klein EA et al. Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 901-905

[73] Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 suppl8: S4-S66

[74] Paschka AG, Butler R, Young CY. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by the green tea component, (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Lett* 1998; 130: 1-7

[75] Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002; 90: 162-173

[76] Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU Int* 2002; 90: 174-184

[77] Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, Wein AJ, Malkowicz SB. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1225-1229

[78] Reszka E, Wasowicz W. Genetic polymorphism of N-acetyltransferase and glutathione S-transferase related to neoplasm of genitourinary system. *Neoplasma* 2002; 49: 209-216Minireview

[79] Ro JY, Grignon DJ, Ayala AG, Fernandez PL, Ordonez NG, Wishnow KI. Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Pathol* 1990; 21: 593-600

[80] Scardino PT. The prevention of prostate cancer--the dilemma continues. *N Engl J Med* 2003; 349: 297-299

[81] Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1425-1438

[82] Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 847-853

[83] Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963-966

[84] Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371-1374

[85] Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, Lesser ML, Whitmore WFJr. Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. *Urology* 1985; 25: 223-227

[86] Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 566-576

[87] Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56: 4108-4110

[88] Tetu B, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Logothetis CJ, Ordonez NG. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987; 59: 1803-1809

[89] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215-224

[90] Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate* 2000; 45: 66-71

[91] Valeri A, Briollais L, Azzouzi R, Fournier G, Mangin P, Berthon P et al. Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence. *Ann Hum Genet* 2003; 67 Pt2: 125-137

[92] Valeri A, Drelon E, Azzouzi R, Delannoy A, Teillac P, Fournier G et al. Epidemiology of familial prostatic cancer: 4-year assessment of French studies. *Prog Urol* 1999; 9: 672-679

[93] Valeri A, Fournier G, Morin V, Morin JF, Drelon E, Mangin P et al. Early onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first degree relatives. *Int J Cancer* 2000; 86: 883-887

[94] Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989; 142: 763-768

[95] Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 8-301995

[96] Xu J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 945-957

[97] Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998; 20: 175-179



■ 18-560-A-12

Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension

D. Lizée, A. Ouzzane, A. Villers

Le diagnostic du cancer de la prostate est souvent porté à l'occasion d'un dosage élevé du taux sérique de l'antigène spécifique de prostate réalisé de façon systématique. Il repose sur la réalisation de biopsies systématisées par voie endorectale avec guidage échographique selon une procédure standardisée. En raison des limites de l'antigène spécifique de prostate (faible spécificité et surdiagnostic), plusieurs marqueurs biologiques sont en cours d'évaluation, mais leur utilisation en routine reste à déterminer. L'augmentation des cas de cancers de la prostate incidents à faible risque de progression du fait du dépistage a conduit à l'émergence des recherches sur la thérapie focale et de la surveillance active comme alternatives aux thérapeutiques chirurgicales ou radiothérapiques. L'utilisation de ces approches nécessite des outils diagnostiques fiables et reproductibles, notamment d'imagerie, permettant de mieux évaluer les cancers de la prostate, de planifier et de contrôler l'effet des traitements ablatifs. L'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique est actuellement l'outil d'imagerie le plus performant permettant de détecter les cancers de la prostate, de les localiser, de guider les biopsies dirigées, et d'apprécier le volume et l'extension intra- et extraprostatique du cancer. Pour les patients porteurs d'un cancer localisé à risque de progression intermédiaire ou élevé, un bilan d'extension ganglionnaire (par tomodensitométrie abdominopelvienne ou imagerie par résonance magnétique pelvienne) et osseux (par scintigraphie osseuse ou imagerie par résonance magnétique) est indiqué.

Mots clés : Cancer de la prostate ; Diagnostic ; Antigène spécifique de prostate ; Biopsie ; Imagerie

Plan

Introduction

Le cancer de la prostate est une des premières causes de décès par cancer dans le monde. En effet, son incidence est en augmentation avec des diagnostics faits de plus en plus précocement grâce à l'introduction du dépistage par l'antigène spécifique de prostate (PSA). Cette détection, qui se fait à des stades le plus souvent localisés intraprostatiques, entraîne un surdiagnostic dont la conséquence principale est le surtraitement de cancers de faible volume et bien différenciés qui auraient évolué très lentement et de façon non agressive en dehors de tout traitement. Ce surdiagnostic est contrôlé par le développement de techniques d'imagerie de pointe, notamment avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) : une séquence d'images normale en IRM pour un taux de PSA faiblement élevé pourrait entraîner une attitude de surveillance simple du PSA et surseoir aux biopsies de prostate. Ces diagnostics précoces ont également contribué au gain d'intérêt pour la surveillance active et à l'émergence de la thérapie focale, proposant ainsi une autre alternative au traitement curatif d'emblée par prostatectomie radicale ou radiothérapie des cancers localisés, détectés sur peu de biopsies et peu agressifs.

Ainsi, devant un test de dépistage positif (anomalie clinique et/ou biologique), l'arsenal diagnostique utilisé doit être fiable, précis et avec une bonne reproductibilité. Il doit permettre :

- de confirmer la présence de cancer en limitant au minimum les faux négatifs ;
- de mesurer le volume tumoral ;
- d'évaluer l'agressivité du cancer avec mesure précise du score de Gleason ;
- d'apprécier la localisation et l'extension intra- et extraprostatique (stade *tumor-nodes-metastasis* [TNM]).

Le but de cet article est d'exposer les tests diagnostiques biologiques et d'imagerie modernes utilisés pour le diagnostic du cancer de prostate, et de décrire la technique de réalisation des biopsies prostatiques.

Volume 5 > n°2 > avril 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)58452-9

Dépistage

Les recommandations actuelles sont en faveur d'un dépistage personnalisé individuel du cancer de la prostate, reposant sur un examen clinique avec toucher rectal, associé à un dosage du PSA chez les hommes de 50 à 75 ans. Ces examens sont initiés à la demande du médecin généraliste ; le rythme reste modulable en fonction de ces deux paramètres [1], et l'âge de début du dépistage pourrait être avancé à 45 ans chez les hommes à haut risque : antécédent familial de cancer de prostate (au moins deux cas collatéraux ou de survenue avant 55 ans) ou origine afroantillaise. La balance bénéfices-risques du dépistage reste en défaveur d'un dépistage pour les hommes ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans [1].

Des études sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt d'un dépistage de masse du cancer [2], et se pose la question d'un dépistage plus précoce afin d'espacer la fréquence du dépistage chez les hommes de 50 ans ayant un taux initial bas de PSA (inférieur à 0,5 ng/ml), ce taux à 50 ans étant très prédictif du risque ultérieur de développer un cancer prostatique.

Diagnostic

Clinique

Toucher rectal

Le seul signe clinique évocateur du cancer prostatique au stade précoce reste une anomalie au toucher rectal (TR) : toute induration, irrégularité ou asymétrie de la glande doit faire suspecter la présence d'un cancer de la prostate. Il permet de plus, en cas d'induration palpable, d'évaluer l'étendue du cancer à un ou deux lobes et de renseigner sur une éventuelle extension en dehors de la prostate selon la classification TNM (Tableau 1) [3]. Le TR est donc indiqué, en association avec le dosage de PSA, pour le dépistage personnalisé du cancer de la prostate d'après les recommandations du Comité de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU) [4]. En effet, 25 % des patients ayant un cancer détecté grâce à un TR anormal ont un PSA inférieur à 4 ng/ml. Cependant, il a été démontré que le TR est normal dans près de 45 % des cas chez des patients ayant un diagnostic histologique de cancer et dépistés grâce à une anomalie du taux de PSA [5].

Autres symptômes

Depuis l'introduction du dépistage personnalisé, les cancers de la prostate sont majoritairement diagnostiqués à un stade précoce et localisé. Cependant, dans certains cas, le cancer est découvert à un stade plus tardif : localement avancé ou métastatique. Les symptômes révélateurs sont alors rarement des troubles mictionnels (si la tumeur est étendue à l'urètre ou au col vésical : dysurie, pollakiurie, impériosités mictionnelles, rétention urinaire ou, plus rarement, hématurie typiquement initiale), une insuffisance rénale (obstruction urétérale par envahissement tumoral du trigone), mais surtout des douleurs osseuses révélatrices de métastases osseuses (les localisations osseuses préférentielles sont le bassin, le rachis dorsolombaire ou les côtes ; le diagnostic du cancer sur une biopsie d'adénopathie sus-claviculaire demeure exceptionnel). Ces métastases osseuses peuvent être responsables de compression radiculaire ou de compression médullaire.

Examens paracliniques

Marqueurs biologiques

Antigène spécifique de prostate total

Le PSA est une glycoprotéine sécrétée spécifiquement par l'épithélium glandulaire prostatique. L'activité enzymatique de cette kallikréine présente dans le sperme permet une liquéfaction de l'éjaculat en dégradant une protéine sécrétée par les vésicules séminales : la séméogéline. Le PSA est présent à l'état normal dans la circulation sanguine à des concentrations très faibles. L'augmentation du PSA est un critère bien plus sensible que spécifique : ce taux peut être augmenté dans différentes situations tumorales (hypertrophie bénigne de prostate, cancer), inflammatoires (prostatite) ou mécaniques (manœuvres endo-urétrales, biopsies prostatiques). La demi-vie du PSA est de 3 à 4 jours, et il est recommandé de réaliser le dosage 2 à 3 semaines après une situation à risque d'un faux positif afin d'obtenir un taux de PSA interprétable. Chez les patients sous inhibiteurs de la 5-alpharéductase, le taux de PSA mesuré doit être doublé après une durée de 6 mois de traitement [6].

Une valeur seuil de 4 ng/ml est retenue pour définir un test positif. Dans l'étude PCPT, cette valeur seuil permettait d'obtenir une sensibilité de 24 % et une spécificité de 92 % [6]. La valeur prédictive positive du PSA était de 25 % à 35 % pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml, et de 50 % à 80 % pour un PSA au-dessus de 10 ng/ml [6].

Le taux de PSA total, associé aux données du TR (stade T) et aux résultats de la biopsie prostatique (score de Gleason), permet de classer les patients atteints d'un cancer en trois groupes pronostiques selon D'Amico et al. [7] (Tableau 2).

Tableau 1.
Classification TNM (*tumor-nodes-metastasis*) 2009 du cancer de la prostate.

Stade T	**Tumeur primitive**
Tx	Tumeur primitive non évaluée
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur primitive ni palpable au toucher rectal ni visible en imagerie - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux d'antigène spécifique de prostate
T2	Tumeur limitée à la prostate - T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins - T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes - T2c : tumeur atteignant les deux lobes
T3	Extension au-delà de la capsule - T3a : extension extracapsulaire uni- ou bilatérale - T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou paroi pelvienne)
Stade N	**Ganglions régionaux**
Nx	Ganglions régionaux non évalués
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Atteinte ganglionnaire régionale
Stade M	**Métastases à distance**
Mx	Métastases à distance non évaluées
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastases à distance - M1a : atteinte des ganglions non régionaux - M1b : atteinte osseuse - M1c : autre sites

Tableau 2.
Classification pronostique de D'Amico des cancers de prostate.

Risque faible	PSA < 10 ng/ml *et* score de Gleason < 6 *et* stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/ml *ou* score de Gleason de 7 *ou* stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/ml *ou* score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10) *ou* stade clinique T2c

PSA : antigène spécifique de prostate.

Formes dérivées de l'antigène spécifique de prostate

Le taux de PSA doit être interprété en fonction du contexte clinique en utilisant plusieurs critères : l'âge, le volume prostatique (densité du PSA [taux de PSA/volume prostatique]) et la vélocité du PSA. Différentes formes du PSA ont également été proposées pour améliorer sa sensibilité : isoformes du PSA, PSA libre et son rapport au PSA total.

PSA en fonction de l'âge. Le risque d'avoir un cancer de la prostate dépend de l'âge et est corrélé à la valeur du PSA.

Densité du PSA. Elle est définie par le rapport du taux de PSA sérique (en ng/ml) sur le volume en millilitres de la prostate ; c'est un taux exprimé sans unité. Il permet donc de prendre en compte la part du PSA sécrété par l'adénome prostatique. À volume égal, le cancer sécrète dix fois plus de PSA que l'adénome. Chez les patients ayant un taux intermédiaire de PSA (compris entre 4 et 10 ng/ml), une densité de PSA inférieure à 0,15 est un argument contre la présence d'un cancer. Cependant, le volume prostatique mesuré par l'échographie endorectale est sujet à une variabilité qui a été évaluée entre 15 % à 25 % [8].

Vélocité du PSA. Elle est calculée sur plusieurs prélèvements à plusieurs mois d'intervalle. En effet, le cancer croît plus rapidement que l'hyperplasie bénigne de la prostate. En faveur d'un diagnostic de cancer, les valeurs seuil de vélocité du PSA supérieure à 0,75 ou 0,5 ng/ml/an ont été proposées, mais sans consensus d'utilisation en routine, du fait d'une méthodologie de calcul aléatoire (nombre et délai entre les dosages) [4]. La vélocité du PSA est également liée à l'agressivité du cancer : D'Amico a montré qu'une vélocité du PSA supérieure à 2 ng/ml/an dans l'année qui précède le diagnostic prédit une diminution de survie spécifique après le traitement à visée curative [9]. La seconde méthode de mesure de la cinétique du PSA est le temps de doublement du PSA. Elle décrit l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA) et s'exprime en mois. L'utilisation de la cinétique du PSA dans le cadre du diagnostic n'est pas supérieure à celle du PSA total seul, donc non recommandée [10].

Rapport PSA libre/PSA total. Le PSA existe dans le sérum sous la forme « libre » et sous la forme « liée » (aux protéines alpha-1-antichymotrypsine et alpha-2-antimacroglobuline). En cas de cancer prostatique, la fraction de PSA « lié » augmente et la fraction « libre » diminue, à l'inverse des taux de PSA « lié » et « libre » des patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate. Pour les patients ayant un taux de PSA total intermédiaire, compris entre 4 et 10 ng/ml, sans suspicion de cancer au toucher rectal, le rapport PSA libre/total est un rapport à prendre en compte : le risque de cancer est augmenté en cas de rapport inférieur à 15 % (56 % des biopsies positives pour des rapports entre 0 % et 10 % contre 28 % pour des rapports entre 10 % et 15 %) [11]. Par ailleurs, la valeur de ce rapport n'est pas modifiée par la prise d'inhibiteur de la 5 alpha-réductase. Ce dosage reste réservé à une utilisation en deuxième intention par l'urologue en cas de première série de biopsies négatives, selon les recommandations du CCAFU [4].

Autres formes et molécules

Le PSA libre existe sous trois isoformes distinctes dans le sérum :
- le proPSA, précurseur du PSA dont des taux élevés sont associés au risque de cancer prostatique ;
- le BPSA, qui est l'isoforme du PSA associée à l'hypertrophie bénigne de prostate ;
- le PSA libre intact.

La kallikréine humaine de type 2 (hK2) est une sérine protéase de la même famille de gènes que le PSA (hK3). Comme le PSA, elle est sécrétée par la prostate de façon spécifique sous le contrôle des androgènes. Un taux sérique d'hK2 élevé serait associé à des cancers plus agressifs ; plusieurs études ont montré que, lorsqu'il est utilisé conjointement avec le PSA libre et total, le taux d'hK2 sérique permet d'améliorer sa valeur prédictive positive dans le dépistage du cancer de la prostate [12], et de différencier les patients atteints de cancer de ceux présentant une hypertrophie bénigne.

L'association d'un panel de kallikréines (PSA total, PSA libre, PSA intact et hK2) permettrait de diminuer de 50 % le nombre de biopsies inutiles, en ne diagnostiquant pas 4 % à 6 % de cancers, dont 1 % de cancers de mauvais pronostic [13].

En conclusion, le dosage des formes moléculaires du PSA peut avoir un intérêt discriminant lorsqu'il est utilisé en association avec celui du PSA total et libre, mais ses indications ne sont pas validées pour la pratique courante.

Urokinase activatrice du plasminogène

La présence de récepteurs de l'urokinase activatrice du plasminogène sur des biopsies prostatiques de patients présentant une élévation du PSA permettrait de prédire de façon statistiquement significative la présence d'un cancer. Des taux élevés de récepteurs de l'urokinase activatrice du plasminogène préopératoires sont associés à la survenue d'une récidive biologique et au développement de métastases à distance. Ces dosages pourraient donc être utilisés en préopératoire afin de dépister une maladie métastatique occulte.

« Transforming growth factor beta 1 » et interleukine 6

Le *transforming growth factor beta 1* est un facteur de croissance qui favorise la transformation cancéreuse des cellules prostatiques, et sa présence à des taux élevés tissulaires et circulants serait associée à la présence d'un plus haut grade tumoral et à la survenue de métastases chez les patients porteurs d'un cancer de la prostate.

Des études réalisées in vitro et in vivo ont montré que l'interleukine 6 et son récepteur étaient exprimés à des taux élevés dans le cancer prostatique. Plusieurs auteurs ont rapporté que des taux sériques élevés d'interleukine 6 et de son récepteur étaient associés à une évolution métastatique de la maladie et au développement d'une résistance à la castration.

« Prostate cancer antigen 3 »

Le *prostate cancer antigen 3* (PCA3), aussi appelé DD3, est un acide ribonucléique non codant produit presque exclusivement par la prostate et hautement surexprimé par les tissus prostatiques cancéreux, y compris par les métastases, par rapport aux tissus bénins.

Le seul test disponible dans le commerce (Progensa®) se réalise sur des échantillons d'urine après massage prostatique. Le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des acides ribonucléiques messagers du PCA3 et du PSA urinaire. Le PCA3 présente de plus grandes sensibilité et spécificité que le PSA seul pour le diagnostic du cancer de la prostate [14]. Plusieurs études de validation ont confirmé le rôle important de ce biomarqueur, bien que la nécessité de réalisation d'un massage prostatique puisse limiter la large acceptation de la méthode par les patients, ainsi que son coût élevé (test non remboursé). Chez les patients ayant eu une première série de biopsies négatives et chez lesquels une suspicion de cancer persiste, le PCA3 pourrait aider à décider de la nécessité de réaliser une seconde série de biopsies [15]. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu pour définir un test positif. Ces résultats n'ont pas encore été validés. Le dosage du PCA3 n'est donc pas recommandé en pratique clinique courante.

Biopsies de prostate

Les biopsies prostatiques sont indiquées chez les hommes dont l'espérance de vie est estimée supérieure ou égale à 10 ans et qui ont une suspicion clinique ou biologique de cancer de la prostate : anomalie suspecte au toucher rectal ou élévation du PSA sérique. Chez les hommes dont l'espérance de vie est réduite, l'intérêt de réaliser des biopsies prostatiques doit être discuté au cas par cas, en fonction du terrain, du stade clinique, de la valeur du PSA et de la nécessité de mise en route d'un traitement [4].

Elles doivent se dérouler selon un mode approuvé et reproductible.



Tout d'abord, l'information du patient doit être préalable à l'acte de biopsie et délivrée en consultation par le médecin indiquant les biopsies, complétée par un support écrit remis au patient à l'issue de la consultation.

Le médecin doit rechercher, lors de la consultation prébiopsique, les facteurs de risque de complications : allergique ou par intolérance (notamment aux anesthésiques et antibiotiques), hémorragique (troubles innés ou acquis de la coagulation), infectieux (antécédents de prostatites aiguës ou infection

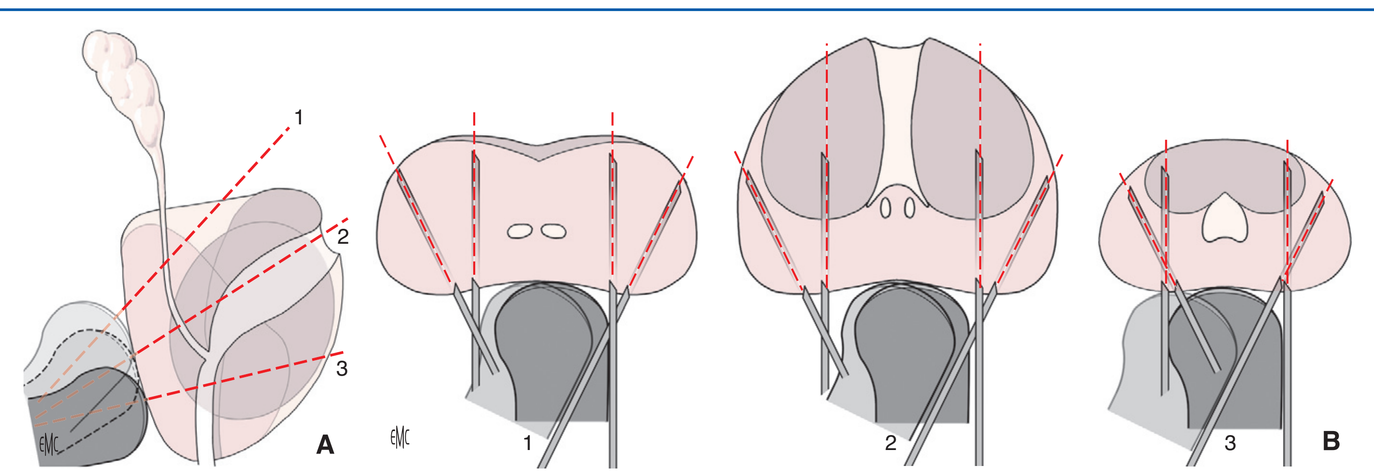


Figure 1. Technique de réalisation des biopsies systématisées par voie endorectale sous guidage échographique.
A. Coupe sagittale d'une prostate montrant l'orientation de la sonde d'échographie pour la réalisation des biopsies de la base (1), du milieu (2) et de l'apex (3).
B. Trois coupes axiales d'une prostate moyenne de 40 g passant par la base (1), le milieu (2) et l'apex (3) avec le trajet des prélèvements médiaux et latéraux correspondant à chaque coupe.

symptomatique de l'appareil urinaire ou génital, avec dépistage par une bandelette avec un examen cytobactériologique des urines prébiopsique si la bandelette urinaire est positive ou lors d'antécédent de prostatite de moins de 3 mois).

En cas de facteur de risque hémorragique, ou en cas de doute ou d'impossibilité d'un interrogatoire ciblé, un bilan de coagulation est recommandé : numération formule, plaquettes, taux de prothrombine, temps de céphaline activé. En cas de normalité de ces tests malgré des antécédents personnels ou familiaux, il est recommandé de mesurer le temps de saignement. L'aspirine à faible dose au long cours n'est pas une contre-indication absolue à la réalisation des biopsies et peut ne pas être arrêtée notamment en cas de risque cardiovasculaire élevé. Le risque sous clopidogrel n'a pas été étudié. En cas de contre-indication de l'arrêt du clopidogrel, il peut être proposé de le remplacer par l'aspirine, en accord avec le prescripteur. De même, en cas d'association de l'aspirine et du clopidogrel, il peut être proposé d'arrêter le clopidogrel, toujours en accord avec le prescripteur (accord professionnel). Une discussion collégiale avec le prescripteur cardiologue ou généraliste, prenant en compte la balance bénéfice/risque de l'arrêt ou non du traitement et de la réalisation ou non des biopsies, est donc recommandée.

Une antibioprophylaxie est recommandée avant les biopsies : les fluoroquinolones systémiques (ofloxacine 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg) sont recommandées en une prise unique par voie orale, 1 à 2 heures avant la réalisation de l'acte. En cas d'allergie ou d'intolérance aux quinolones, ou en cas de prise récente de quinolones, l'alternative proposée est la ceftriaxone (1 g) [4]. Le lavement rectal avant les biopsies diminue le risque de bactériémie et de bactériurie mais ne prévient pas la systématisation d'infections patentes. L'utilisation d'un lavement rectal par Normacol® (gomme de *Sterculia*) ou d'un suppositoire type Éductyl® (tartrate acide de potassium, bicarbonate de sodium) reste donc optionnelle.

Les biopsies doivent être réalisées dans un environnement interventionnel hospitalier pour en assurer la sécurité. La voie transrectale et le guidage échographique sont recommandés. Pendant l'examen, le patient peut être placé indifféremment en décubitus latéral ou en position de la taille. L'examen commence par un toucher rectal puis la sonde d'échographie recouverte de la gaine de protection lubrifiée est introduite par voie transrectale. L'échographie prostatique endorectale permet une analyse complète de la glande (dimensions, échostructure et anomalies des contours). Les biopsies peuvent être réalisées sous contrôle échographique en coupes axiales ou sagittales. Une anesthésie locale par bloc périprostatique est recommandée.

Lors d'une première série de biopsies, le schéma étendu de 12 prélèvements est recommandé (Fig. 1). Pour chaque lobe, les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral : à la base, au milieu et à l'apex. En cas de prostate de volume inférieur à 40-50 cm^3, les deux biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à 10 biopsies).

En cas d'anomalie clinique ou à l'imagerie, intra- ou périprostatique, des biopsies dirigées complémentaires peuvent être réalisées. Lorsque le toucher rectal et le PSA font fortement suspecter un cancer localement avancé, étendu à l'ensemble de la glande (stade clinique T2c à T4), un seul prélèvement dans chaque lobe est suffisant (accord professionnel).

En cas d'atypie (*atypical small acinar proliferation*) ou de doute diagnostique quant à la présence de cellules cancéreuses sur une première série de biopsies, une deuxième série est recommandée dans les 3 à 6 mois.

En cas de lésions isolées de néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade, une deuxième série de biopsies n'est pas recommandée, sauf si la première série n'a pas été réalisée selon un schéma étendu à 12 biopsies, ou en cas d'augmentation persistante du PSA ou d'apparition d'une anomalie au TR [16]. Il n'y a pas de consensus quant au meilleur délai entre les séries de biopsies. Le type de schéma à suivre lors d'une deuxième série de biopsies n'est pas validé. En l'absence d'évaluation par IRM à la recherche d'un cancer antérieur [17], la deuxième série de biopsies devrait inclure quatre à six biopsies additionnelles, à l'apex antérieur [18, 19] en plus du schéma standard des 12 biopsies.

En cas d'anomalie échographique, des biopsies dirigées additionnelles sont recommandées, sauf si la zone suspecte a déjà été prélevée par une des biopsies systématisées [20].

L'imagerie par IRM multiparamétrique permettant d'identifier une zone suspecte et de diriger les biopsies additionnelles réalisées sous guidage échographique en utilisant les repères de l'anatomie zonale ou les techniques de fusion d'images est en cours d'évaluation.

Les carottes biopsiques doivent être conditionnées de façon à pouvoir être clairement identifiées et envoyées au pathologiste avec des renseignements cliniques (données du TR, valeur du PSA, traitement par inhibiteurs de la 5-alpha réductase). Les sites des biopsies systématisées et dirigées peuvent être localisés sur un schéma.

Le taux des complications infectieuses sévères et de rétention aiguë d'urines rapportées après biopsies prostatiques est inférieur à 5 %. La prise en charge optimale des complications infectieuses repose sur la prévention (informations orales données au patient avec remise d'une fiche d'informations écrites), et la prise en charge efficace et rapide en cas de symptomatologie suspecte : une hospitalisation et une antibiothérapie adaptée (céphalosporine de troisième génération par voie intraveineuse et aminoside si prise en prébiopsie de quinolones). Les autres complications observées sont l'hémospermie, l'urétrorragie et les rectorragies.

Figure 2. Coupes axiales d'une prostate en imagerie par résonance magnétique multiparamétrique montrant une lésion suspecte de malignité de la partie antérieure de la glande (stroma fibromusculaire antérieur). La lésion (flèche) se présente sous forme d'un hyposignal homogène en T2 (A), une restriction de la diffusion (B), en hyposignal T1 (C) avec prise de contraste intense et précoce après injection de gadolinium (D).

Imagerie

Échographie endorectale de la prostate

L'échographie endorectale est souvent réalisée lors des biopsies de prostate en cas de suspicion de cancer de la prostate (TR anormal ou PSA augmenté). Elle permet surtout une appréciation première de l'ensemble de la prostate et de son volume, et de guider les biopsies systématisées. En cas d'anomalie échographique, des biopsies dirigées additionnelles sont recommandées, sauf si la zone suspecte a déjà été prélevée par une des biopsies systématisées [20].

Cependant, l'échographie standard en niveau de gris présente une performance diagnostique faible. Ainsi, Kuligowska et al., sur une cohorte de 544 patients présentant un PSA élevé et/ou un TR anormal, retrouvaient une sensibilité de 41 %, une spécificité de 85 %, une valeur prédictive positive de 53 % et une valeur prédictive négative de 72 % pour une prévalence de cancer de 35 % dans la population étudiée [21].

Le cancer de prostate est classiquement décrit comme un nodule hypoéchogène. Toutefois, la présentation échographique du cancer de la prostate est variable : Spajic et al. ont montré que seuls 41,5 % des cancers de la prostate sont hypoéchogènes et 9,5 % hyperéchogènes, alors que 49 % sont isoéchogènes [22].

L'écho-Doppler couleur ou puissance et l'échographie de contraste avec injection de microbulles n'ont pas démontré de plus-value par rapport à l'échographie standard [23].

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est actuellement l'outil d'imagerie le plus performant permettant de détecter les cancers de la prostate, de les localiser, de guider les biopsies dirigées, et d'apprécier le volume et l'extension intra- et extraprostatique du cancer. Réalisée avant les biopsies, l'IRM possède une sensibilité de 86 % et une spécificité de 94 % pour le diagnostic des cancers significatifs (supérieurs à 0,5 ml en volume), y compris ceux de localisation antérieure, en corrélation avec les pièces opératoires de prostatectomie totale [17, 24]. L'IRM multiparamétrique (IRM-mp) avec une antenne pelvienne de surface incluant les séquences T2, les séquences dynamiques en T1 après injection de gadolinium et les séquences de diffusion est devenue le protocole de référence selon un consensus européen [25]. Son interprétation doit être visuelle avec attribution d'un score (sur une échelle de 5) à chaque anomalie suspecte de malignité ; ce score est basé sur des critères morphologiques, fonctionnels et sur la concordance de l'anomalie sur les trois types de séquences. L'aspect classique des cancers de la prostate sur une IRM-mp est une formation en hyposignal T2, en normosignal T1 avec prise de contraste intense et précoce (ou *wash in*) après injection de gadolinium (T1 de perfusion) et une restriction de la diffusion (Fig. 2). La localisation des zones suspectes de malignité à l'IRM peut être précisée selon un schéma de 27 secteurs en tenant compte de l'anatomie zonale et du siège antérieur ou postérieur des lésions, ce qui contribue à la standardisation des lectures d'IRM et permet de repérer en échographie les secteurs correspondant aux lésions suspectes pour réaliser des biopsies dirigées (Fig. 3) [25].

Les perspectives concernent les stratégies de biopsies dirigées seules sur des anomalies à l'IRM-mp comme alternative aux biopsies systématisées pour la détection des cancers de la prostate significatifs [26]. Les techniques de fusion d'images d'échographie et d'IRM-mp permettraient d'améliorer la précision des prélèvements [27], particulièrement des lésions antérieures.

La valeur pronostique de l'IRM de diffusion est en cours d'évaluation. Les cancers de la prostate avec grades élevés ont probablement une restriction de la diffusion significativement plus importante que celle des cancers de bas grade [28].

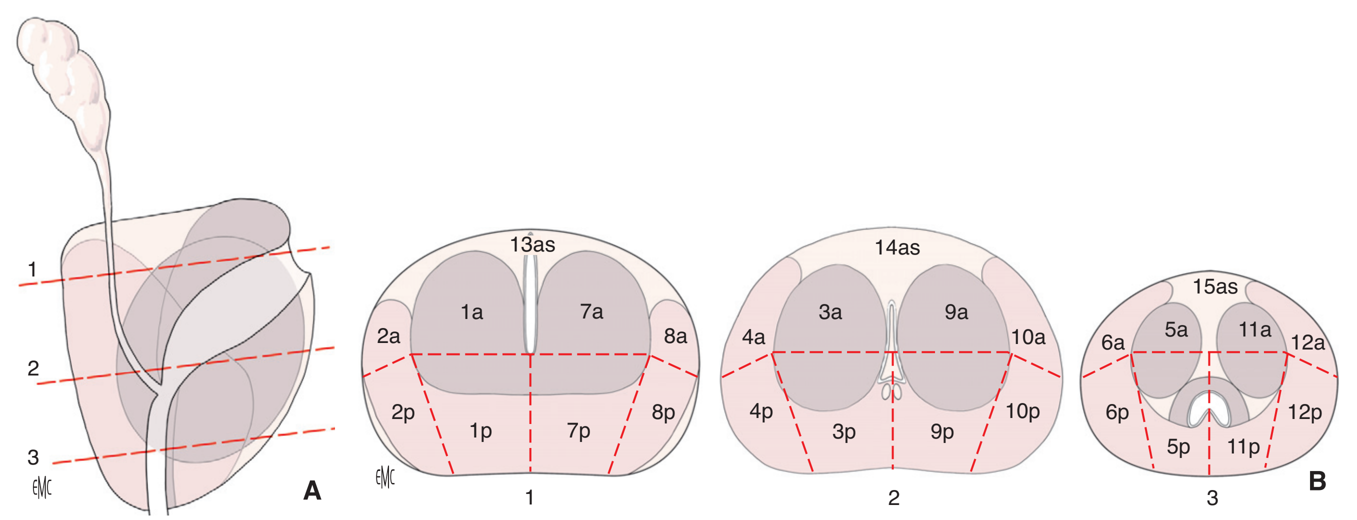


Figure 3. Schéma de compte-rendu standardisé pour l'imagerie, les sites biopsiques et l'anatomopathologie (A, B). En B, coupes axiales d'une prostate de 40 g passant par la base (1), le milieu (2) et l'apex (3). Les lignes en pointillé rouges représentent les secteurs latéraux et médiolobaires postérieurs des 12 biopsies standard. Leur zone d'échantillonnage est limitée en avant à une distance de 17 mm de la surface rectale (longueur prélevée par une carotte biopsique). Les secteurs antérieurs correspondent aux sites de biopsies additionnelles dirigées sur une anomalie à l'imagerie ou systématisées en cas de première série négative. 1. Base médiale ; 2. base latérale ; 3. milieu médial ; 4. milieu latéral ; 5. apex médial ; 6. apex latéral. p : postérieur (17 mm de la surface rectale) ; a : antérieur ; as : stroma antérieur.

L'IRM couplée à la spectrophotométrie apparaît comme une technique émergente intéressante dans l'évaluation de l'extension et de l'agressivité du cancer de la prostate de novo ou en récidive. Cette technique diffère des principes de l'IRM : elle détecte le métabolisme du tissu anormal et non celui de la situation physiologique. Cette technique prend en compte un pic défini par le rapport choline + créatine/citrate. Le pic est mesuré à l'intérieur d'une grille de voxels superposée à l'imagerie T2. En cas de cancer, il y a augmentation de la choline, diminution du citrate, stabilité de la créatine et donc augmentation du rapport.

■ Bilan d'extension

Extension locale

L'IRM détecte les stades T3a étendus, définis en IRM par la présence de plus de 1 mm de cancer perpendiculairement à la surface de la prostate. Depuis 1999, des signes spécifiques directs ont été décrits : le comblement de l'angle prostatorectal, l'hyposignal d'un pédicule neurovasculaire et la présence d'un hyposignal dans la graisse périprostatique, mettant fin aux variations importantes de sensibilité et de spécificité rapportées dans les études antérieures [29]. En effet, l'IRM possèderait une sensibilité de 70 % et une spécificité de 95 % pour la détection d'une extension extraprostatique [30]. L'invasion des vésicules séminales (stade T3b) est également recherchée avec une sensibilité équivalente et une spécificité de pratiquement 100 % [30].

Extension régionale et à distance

Le bilan d'extension régionale et à distance doit comporter un examen évaluant le risque d'atteinte ganglionnaire et un examen évaluant le risque d'atteinte osseuse. Ce bilan est indiqué chez les patients porteurs d'un cancer à risque intermédiaire ou élevé selon la classification de D'Amico [4]. Les risques liés à l'irradiation et à l'injection de produits de contraste chez les patients porteurs d'un cancer de la prostate à faible risque ainsi que le coût de ces examens ne sont pas justifiés et ils doivent être évités [31].

Extension ganglionnaire

Une méta-analyse a montré que la sensibilité de l'IRM dans la recherche de métastases ganglionnaires était de 39 % avec une spécificité de 82 % [32]. La performance de la lympho-IRM par injection intraveineuse de microparticules de fer captées par les macrophages des ganglions normaux a significativement amélioré l'imagerie de diffusion avec un aimant de 3 Tesla. Malgré leur intérêt clinique démontré, les agents de contraste superparamagnétiques n'ont pas encore été homologués.

L'IRM a supplanté la TDM ; cette dernière ne devrait être réalisée qu'en cas de contre-indication à l'IRM [32]. La taille pathologique généralement admise en TDM est de 8 mm pour les ganglions pelviens et de 10 mm pour les ganglions rétropéritonéaux, avec une augmentation du risque de métastase si le ganglion a une forme arrondie plutôt qu'ovalaire.

Le curage ganglionnaire représente le meilleur moyen de connaître le statut ganglionnaire d'un patient porteur d'un cancer de la prostate. Le curage ganglionnaire limité concerne le groupe ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral ; le curage ganglionnaire étendu associe au curage ilio-obturateur un curage iliaque interne et iliaque externe bilatéral jusqu'à la bifurcation iliaque, et doit comporter au moins dix ganglions en tout. En cas de risque intermédiaire ou élevé selon les critères de D'Amico (Tableau 2), si le choix d'une prostatectomie totale a été retenu, un curage étendu doit être effectué [4].

Détection des métastases osseuses

La scintigraphie osseuse (SO) est utilisée depuis des dizaines d'années comme modalité de dépistage de première ligne des métastases osseuses d'un cancer de la prostate. Sa sensibilité varie entre 46 % et 70 %. Le principal problème de la SO est sa faible spécificité. En effet, des zones de captation scintigraphique ne peuvent pas être définies avec certitude comme étant malignes ou bénignes. Elles doivent être caractérisées par des examens complémentaires, typiquement des radiographies centrées afin de distinguer une origine bénigne (fracture, maladie de Paget, arthrose, etc.) d'une origine maligne (métastatique). Cette association est imparfaite, et le diagnostic peut rester incertain après ce bilan SO/radiographies, nécessitant le recours à des examens de troisième ligne TDM ou IRM. Une autre limite importante de la SO est qu'elle ne permet pas de mesurer la réponse thérapeutique des lésions osseuses. Plusieurs stratégies ont été mises en œuvre pour améliorer les performances de la SO au ^{99m}Tc, mais toutes manquent de spécificité [33].

L'IRM est plus sensible que la scintigraphie, car elle détecte les métastases osseuses avant que l'ostéoblastose ne soit perceptible sur la scintigraphie. Les images en pondération T1 font en règle le diagnostic. Limitée à l'étude du squelette axial (colonne vertébrale, bassin et fémurs proximaux), elle représente même le moyen le plus fiable pour la détection des métastases. L'IRM permet en outre une mesure précise de la taille des métastases et de la réponse à la thérapie [33].

Le bilan du squelette axial peut être réalisé avec un module corps entier qui, en se limitant à trois des cinq segments utilisables (rachis entier, bassin, fémurs proximaux), peut détecter virtuellement la totalité des métastases osseuses, avec un temps d'examen inférieur à 30 minutes.

En associant dans le même examen l'acquisition volumique abdominopelvienne en coupes millimétriques sans antenne endorectale pour l'étude des chaînes ganglionnaires, l'indication de l'IRM remplace le couple SO-scanner.

Les indications du scanner se limitent aux contre-indications de l'IRM.

La tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-scanner) est un outil très performant dans le diagnostic et le suivi de certains cancers métastatiques (poumon, lymphome, mélanome, certains cancers du sein, etc.). Le marqueur métabolique le plus largement utilisé, le 18-fluoro-déoxy-glucose, présente peu d'affinité pour les cellules métastatiques du cancer de la prostate, notamment pour la détection des métastases osseuses. Des études en cours évaluent l'utilité dans le diagnostic et le suivi des métastases en utilisant d'autres marqueurs tels que la choline ou l'acétate marqués au 11 C ou 18F, la 11C-méthionine, le 18F-fluorodihydrotestostérone et le 18F-fluorure. Le rôle du TEP-scan est à préciser et l'avenir dira s'il représente une alternative à l'IRM dans la détection des micrométastases ganglionnaires ou des métastases osseuses.

■ Conclusion

Depuis l'introduction du dépistage par dosage sanguin du taux de PSA, l'incidence des cancers de la prostate localisés à faible risque de progression a fortement augmenté. Ceci a amené à la nécessité d'une évaluation précise du volume et de la localisation des cancers à l'intérieur de la glande pour sélectionner les patients pour une thérapie focale ou une surveillance active en alternative aux thérapeutiques radicales. L'imagerie par IRM multiparamétrique associée aux biopsies dirigées constitue une piste prometteuse pour répondre à ces impératifs et également contrôler l'effet des nouvelles thérapeutiques ablatives.

" Points essentiels

- Le diagnostic du cancer de la prostate est souvent porté à l'occasion d'un dosage systématique du PSA sérique.
- Ce diagnostic repose sur la réalisation de 12 biopsies systématisées par voie endorectale selon une procédure standardisée.
- L'augmentation des cas incidents de cancer à faible risque de progression a conduit à l'émergence de nouvelles attitudes thérapeutiques, telles la thérapie focale et la surveillance active.
- L'IRM multiparamétrique associée aux biopsies dirigées constitue actuellement l'outil d'imagerie le plus performant permettant de détecter les cancers de prostate, de les localiser, de guider les biopsies dirigées, et d'apprécier le volume et l'extension intra- et extraprostatique du cancer.
- Quand il est indiqué, le bilan d'extension ganglionnaire et osseux est au mieux réalisé par une IRM pelvienne et osseuse respectivement.

■ Références

[1] Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;**360**:1320–8.

[2] Andriole GL, Crawford ED, Grubb 3rd RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;**360**:1310–9.

[3] Sobin L, Gospodariwicz M, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumors.* UICC International Union Against Cancer. New York: Wiley-Blackwell; 2009. p. 243–8.

[4] Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommandations en onco-urologie 2010: Cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;**20**(suppl4):S217–51.

[5] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;**151**:1283–90.

[6] Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;**98**:1128–33.

[7] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;**280**:969–74.

[8] Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999;**54**:846–52.

[9] D'Amico A. Global update on defining and treating high-risk localized prostate cancer with leuprorelin: a USA perspective–identifying men at diagnosis who are at high risk of prostate cancer death after surgery or radiation therapy. *BJU Int* 2007;**99**(suppl1):13–6 [discussion 17–8].

[10] Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;**27**:398–403.

[11] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;**279**:1542–7.

[12] Becker C, Piironen T, Pettersson K, Hugosson J, Lilja H. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology* 2000;**55**:694–9.

[13] Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, et al. A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clin Cancer Res* 2010;**16**: 3232–9.

[14] Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;**179**:1587–92.

[15] Remzi M, Haese A, Van Poppel H, De La Taille A, Stenzl A, Hennenlotter J, et al. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed predict the presence of prostate cancer? *BJU Int* 2010;**106**:1138–42.

[16] Gann PH, Fought A, Deaton R, Catalona WJ, Vonesh E. Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: a novel multivariable longitudinal approach. *J Clin Oncol* 2010;**28**:1714–20.

[17] Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, Bouye S, Leroy X, Biserte J, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009;**19**:470–80.

[18] Presti Jr JC. Repeat prostate biopsy–when, where, and how. *Urol Oncol* 2009;**27**:312–4.

[19] de la Rosette JJ, Wink MH, Mamoulakis C, Wondergem N, ten Kate FJ, Zwinderman K, et al. Optimizing prostate cancer detection: 8 versus 12-core biopsy protocol. *J Urol* 2009;**182**:1329–36.

[20] Toi A, Neill MG, Lockwood GA, Sweet JM, Tammsalu LA, Fleshner NE. The continuing importance of transrectal ultrasound identification of prostatic lesions. *J Urol* 2007;**177**:516–20.

[21] Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology* 2001;**220**:757–64.

[22] Spajic B, Eupic H, Tomas D, Stimac G, Kruslin B, Kraus O. The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. *Urology* 2007;**70**:734–7.

[23] Heijmink SW, van Moerkerk H, Kiemeney LA, Witjes JA, Frauscher F, Barentsz JO. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol* 2006;**16**:927–38.

[24] Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy C, Biserte J, Villers A. Dynamic contrast-enhanced MRI evaluation of intraprostatic prostate cancer. Correlation with radical prostatectomy specimens. *Urology* 2009;**74**:1094–9.
[25] Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;**59**:477–94.
[26] Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011;**108**(8Pt2):171–8.
[27] Singh AK, Kruecker J, Xu S, Glossop N, Guion P, Ullman K, et al. Initial clinical experience with real-time transrectal ultrasonography-magnetic resonance imaging fusion-guided prostate biopsy. *BJU Int* 2008;**101**:841–5.
[28] Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zelhof B, Rodrigues G, Turnbull LW. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2009;**44**:572–6.
[29] Puech P, Huglo D, Petyt G, Lemaitre L, Villers A. Imaging of organ-confined prostate cancer: functional ultrasound, MRI and PET/computed tomography. *Curr Opin Urol* 2009;**19**:168–76.
[30] Cornud F, Villers A, Mongiat-Artus P, Rebillard X, Soulie M. Magnetic resonance imaging and prostate cancer. *Prog Urol* 2008;**18**:621–33.
[31] Lavery HJ, Brajtbord JS, Levinson AW, Nabizada-Pace F, Pollard ME, Samadi DB. Unnecessary imaging for the staging of low-risk prostate cancer is common. *Urology* 2011;**77**:274–8.
[32] Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;**63**:387–95.
[33] Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, d'Othee BJ, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007;**25**:3281–7.

D. Lizée.
A. Ouzzane.
A. Villers (a-villers@chru-lille.fr).
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire de Lille, Université Lille-Nord-de-France, 2, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lizée D, Ouzzane A, Villers A. Cancer de la prostate : diagnostic et bilan d'extension. EMC Urologie 2012;5(2):1-8 [Article 18-560-A-12].



Cancer de la prostate : traitements

E. Xylinas, M. Peyromaure

Le dépistage individuel par le PSA a permis le diagnostic à un stade précoce de la maladie. Le traitement de ces stades précoces a bénéficié d'améliorations techniques importantes, tant pour la chirurgie (laparoscopie pure et robot-assistée) que pour les autres traitements localisés (radiothérapie conformationnelle, curiethérapie, ultrasons focalisés à haute intensité), en visant à concilier l'efficacité sur la survie et la réduction des effets secondaires potentiels. Une meilleure définition des caractéristiques évolutives des tumeurs permet de déterminer des sous-groupes de tumeurs de pronostics différents, permettant de porter des indications thérapeutiques avec précision. L'évaluation de l'espérance de vie (inférieure ou supérieure à 10 ans) est le deuxième paramètre essentiel pour porter l'indication d'un traitement à visée curative. Avant 75 ans (espérance de vie supérieure à 10 ans), un traitement à visée curative est justifié, alors qu'après cet âge une surveillance est logique dans un premier temps, l'hormonothérapie étant indiquée en cas d'apparition de symptômes de progression de la maladie. À un stade métastatique, la place de l'hormonothérapie est prépondérante. Ce traitement est palliatif car son efficacité est transitoire. Enfin, lors de l'échappement hormonal, la chimiothérapie a une place prépondérante qui pourrait être réévaluée dans les années à venir avec l'apparition de nouvelles hormonothérapies.

Mots-clés : Cancer de la prostate ; Traitements ; Prostatectomie ; Radiothérapie ; Hormonothérapie

Plan

Introduction

Les traitements du cancer de la prostate et leurs indications font l'objet de recommandations avec niveaux de preuve, régulièrement mis à jour par le Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie [1] et les *guidelines* de l'European Association of Urology [2].

Cancer de la prostate localisé

La prise en charge du cancer de la prostate localisé tient compte de l'espérance de vie estimée du patient, fondée sur son âge et ses comorbidités, et parfois de ses préférences. Les cancers à faible risque relèvent le plus souvent d'un traitement curatif : prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie. La place de la surveillance active reste à déterminer. Les ultrasons focalisés à haute intensité et les traitements focaux sont également en cours d'évaluation.

Traitements différés

La surveillance du cancer localisé de la prostate a pour objectif de retarder, voire d'éviter le traitement. Deux options fondées sur des concepts différents existent : l'abstention-surveillance et la surveillance active.

Abstention-surveillance

Le principe est d'instaurer un traitement à visée palliative chez les patients symptomatiques (surveillance avec hormonothérapie différée). Elle concerne les hommes ayant un cancer T1-T2 avec une espérance de vie inférieure à 10 ans et une tumeur non agressive (groupe favorable de d'Amico). L'hormonothérapie est débutée ultérieurement lors de l'apparition de symptômes en rapport avec la progression tumorale locale et/ou générale (troubles mictionnels ou douleurs osseuses par exemple). Cette stratégie n'est pas curative car il est bien établi que l'effet de l'hormonothérapie est de différer la progression de la tumeur, n'empêchant cependant pas la survenue d'un échappement

Volume 5 > n°3 > juillet 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)58453-0

Tableau 1.
Traitement du cancer de la prostate par surveillance et hormonothérapie différée. Impact de la différenciation tumorale sur le risque de décès par cancer.

Références	Paramètre étudié	Score de Gleason de 5 à 7	Score de Gleason de 8 à 10
Chodak, 1994 [3] 828 patients	Survie globale à 10 ans	87 %	34 %
Albertsen, 1995 [4] 451 patients	Survie globale à 15 ans	76 %	54 %
Johansson, 1997 [5] 642 patients	Survie globale à 15 ans	83 %	44 %
Albertsen, 1998 [6] 767 patients	Survie globale à 15 ans	6 : 70 %-82 % 7 : 30 %-58 %	13 %-40 %

Tableau 2.
Comparaison de l'espérance de vie des patients non traités par rapport à une population de référence du même âge, en fonction du grade [4].

	Espérance de vie à 65 ans	Espérance de vie à 70 ans	Espérance de vie à 75 ans
Population générale	15,8	12,7	10
Cancer de la prostate T1-T2	10,6	8,2	6,2
Score de Gleason ≤ 7	11,3	8,8	6,7
Score de Gleason ≥ 8	7,9	5,9	4,4

hormonal et par conséquent le décès à terme. Cette attitude trouve sa justification dans le fait que si la tumeur évolue lentement et que le patient a une espérance de vie limitée, le patient a davantage de risque de mourir d'une autre cause (cardiovasculaire par exemple) que du cancer lui-même (décès « avec » et non « du » cancer).

La survie des patients traités par surveillance a été rapportée dans plusieurs études. Pour qu'un patient ait un risque de mourir de son cancer, on estime que l'espérance de vie doit être d'au moins 10 ans lors du diagnostic initial. Cette estimation globale doit être cependant nuancée en fonction de la différenciation tumorale, car le risque de métastases et de décès par cancer à 10 ans varie en fonction de ce paramètre. Le risque de métastases à 10 ans du diagnostic est de 19 %, 42 % ou 74 % selon que la tumeur est bien (Gleason inférieur à 6), moyennement (Gleason à 6 ou 7) ou peu (Gleason de 8 à 10) différenciée [3]. De la même façon, plus la tumeur est indifférenciée, plus la vitesse d'évolution et le risque de décès par cancer augmentent (Tableau 1) [3–6].

Globalement, le nombre d'années de vie perdues par un patient atteint de cancer prostatique localisé serait de 3,8 à 5,2 ans par rapport à un individu sain du même âge (Tableau 2) [4, 5].

Albertsen et al. ont également rapporté que l'âge au diagnostic était fortement corrélé au risque de décès par cancer. Le risque de décès par cancer 15 ans après le diagnostic, comparé au risque de décès d'une autre cause, est faible pour un score de Gleason inférieur ou égal à 7. Au contraire, ce risque est très élevé pour un score de Gleason supérieur ou égal à 8, y compris chez des hommes dont l'âge atteint 74 ans au diagnostic [6].

Surveillance active

La recherche de cancers de la prostate par l'utilisation du *prostate specific antigen* (PSA) à grande échelle a augmenté leur nombre. Certains de ces cancers nouvellement diagnostiqués ont un potentiel évolutif très faible et ne justifient pas d'un traitement agressif. Le principe consiste à ne pas traiter immédiatement un cancer de la prostate cliniquement localisé à faible risque de progression, chez des patients demandeurs et ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans. Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option dont le but est curatif. Il s'agit de retarder le traitement tout en essayant de rester dans une période de curabilité [7]. En effet, les critères de sélection retenus pour la surveillance active sont ceux du groupe de risque faible de D'Amico (PSA inférieur à 10 ng/ml, score de Gleason inférieur à 7 et stade clinique T1c ou T2a) associés à des critères biopsiques : une ou deux carottes biopsiques positives sur une série d'au moins dix prélèvements et une longueur tumorale inférieure à 3 mm pour certains. Ces critères de sélection, établis à partir de séries rétrospectives de prostatectomies totales (Tableau 3) [8–14] ne sont pas univoques et ne permettent pas d'éliminer une sous-évaluation du score de Gleason ou du stade anatomopathologique (15 % à 20 % de pT3 dans ces situations). Des critères supplémentaires, dont l'apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), sont en cours d'évaluation pour diminuer ce risque. Les modalités de la surveillance comportent un contrôle du PSA tous les 3 à 6 mois pour calculer le temps de doublement, un examen clinique tous les 6 à 12 mois, et un contrôle histologique par biopsies itératives entre 6 et 18 mois. Ces biopsies itératives sont fondamentales pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale. Leur délai optimal reste à clarifier : 3 mois pour certains, 12 mois dans l'étude PRIAS, 6 à 18 mois dans les recommandations NCI. L'expérience la plus aboutie à ce jour est celle de l'équipe de Toronto. Elle repose sur l'analyse de 450 patients présentant un cancer de la prostate à bas risque (stade T1c - T2a, PSA inférieur ou égal à 10 ng/ml, score de Gleason inférieur ou égal à 6, moins de trois carottes positives, moins de 50 % de la longueur de chaque carotte envahie) [15]. La surveillance reposait sur un toucher rectal et un dosage du PSA tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois (si le PSA était stable), la réalisation de biopsies prostatiques systématiques à 1 an (dix à 12 carottes), puis tous les 3 ans jusqu'à l'âge de 80 ans. Les critères conduisant à un traitement actif étaient soit la demande du patient, soit l'apparition de grade 4 majoritaire sur les biopsies, soit enfin un temps de doublement du PSA (fondé sur au moins huit prélèvements) inférieur à 3 ans. À 10 ans, la survie globale était de 68 %, la survie spécifique de 97 %. Parmi les patients inclus, 62 % n'ont pas été traités après un suivi médian de 6,8 ans. Les critères les plus fréquents conduisant à un traitement actif ont été un temps de doublement du PSA inférieur à 3 ans (48 %), une progression histologique sur les biopsies itératives (27 %) et une demande directe des patients (10 %). Parmi les patients ayant eu une prostatectomie totale, 58 % étaient des pT3 et 8 % étaient des pN+. Ces deux points étaient une des limites des critères d'inclusion et de surveillance utilisés par cette équipe. Il serait intéressant de signaler un nouveau concept de classification fonctionnelle des cancers de la prostate insignifiants selon la réponse à un sevrage androgénique ou un traitement par inhibiteurs de la 5-αréductase, reposant sur l'idée que des foyers de cancer prostatique latents pourraient être éradiqués par le traitement hormonal (prévention secondaire), ce qui permettrait d'avoir une attitude intermédiaire entre surveillance active et surtraitement [16].

Prostatectomie totale

La prostatectomie totale est le traitement de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie estimée est supérieure ou égale à 10 ans [1]. Classiquement, la limite d'âge retenue pour une prostatectomie totale est de 75 ans. Le plus souvent réservée aux tumeurs intracapsulaires de risque faible ou intermédiaire, la prostatectomie totale peut également s'envisager dans certaines conditions pour des tumeurs à risque élevé, notamment avec une extension extracapsulaire limitée (T3a clinique, biopsique ou IRM), en particulier chez des patients jeunes et demandeurs. Il existe différentes voies d'abord : voie ouverte rétropubienne, périnéale, laparoscopique

Tableau 3.
Résultats anatomopathologiques des principales séries de la littérature des patients éligibles pour la surveillance active ayant eu une prostatectomie totale.

Référence	Année	Nombre total de patients	Proportion de patients éligibles (%)	Critères de surveillance active						Score de Gleason sous-évalué (%)	Extension extracapsulaire (%)
				TNM	Score de Gleason	PSA (ng/ml)	PSA densité	Nombre de biopsies positives	Longueur tumorale		
Bastian et al. [8]	2004	237	100	T1c	-	-	< 0,15	≤ 2	≤ 50 %	9,7	8,4
Louie-Johnsun et al. [9]	2009	1 080	51	≤ T2a	≤ 6	≤ 10	-	-	-	23	5
Azancot et al. [10]	2009	273	25	≤ T2a	≤ 6	≤ 10	< 0,15	≤ 2	≤ 50 %	32	20
Conti et al. [11]	2010	1 097	30	T1-T2	≤ 7	≤ 15	-	≤ 3	≤ 50 %	31	14
			22	T1	≤ 6	≤ 10	-	≤ 1	≤ 50 %	35	11
			82	T1-T2	≤ 7	≤ 20	-	-	-	29	18
			4	T1	≤ 6	-	≤ 0,15	≤ 2	≤ 50 %	23	7
			87	T1-T2	≤ 7	-	-	-	-	87	19
Suardi et al. [12]	2010	874	6,9	T1c	≤ 6	-	≤ 0,15	≤ 2	≤ 50 %	28,2	5,9
			9,7	T1-T2	≤ 6	≤ 10	< 0,2	≤ 2	-	27,9	3,3
Thaxton et al. [13]	2010	4 625	92,8	T1c	≤ 7	-	-	-	-	-	18
			82,9	≤ T2b	≤ 7	≤ 15				-	17
			54,6	T1c	-	-	-	-	-	-	15
Ploussard et al. [14]	2010	468	19	T1c	≤ 6	≤ 10	-	≤ 2	< 3 mm	48,3	11,2
			23,9	T1c	≤ 6	≤ 10	-	≤ 2	< 50 %	53,6	14,3
			37,8	T1c	≤ 6	≤ 10	-	< 33 %	-	55,4	17,5

PSA : *prostate specific antigen*.

Tableau 4.
Résultats carcinologiques de la prostatectomie totale dans les cancers de la prostate localisés.

Références	Nombre de patients	Date de la prostatectomie	Suivi (mois)	Survie sans récidive biologique à 10 ans	Survie spécifique à 10 ans
Han et al. 2001 [19]	2 404	1982-99	75	74	96
Hull et al. 2002 [20]	1 000	1983-98	53	75	98
Roehl et al. 2004 [21]	3 478	1983-2003	65	68	97
Porter et al. 2006 [22]	752	1954-94	137	71	96
Isbarn et al. 2009 [23]	436	1992-97	122	60	94

transpéritonéale ou extrapéritonéale, robot-assistée ou non. Les techniques dites « mini-invasives » (laparoscopique pure ou robot-assistée) ont été développées ces 10 dernières années. Une revue de la littérature a comparé les résultats de la technique rétropubienne à ces nouvelles approches. La technique laparoscopique (avec ou sans robot) s'accompagne habituellement de pertes sanguines inférieures et d'hospitalisations plus courtes. Cependant, les données actuelles ne mettent pas en évidence de supériorité d'une technique par rapport à une autre sur le plan carcinologique ou fonctionnel [17].

Épidémiologie

Le nombre total de prostatectomies totales a augmenté de manière linéaire jusqu'en 2007 et tend actuellement à régresser, témoin de l'essor des nouvelles approches thérapeutiques (curiethérapie, ultrasons focalisés à haute intensité, surveillance active). En revanche, la proportion de prostatectomies laparoscopiques augmente en raison du développement de la chirurgie robot-assistée (Fig. 1) [18].

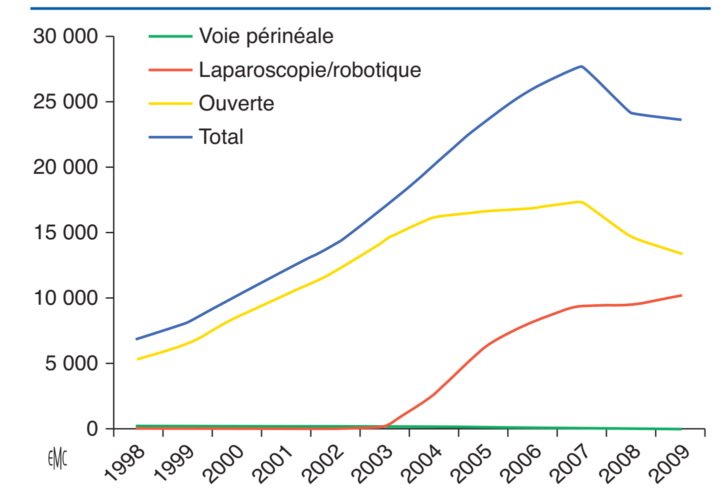


Figure 1. Nombre de prostatectomies totales réalisées en France en fonction de l'année et de la voie d'abord.

Prostatectomie totale par laparotomie

Le contrôle carcinologique de la prostatectomie totale est très satisfaisant en cas de cancer de la prostate localisé, avec des survies sans récidive biologique et spécifique supérieures à 60 % et 95 % à 10 ans respectivement (Tableau 4) [19–23]. Récemment, un nomogramme (avec validation externe) évaluant la mortalité spécifique par cancer de la prostate (après l'avènement du PSA) a été proposé [24].

Tableau 5.
Incidence des complications après prostatectomie totale [25].

Mortalité	0-2,1
Saignement peropératoire	1-11,5
Plaie rectale	0-5,4
Thrombose veineuse profonde	0-8,3
Embolie pulmonaire	0,8-7,7
Lymphocèle	1-3
Fistule urinaire, urinome	0,3-15,4
Incontinence urinaire mineure	4-50
Incontinence urinaire majeure	0-15,4
Dysfonction érectile	29-100
Sténose anastomotique	0,5-14,6

Complications. Effets secondaires

Les incidences habituelles des complications de la prostatectomie totale sont listées dans le Tableau 5 [25].

La mortalité de l'intervention est devenue exceptionnelle, inférieure à 0,5 %. Les complications hémorragiques graves sont rares et une transfusion serait nécessaire dans moins de 5 % des cas. Les autres complications per- et postopératoires sont rares : plaie du rectum (0,5 %-4 %) ; plaie urétérale (0,1 %) ; lymphocèle (1 %-3 %) ; paralysie du nerf obturateur (moins de 0,5 %) ; infection ou déhiscence pariétale (1,5 %) ; infarctus du myocarde (0,6 %). Les phlébites et les embolies pulmonaires restent un risque réel malgré l'anticoagulation préventive (0,8 %-7,7 %). Le risque de complications est corrélé à l'existence de comorbidités (multiplié par trois en cas de score ASA 3) et à l'importance du saignement, mais pas à l'âge ni au temps opératoire [26]. La qualité de la technique opératoire et l'expérience du chirurgien sont corrélées à la survenue de complications [27]. Les plaies rectales surviennent dans moins de 4 % des cas. Le traitement repose sur la suture immédiate du rectum, une anastomose vésico-urétrale impérativement étanche et un sondage vésical prolongé. En cas de fistule vésicorectale, trois options peuvent être proposées : traitement conservateur (sondage prolongé), colostomie avec ou sans réparation de la fistule et réparation de la fistule sans colostomie [28]. Le choix dépend de l'ancienneté de la fistule, de son importance et de la préférence du chirurgien. Les taux de continence urinaire après prostatectomie totale sont variables selon les séries, compris entre 50 % et 96 % à 1 an [17]. La continence postopératoire dépend de la définition utilisée, du mode de recueil des résultats, de l'âge du patient, du délai d'évaluation de la continence après l'intervention et de l'expérience du chirurgien. Une dissection apicale soigneuse préservant une bonne longueur urétrale et l'intégrité du sphincter strié est indispensable pour optimiser le retour à la continence [29]. L'impact sur la continence de la préservation du col vésical et de la restauration du support postérieur du sphincter strié reste controversé. La préservation des pédicules vasculonerveux ne semble pas améliorer la continence [30]. Les traitements disponibles de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale sont la rééducation vésicosphinctérienne, les injections sous-muqueuses intra-urétrales, les bandelettes sous-urétrales, les ballonnets périurétraux et le sphincter urinaire artificiel [29]. Une sténose anastomotique survient dans 0,5 % à 14,6 % des cas. L'apparition d'une sténose anastomotique est favorisée par un saignement important et surtout par une fistule anastomotique [31–33] postopératoire. La préservation du col vésical, le type de suture (surjet ou points séparés), le nombre de points anastomotiques, le diamètre de la sonde utilisée et la durée de sondage ne semblent pas associés au risque de sténose anastomotique [32, 34, 35]. L'impact de la radiothérapie postopératoire sur le risque de sténose est controversé. Le traitement de la sténose anastomotique est endoscopique. Pour les formes peu serrées, des dilatations peuvent suffire. Pour les formes évoluées, le traitement de référence est l'incision du col vésical à la lame froide. Les taux de récupération des érections après prostatectomie totale sont également très variables [17]. La récupération des érections dépend des caractéristiques du patient (âge, diabète, fonction sexuelle avant l'intervention), de la technique opératoire, de l'utilisation ou non d'agents pharmacologiques, et de la période d'évaluation (amélioration potentielle dans les 2 ans postopératoires). La voie laparoscopique robot-assistée ou non et la voie rétropubienne semblent donner les mêmes résultats sur les érections postopératoires [36–38]. La préservation vasculonerveuse permet une meilleure fonction érectile postopératoire [39]. Les traitements disponibles de la dysfonction érectile après prostatectomie totale sont les agents oraux (inhibiteurs de la phosphodiestérase 5), les injections intracaverneuses, le vacuum et les prothèses péniennes [40].





Figure 2. Installation du patient en décubitus dorsal, en Trendelenburg (A), les jambes sur appui légèrement en abduction permettant de placer le robot entre les jambes (B).

Voie laparoscopique (robot-assistée ou non)

La chirurgie laparoscopique a été révolutionnée par l'apparition du robot Da Vinci® en 1997 qui reste le seul actuellement utilisé [41]. Il procure une vision 3D et une mobilité à 7° grâce à des instruments pivotants et à la technologie Endowrist©. Il est constitué de trois unités :

- une console de commande où s'installe le chirurgien ;
- une colonne technique comportant la lumière froide, le bistouri électrique, l'insufflateur, et un moniteur pour l'aide opératoire ;
- enfin une unité opératoire comportant trois voire quatre bras, un central portant l'optique et deux ou trois autres dédiés aux instruments (Fig. 2).

L'opérateur assis à la console dirige les instruments sans délai de transmission entre les gestes et la réalisation des mouvements dans le champ opératoire. Plusieurs pédales permettent de commander l'optique, d'actionner la coagulation ou de modifier la position des instruments. Les avantages du robot sont une

Tableau 6.
Résultats périopératoires de la prostatectomie totale laparoscopique assistée par robot publiés dans la littérature.

Références	*n*	Abord	Durée (min)	Pertes sang (ml)	Transfusion (%)	Conversion (%)	Complications (%)	Durée Hospitalisation (jours)
Ahlering et al. [45]	45	Transpéritonéal	207	145	0	0	8,8	1,5
Patel et al. [46]	500	Transpéritonéal	130	50	0	0,6	1	1
Joseph et al. [47]	325	Extrapéritonéal	180	196	1,3	0	2	-
Mottrie et al. [48]	184	Extrapéritonéal	171	200	0,5	0,5	0	-
Badani et al. [49]	2 766	Transpéritonéal	154	142	1,5	0,1	12	1,2

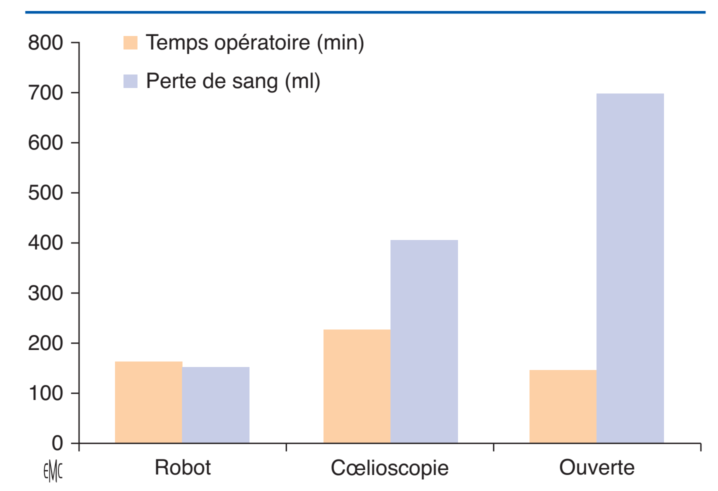


Figure 3. Revue de la littérature de la comparaison des durées opératoires et des pertes de sang entre les trois voies d'abord [50].

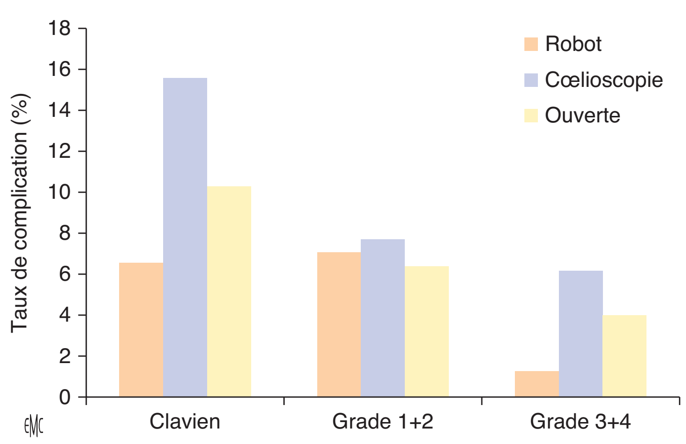


Figure 4. Revue de la littérature des taux de complications selon la classification de Clavien entre les trois voies d'abord [50].

vision stable et en 3D, une position ergonomique et confortable, des mouvements facilités, 7° de liberté, une filtration des mouvements, la possibilité de modifier l'échelle des mouvements et la téléchirurgie. Pour certains, la courbe d'apprentissage est plus rapide, surtout pour des chirurgiens non entraînés à la laparoscopie [42]. Les pannes sont rares, de l'ordre de 0,4 % [43]. Les inconvénients incluent le coût très élevé du robot lui-même, de la maintenance et des instruments, la nécessité d'une formation spécifique, et l'absence de retour de force durant l'intervention qui est potentiellement dangereuse.

Le taux global de complications varie selon les études de 0,9 % à 20 %. Il est comparable au taux observé par voie ouverte et souvent inférieur à celui de la voie laparoscopique [30, 44]. En prenant comme référence la classification de Clavien, Berryhill et al. rapportent un taux inférieur pour la chirurgie robotique, en particulier pour les complications de grade 3-4 incluant les reprises chirurgicales et les défaillances multiorganes (Tableau 6) [45–49], (Fig. 3, 4) [50]. En comparant la voie laparoscopique et la voie robotique, Rozet et al. n'ont pas mis en évidence de différence dans une étude cas-témoins (Tableau 7) [51]. Le taux de marges positives est très variable selon les études. Globalement, le taux de marges varie entre 10 % et 35 % dans la littérature. Le Tableau 6 reprend l'analyse de la littérature fait par le groupe de Tewari comparant les trois voies d'abord : 10,3 % pour les tumeurs pT2 et 30,4 % pour les pT3, contre 20 % et 28,1 % pour la voie laparoscopique, et 18,3 % et 38,9 % pour la voie ouverte (chiffres reflétant des moyennes sans analyse statistique) [50]. Rozet et al ont rapporté un taux de marge équivalent entre la laparoscopie et la robotique [51]. Concernant la récidive biologique, les études n'ont pas un recul suffisamment long pour pouvoir les comparer à la voie ouverte. Menon et al. décrivaient en 2007 une survie sans progression biologique à 5 ans de 91,6 % [52]. Les études sur le long terme sont nécessaires. Le Tableau 8 reprend les résultats fonctionnels des principales séries de la littérature [45–49]. Cependant, l'absence de consensus sur la définition claire de la continence après chirurgie et sur la qualité de l'érection avec ou sans traitement oral ou prostaglandine fait qu'il n'est pas possible de comparer clairement les études entre elles.

Tableau 7.
Étude de Rozet et al. concernant la prostatectomie totale robotique comparée à la prostatectomie coelioscopique [51].

	Robot ($n = 133$)	Laparoscopie ($n = 133$)	*p*
Durée opératoire (min)	166 (90-300)	160 (90-270)	NS
Pertes sang (ml)	609 (100-3000)	512 (70-1800)	0,07
Transfusion (%)	9,8	3	0,02
Complications (%)	19,4	9,1	0,01
Pourcentage de marges positives	19,5	15,8	0,42

NS : non spécifié.

Tableau 8.
Résultats fonctionnels à 6 mois de la prostatectomie totale laparoscopique assistée par robot publiés dans la littérature.

Références	Nombre de patients	Abord	Continence (%)	Érection (%)
Ahlering et al. [45]	45	Transpéritonéal	76	-
Patel et al. [46]	500	Transpéritonéal	95	78
Joseph et al. [47]	325	Extrapéritonéal	96	45
Mottrie et al. [48]	184	Extrapéritonéal	95	66
Badani et al. [49]	2766	Transpéritonéal	93	79

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire du cancer de la prostate peut être limité ou étendu en fonction du groupe à risque du cancer. Le curage ganglionnaire limité concerne le groupe ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral. Le curage ganglionnaire étendu associe au

Tableau 9.
Résultats carcinologiques des principales séries récentes de prostatectomie pour cancer de la prostate cT3 publiées dans la littérature.

Références	Nombre de patients	Âge	Surévaluation T3 préopératoire (pT2)	Marges chirurgicales positives	N+	Survie sans récidive 5/10/15 ans	Survie Spécifique 5/10/15 ans
Ward et al. 2005 [80]	841	66	-	-	-	85/73/67	95/90/79
Carver et al. 2006 [81]	112	60,6	27 (24 %)	27 (24 %)	24 (21 %)	48/44	94/85/76
Hsu et al. 2007 [82]	200	63,3	47 (23,5 %)	67 (33,5 %)	17 (8,5 %)	59,5/51	98,7/91,6
Freedland et al. 2007 [83]	58	55,9	5 (9 %)	13 (22 %)	18 (31 %)	62/49/49	98/91/84
Xylinas et al. 2009 [84]	100	63,8	21 (21 %)	61 (61 %)	17 (17 %)	45	90

curage ilio-obturateur un curage iliaque interne et iliaque externe bilatéral jusqu'à la bifurcation iliaque. Le curage étendu est réservé aux patients ayant un cancer de risque intermédiaire et élevé, et permet le doublement du nombre de ganglions prélevés (et identifiés). Il n'augmente pas le taux de positivité ganglionnaire pour les tumeurs de risque faible où ce taux est estimé à moins de 7 % [53, 54]. En cas de curage étendu, le risque de complications est évalué entre 2 % et 51 % [55]. Le critère de qualité d'un curage étendu est qu'il doit comporter au moins dix ganglions au total [56–58]. Si l'existence de plus de deux adénopathies semble être un facteur de mauvais pronostic, tout comme l'effraction capsulaire ganglionnaire, le rôle thérapeutique du curage sur la survie sans progression biologique et sur la survie spécifique est controversé [55, 57, 58].

Traitements néo- et adjuvants

Traitement hormonal néoadjuvant

L'hormonothérapie consiste en un antiandrogène et/ou un agoniste de la *luteinizing hormone releasing hormone* (LH-RH). Les différents traitements néoadjuvants utilisés ont été étudiés avec des durées de 3 à 8 mois [29–32]. Ces traitements augmentent le taux de tumeurs localisées (pT2) ; ils diminuent le nombre de marges positives et le taux d'envahissement ganglionnaire [59–64]. Cependant, ils n'améliorent pas la survie globale par rapport à la prostatectomie seule [61–64]. Aucune donnée concernant la survie spécifique n'existe. Quant à la survie sans progression biologique ou sans progression clinique, aucune différence n'a été constatée entre la prostatectomie précédée d'un traitement hormonal et la prostatectomie seule, avec des suivis variant entre 6 mois et 7 ans [61–63, 65]. De plus, il existe des difficultés de lecture anatomopathologique après traitement hormonal, ce qui pourrait expliquer la diminution du taux de pT3 et de marges chirurgicales négatives.

Radiothérapie adjuvante

Trois essais prospectifs randomisés évaluant l'intérêt de la radiothérapie adjuvante après ont été rapportés : l'étude du SWOG 8794 [66], l'étude de l'EORTC 22 911 [67] et l'étude de l'AROW 96-02 [68]. Il existe une certaine variabilité dans la méthodologie de ces études concernant les critères d'inclusion. Les trois essais concluent à l'efficacité de la radiothérapie adjuvante après prostatectomie pour les tumeurs pT3 ou pTxR1 avec une amélioration de la survie sans progression clinique ou biologique d'environ 20 % par rapport à l'absence de radiothérapie immédiate [66–69]. Cette radiothérapie adjuvante est par ailleurs bien tolérée puisqu'elle s'accompagne d'une toxicité urinaire de grade 3-4 dans moins de 3,5 % des cas. La réactualisation de l'étude du SWOG a en outre conclu à une amélioration de la survie sans métastase à 15 ans (46 % versus 38 %, $p = 0{,}036$) et de la survie globale (47 % versus 37 %, $p = 0{,}053$) [70]. Cependant, la place de la radiothérapie adjuvante immédiate par rapport à une radiothérapie différée à la récidive biologique reste à préciser. Une étude prospective randomisée est en cours (GETUG 17).

Hormonothérapie adjuvante

L'hormonothérapie adjuvante par antiandrogène seul ou par analogue de la LH-RH n'améliore pas la survie globale ni spécifique, mais retarde l'apparition de la récidive biologique [71, 72]. Avec un recul médian de 7,4 ans, l'étude EPC (bicalutamide 150 mg versus placebo en adjuvant à la prostatectomie totale) a mis en évidence une réduction significative du risque de progression clinique de 25 % en faveur du groupe traité, uniquement pour les patients atteints d'un cancer localement évolué (pT3). Concernant la survie spécifique et globale, aucun bénéfice n'était observé en faveur du groupe traité [72]. En revanche, pour les patients avec un envahissement ganglionnaire (N+), un traitement hormonal adjuvant précoce semble améliorer la survie globale et spécifique [73, 74]. Cette recommandation repose sur une seule étude randomisée significative, mais avec de faibles effectifs et avant l'ère du PSA. Une étude rétrospective du SEER portant sur 731 patients pN+ ayant eu une prostatectomie n'a pas confirmé le bénéfice d'une hormonothérapie adjuvante sur la survie globale [75].

Suivi après traitement

Le suivi a pour objectifs de détecter une éventuelle récidive ainsi que d'évaluer et de traiter des éventuels effets secondaires du traitement. Il est uniquement clinique et biologique, sans imagerie en l'absence de récidive biochimique. Il consiste en l'évaluation du statut mictionnel, du statut sexuel et de l'état général. L'intérêt du toucher rectal après prostatectomie totale n'est pas démontré, car une anomalie palpable au toucher rectal s'accompagne toujours d'un PSA élevé [76]. Le dosage du PSA permet de suivre le statut carcinologique du patient (un premier dosage avant 3 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans) [77]. Le PSA devient indétectable en 4 à 6 semaines après la prostatectomie [78]. La récidive biochimique est classiquement définie par une élévation du PSA supérieur à 0,2 ng/ml (confirmé par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle) alors que le PSA était initialement indétectable [77].

Place de la prostatectomie totale dans le cancer de la prostate localement avancé

Le diagnostic de cancer de la prostate T3 clinique était classiquement fondé sur le toucher rectal. Cette définition est aujourd'hui obsolète car l'IRM s'impose progressivement comme le meilleur examen pour détecter une extension extracapsulaire. La spécificité du toucher rectal pour le diagnostic du cancer de la prostate est proche de 50 % [79]. Pour les cancers de stade clinique T3, le taux de cancers surévalués (correspondant en réalité à des pT2a et/ou pT2b) varie selon les séries récentes de 9 % à 24,5 % [80–84]. Le taux de cancers sous-évalués (cancer pT3 correspondant à un toucher rectal normal) est plus difficile à déterminer. Concernant l'IRM, il n'existe dans la littérature que des études rétrospectives dont les principales sont résumées dans le Tableau 9. Les séries récentes mettent en évidence des survies spécifiques à 5, 10 et 15 ans de l'ordre de 84 %-98 %, 85 %-91 %, et 76 %-84 %. La survie globale est à 5, 10 et 15 ans de 78 %-96 %, 63 %-77 % et supérieure à 50 %. La survie sans récidive biologique est à 5, 10 et 15 ans de 45 %-62 %, de 43 %-51 %, et de 38 %-49 % [80–84]. Toutefois, les résultats de ces séries de patients ne sont pas superposables car très inhomogènes. Ces chiffres sont meilleurs que ceux obtenus par radiothérapie isolée et sont du même ordre que les résultats rapportés après association radiohormonothérapie [85]. Seule l'atteinte ganglionnaire s'est révélée être un facteur prédictif du risque de décès par cancer de la prostate [83]. Le curage ganglionnaire étendu est préconisé dans la majorité des cas de cancer de la prostate localement avancé. Le taux de ganglions envahis est de 17 % à 31 % suivant les séries. Hsu et al. ont rapporté un taux d'envahissement ganglionnaire de 8,5 %, probablement lié à une sélection rigoureuse des patients par scanner abdominopelvien et cytoponction de

toute adénopathie suspecte [82]. Certaines techniques comme les biopsies ciblées du ganglion sentinelle sous scanner ou par laparoscopie pourraient améliorer la détection de l'envahissement ganglionnaire [86].

Radiothérapie externe

Radiothérapie conformationnelle

La radiothérapie externe est utilisée depuis les années 1950 pour traiter le cancer de la prostate. Elle a évolué au cours des 10 dernières années avec le développement de l'imagerie pour repérer précisément la cible prostatique (radiothérapie dite conformationnelle). La radiothérapie conformationnelle consiste à repérer initialement la tumeur et les organes critiques, le plus souvent par scanner, et à adapter ensuite le volume traité aux contours de la tumeur de façon à irradier le moins possible les tissus de voisinage.

L'objectif est double :

- diminuer la toxicité tardive en protégeant au maximum les organes critiques, en particulier la vessie et le rectum. En irradiation conventionnelle, même si les complications de grade 3 ou plus sont rares (3,3 % de complications intestinales et 7,7 % de complications urinaires dans une étude du Radiation Therapy Oncology Group [87]), elles sont en revanche tout à fait dépendantes de la dose. Une dose supérieure à 70 Gy apparaît difficile à dépasser par des techniques conventionnelles sans s'exposer à un risque de complication élevé ;
- améliorer le contrôle carcinologique en augmentant la dose totale délivrée à la prostate.

Critères d'efficacité et de récidive

Classiquement, l'échec de la radiothérapie est défini par une récidive locale clinique ou biologique, ou par une dissémination métastatique. Cependant, les critères d'efficacité sont actuellement modifiés. Plusieurs équipes ont ainsi réalisé des biopsies prostatiques après irradiation et ont retrouvé des cellules tumorales même en l'absence de récidive clinique. La fréquence de biopsies prostatiques positives de 12 à 18 mois après irradiation varie de 19 % à 93 % [88–90]. Le taux de positivité varie en fonction du stade, celui-ci étant plus élevé pour les stades avancés. La positivité des biopsies est prédictive d'une progression tumorale locale ou générale [91, 92]. Mais, 10 ans après des biopsies positives, 20 % des patients sont toujours cliniquement asymptomatiques [93, 94]. La valeur pronostique de ces biopsies systématiques serait néanmoins plus faible que celle du PSA [95]. Après irradiation, le PSA décroît lentement, avec une demi-vie moyenne de l'ordre de 2 mois. Il ne faut pas s'attendre à un taux indétectable après irradiation, comme après prostatectomie, car il persiste des cellules prostatiques normales. Mais plus qu'une valeur absolue, c'est la cinétique du PSA qui est importante. Ainsi, l'American Association of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) [96] définit l'échec biochimique après radiothérapie comme trois augmentations consécutives du PSA après obtention du nadir. Après échec biochimique ainsi défini, 26 % des patients développent une récidive locale dans les 5 ans, et 47 % des métastases [97]. Cependant, si l'échec biochimique apparaît corrélé à la rechute clinique, il l'est beaucoup moins à la survie [98]. La définition de l'ASTRO est de plus en plus remise en cause, d'une part car sa corrélation avec la rechute clinique n'est pas parfaite, d'autre part car elle rend difficile le calcul de la date de rechute. D'autres définitions sont utilisées, en particulier celle de Houston qui correspond à un taux de PSA supérieur au nadir plus 2 ng/ml (ou 3 ng/ml, selon les études). La date de rechute est alors plus facile à déterminer [99, 100].

Résultats carcinologiques dans le traitement du cancer de la prostate localisé

Les résultats obtenus par la radiothérapie conformationnelle permettent de l'envisager comme une réelle alternative à la chirurgie. Il n'existe pas d'essais puissants ayant comparé la prostatectomie et la radiothérapie. La comparaison en termes de survie est donc impossible, car les patients proposés à l'irradiation sont plus souvent âgés et porteurs de comorbidités, ce qui augmente considérablement le nombre de décès non liés au cancer de la prostate [101]. La survie spécifique est rarement disponible. Le critère de jugement le plus utilisé est donc le contrôle biochimique. Ainsi, par exemple, l'équipe de Philadelphie a comparé 1 819 patients T1-T2 traités par chirurgie ou radiothérapie externe (Tableau 10). Le contrôle de la maladie était similaire entre les deux traitements, quel que soit le stade tumoral, mais seulement si la dose délivrée est supérieure à 72 Gy [102]. Dans l'idéal, la comparaison des deux options devrait inclure non seulement le contrôle de la maladie, mais également les effets secondaires, l'impact sur la qualité de vie, la possibilité de rattrapage et le coût. Si les effets secondaires apparaissent qualitativement différents entre les deux techniques, les scores de qualité de vie sont similaires à distance du traitement [103, 104].

Tableau 10.
Résultats comparés à 7 ans des différentes thérapeutiques du cancer de la prostate localisé [102].

		Radiothérapie externe < 72 Gy	Radiothérapie externe ≥ 72 Gy
Nombre de patients	1 034	484	301
Survie sans récidive biologique	76 %	47 %	82 %

Complications. Effets secondaires

Les patients doivent être informés des éventuels effets secondaires urinaires et intestinaux, ainsi que de l'impact des traitements sur la fonction érectile. Un suivi annuel est nécessaire pour évaluer et prendre en charge les effets secondaires. La toxicité à long terme a été évaluée dans de nombreuses études et son incidence varie selon l'échelle d'évaluation utilisée, la dose et la technique d'irradiation. Les séquelles urinaires et intestinales doivent être évaluées selon l'échelle CTC v4 : les complications urinaires de grade 3 sont retrouvées dans 1 % à 4 % des cas et les complications recto-intestinales dans 3 % à 8 %. La dysfonction érectile survient plus tardivement après radiothérapie qu'après chirurgie. Une analyse récente du registre SEER retrouve une incidence très faible (0,16 %) de tumeurs radio-induites, avec un risque relatif de cancers du rectum et de la vessie augmenté (× 1,5) [100, 105].

Radiothérapie en modulation d'intensité

La radiothérapie en modulation d'intensité utilise des faisceaux d'intensité différente dans un même champ dans le but de préserver les organes critiques (rectum, structures osseuses). L'objectif est de produire plus de degrés de liberté dans la répartition de la dose. La fluence particulaire à l'intérieur du faisceau n'est pas uniforme ; elle est variable d'un pixel à l'autre. En général, ces modulations de faisceau sont programmées avec des logiciels spécifiques qui utilisent des techniques de planification inverse. Cette approche permet une meilleure conformation que les approches conformationnelles dans les cancers de la prostate [106]. Les données concernant les résultats des traitements en irradiation en modulation d'intensité des cancers de la prostate sont encore peu nombreuses, provenant essentiellement de l'équipe du Memorial Sloan Kettering [107, 108]. Ainsi, 772 patients ont été traités par cette technique à deux niveaux de dose, 81 et 86 Gy. Pour une dose de 81 Gy, l'utilisation de la modulation d'intensité diminue significativement le taux de complications rectales de grade supérieur ou égal à 2 par rapport à la radiothérapie conformationnelle classique (2 % versus 14 %) [107].

Autres indications

Traitement adjuvant ou de rattrapage

La dose minimale efficace est de 60 à 66 Gy, suivant les recommandations de l'ASTRO (conférence de consensus 1997). Au-delà de 70 Gy, l'incidence des complications urinaires et digestives augmente significativement [109–111]. Le volume irradié inclue habituellement la loge de prostatectomie ; l'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques

tumorales initiales et l'étendue du curage réalisé [112]. Les complications les plus fréquentes sont urinaires et digestives, mais leur incidence reste limitée si la dose totale prescrite est de 66 Gy et si l'irradiation débute après un retour satisfaisant de la continence (en général après 3 mois). Dans les principales études, les taux de complications de grade 3 varient entre 5 % et 10 %. L'extension du volume d'irradiation semble majorer le risque d'effets secondaires tardifs, notamment digestifs [113–116].

Traitement palliatif

La radiothérapie externe a une place de choix en situation palliative pour les métastases osseuses symptomatiques : l'effet antalgique est rapide, quasi constant et durable. L'effet de consolidation est d'autant plus important à obtenir que le risque de fracture ou de compression neurologique est important. L'effet de décompression neurologique est souvent un objectif essentiel. Il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'efficacité antalgique entre une radiothérapie monofractionnée (8 Gy en une fraction) et une radiothérapie multifractionnée (30 Gy en dix fractions), mais il y a significativement plus de retraitement dans le bras monofractionné [116]. Ainsi, une irradiation monofractionnée, dont l'effet antalgique a été confirmé, doit être privilégiée [117].

Traitement hormonal et radiothérapie

Plusieurs essais thérapeutiques randomisés ont montré qu'une hormonothérapie courte néoadjuvante et concomitante (6 mois) avec un analogue de la LH-RH, associée à une radiothérapie, apportait un bénéfice en survie sans récidive biologique par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle [118–121]. Un essai a montré qu'une hormonothérapie de 6 mois associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliorait la survie des patients du groupe intermédiaire par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy [122]. Le bénéfice d'une hormonothérapie courte première est plus important pour les tumeurs de faible agressivité biologique, de faible volume tumoral et pour des patients sans facteur de morbidité associée [123].

L'association d'une hormonothérapie à une radiothérapie est le traitement de référence des tumeurs localement avancées lorsque l'espérance de vie des patients est supérieure à 5 ans. Dans les études de phase III avec radiothérapie conformationnelle, un bénéfice d'une hormonothérapie adjuvante est rapporté sur la survie spécifique, la survie sans progression et le contrôle local : le gain pour la survie globale est de 10 à 15 % pour des traitements hormonaux supérieurs à 2 ans [85, 124–129]. La durée de l'hormonothérapie doit être mise en balance avec les effets secondaires en tenant compte des comorbidités et de l'espérance de vie du patient. D'autre part, la radiohormonothérapie améliore la survie sans progression clinique et biologique des cancers localement avancés par rapport à l'hormonothérapie seule [130]. L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (6 mois) [127].

Curiethérapie

Modalités de traitement

La curiethérapie est une radiothérapie interstitielle. Elle consiste à mettre en place des grains radioactifs dans la prostate, par voie transpérinéale et sous contrôle échographique endorectal. Il s'agit le plus souvent d'implants permanents d'iode 125, plus rarement d'iridium 192.

Traitement curatif

Les indications idéales correspondent au groupe à faible risque de D'Amico : stade T1c-T2a, score de Gleason inférieur à 7, PSA inférieur à 10 ng/ml. La curiethérapie peut également être proposée si un seul facteur divergent existe (PSA entre 10 et 15 ng/ml ou présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage) et à condition que l'IRM prostatique ne montre pas d'extension extraprostatique. Afin de mieux sélectionner les patients, il convient également de tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives (moins de 50 % et pour certains moins de 33 %), et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique) [131, 132]. Il n'y a pas de recommandation en fonction de l'âge, mais une espérance de vie de 10 ans est pertinente. Les contre-indications à la technique sont résumées en encadré.

> *Point important*
>
> **Contre-indications à la curiethérapie interstitielle du cancer de la prostate**
> • Volume prostatique supérieur à 50 ml.
> • Existence d'un lobe médian.
> • Antécédent récent de résection endoscopique de la prostate ou d'adénomectomie.
> • Troubles mictionnels importants.

Pour le groupe de patients à risque faible, la survie sans rechute biologique à 10 ans varie entre 85 % et 95 % [133–136]. Pour les patients à risque intermédiaire (Gleason à 7 ou PSA supérieur à 10-15 ng/ml ou T2b-T2c), en association avec une radiothérapie externe, l'augmentation de dose peut être réalisée soit par implants permanents d'iode 125, soit par curiethérapie à haut débit de dose (iridium 192) [135, 137, 138]. Par ailleurs, la dosimétrie apparaît comme un facteur pronostique majeur [133].

Suivi

Les critères de Phoenix (nadir + 2 ng/ml) sont utilisés pour définir la récidive biologique [134]. Après curiethérapie, 5 à 6 ans de suivi sont nécessaires pour que 90 % des patients atteignent le nadir. Il peut exister des effets rebonds avec une élévation transitoire du PSA pendant 2 à 3 ans [135]. Distinguer un effet rebond d'une récidive peut être difficile en pratique courante [136, 137].

Ultrasons focalisés à haute intensité

Modalités de traitement

Le traitement est appliqué par voie transrectale sous contrôle échographique, sous anesthésie générale ou rachianesthésie après réalisation d'une résection transurétrale de la prostate pour diminuer le risque de rétention aiguë urinaire postopératoire [139–141].

Traitement curatif

D'après les recommandations de l'Association française d'urologie, le traitement par ultra-sons focalisés à haute intensité (HIFU) n'est pas encore validé faute de recul suffisant. Pour certains, ce traitement peut être proposé à des patients très sélectionnés.

> *Point important*
>
> **Indication du traitement par HIFU**
> • Âgés préférentiellement de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsqu'existe une morbidité compétitive).
> • Tumeur T1-T2 N0 M0.
> • Score de Gleason inférieur ou égal à 7 (3+4).
> • Valeur de PSA inférieure à 15 ng/ml.
> • Volume tumoral limité (moins de quatre zones prostatiques atteintes sur six).
> • Volume prostatique inférieur à 50 ml.

Cependant, un score de Gleason à 7, un PSA entre 10 et 20 ng/ml, un volume prostatique entre 40 et 50 ml et la présence de calcifications prostatiques apparaissent comme des facteurs de mauvais résultat [139, 142]. Les critères de jugement reposent sur la

valeur de PSA ou les résultats des biopsies post-traitement. La survie sans récidive biologique est estimée entre 60 % à 70 % à 5 ans, le pourcentage de biopsies négatives post-traitement varie de 80 % à 90 % [139, 142, 143].

Pour les tumeurs de risque faible, intermédiaire et élevé, la survie sans autre traitement à 5 ans est respectivement de 83 %, 72 % et 68 % (Tableau 11) [143–149]. La valeur du PSA avant traitement, le score de Gleason des biopsies, la présence de grade 4 sur ces biopsies et le nadir du PSA (inférieur à 0,3 ng/ml, entre 0,3 et 1 ng/ml, supérieur à 1 ng/ml) sont les facteurs prédictifs de l'efficacité de l'HIFU [143]. Les résultats fonctionnels montrent 94,3 % de continence (5 % d'incontinence de grade 1 et 0,7 % de grade 2) ; 7,1 % des patients ont une infection urinaire post-HIFU ; 13,6 % présentent une obstruction urétrale ou surtout prostatique [150].

Tableau 11.
Résultats des principales séries d'ultrasons focalisés à haute intensité.

Références	Nombre de patients	Suivi (mois)	Devenir
Uchida et al. [146]	63	22	Survie sans récidive 75 % (ASTRO)
Vallencien et al. [147]	30	20	PSA moyen 0,9 ng/ml 27 % biopsies positives
Blana et al. [148]	146	22	87 % avec PSA < 1 ng/ml 7 % biopsies positives
Thuroff et al. [149]	402	11	PSA moyen 1,8 ng/ml 13 % biopsies positives
Gelet et al. [151]	102	19	25 % biopsies positives
Chaussy et al. [152]	271	19	Survie sans récidive 80 %-84 % (ASTRO) 29 %-34 % de biopsies positives
Crouzet et al. [144]	803	42	Survie globale 89 % Survie spécifique 99 % Survie sans récidive (5 ans) 68 %-83 %

ASTRO : American Association of Therapeutic Radiation Oncology ; PSA : *prostate specific antigen*.

Suivi

Il n'y a pas de consensus pour définir la récidive. Le « PSA nadir + 1,2 ng/ml » est actuellement la définition retenue [151].

Traitement après radiothérapie

Une série d'HIFU de rattrapage après radiothérapie rapporte, avec un recul de 18 mois, un pourcentage de biopsies négatives de 73 % [152]. La survie sans récidive à 3 ans est estimée à 53 %, 42 % et 25 % respectivement pour les groupes de risque faible, intermédiaire ou élevé. Les facteurs pronostiques défavorables sont les groupes à risque non faible, le PSA pré-HIFU et l'utilisation d'une hormonothérapie préalable. Les résultats fonctionnels montrent un taux d'incontinence allant jusqu'à 49,5 % et un risque de fistule recto-urétrale de 3 % [152].

Traitements focaux

En raison du dépistage individuel, la prévalence des cancers de prostate de faible risque est passée de 30 % à 45 % entre 1990 et 2000. L'incidence des cancers de faible volume et limités à un seul lobe a également augmenté [150]. Aujourd'hui se pose la question du « surtraitement » de ces petites tumeurs de bon pronostic par les traitements classiques [152]. Grâce à l'imagerie et à de nouvelles stratégies de détection, la thérapie focale apparaît comme une alternative potentielle et séduisante entre la surveillance active et les traitements classiques [144–149, 151–157]. Dans ce cadre, des technologies émergentes sont actuellement en évaluation (HIFU, cryothérapie, thermothérapie laser interstitielle et radiofréquence). Quelques équipes notamment françaises travaillent à l'application de la thérapie photodynamique comme thérapie focale du cancer de la prostate [147].

Cryothérapie

La cryothérapie s'applique en premier lieu aux tumeurs à risque faible pour une glande de moins de 40 cm^3 [153]. Les suivis sont variables, avec des critères de survie sans progression fondés sur la valeur du PSA post-cryothérapie ou le résultat des biopsies post-traitement. Ainsi, la survie sans récidive biologique varie entre 36 % et 92 % (Tableau 12) [154–161].

La cryothérapie peut être également être utilisée comme traitement de rattrapage après radiothérapie externe. Le taux de

Tableau 12.
Résultats carcinologiques des cryothérapies de seconde et troisième génération.

Séries	Type de machine	Nombre de patients	Suivi moyen (mois)	Devenir (PSA et/ou biopsies) suivi (mois)
Cohen et al. [157]	Seconde génération	239	21	PSA < 1 ng/ml : 69 %-77 % et < 0,4 ng/ml : 40 %-60 % Biopsies positives : 31 % (un traitement), 18 % (après retraitement)
Long et al. [158]	Seconde génération	975	24	PSA < 1 ng/ml : 63 % et < 0,5 ng/ml : 52 % Biopsies positives : 18 %
Aus et al. [159]	Seconde génération	54	58	À 5 ans (projection) PSA < 1 ng/ml et biopsies négatives 39 %
Prepelica et al. [160]	Troisième génération	65	35	À 6 ans ('projection) ASTRO : 81,7 % PSA < 4 ng/ml : 50 % et < 1 ng/ml : 35 %
Bahn et al. [161]	Seconde et troisième génération	590	68	A 7 ans (Projection) ASTRO : 89,5 %, PSA < 1 ng/ml : 76 % et < 0,5 ng/ml : 62 % Biopsies positives : 13 %
Han et al. [162]	Troisième génération	122	12	PSA < 0,4 ng/ml : 75 %
Cytron et al. [163]	Troisième génération	31	13	PSA < 1 ng/ml : 68 % et < 0,5 ng/ml : 81 %

ASTRO : American Association of Therapeutic Radiation Oncology.

Tableau 13.
Nature et fréquence des complications des cryothérapies de seconde et de troisième génération.

Complications	Seconde génération de cryothérapie	Troisième génération de cryothérapie
Incontinence urinaire	2 %-27 %	4,4 %
Fistule	0 %-2,4 %	0 %
Sténose	1 %-9 %	-
Prostatites	0 %-10 %	0 %-6 %
Dysfonction érectile	47 %-93 %	80 %-87 %

complications varie entre 47 % et 100 % pour la dysfonction érectile, de 1,3 % à 19 % pour l'incontinence et de 2 % à 55 % pour la sténose du col vésical. La survie sans récidive biologique varie entre 14 % et 92 % avec des suivis très variables dans la littérature (12 mois à 5 ans) [153, 154].

Les complications de la cryothérapie de troisième génération, résumées dans le Tableau 13, sont avant tout la dysfonction érectile (80 %), l'incontinence (5 %), les sténoses du col vésical, les fistules recto-urétrales (0,2 %) et les douleurs périnéales (3 %) [162, 163].

Thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique est en cours d'évaluation. Un essai de phase II incluant 28 patients avait pour but de traiter l'ensemble de la glande prostatique à la dose de 2 mg/kg [164]. Les résultats carcinologiques étaient jugés par le PSA, l'IRM à 7 jours et les biopsies de contrôle à 6 mois. Les auteurs concluaient que pour une dose de lumière reçue par 90 % du volume prostatique supérieure à 23 J/cm^2, le contrôle local était satisfaisant : huit sur 13 patients de ce groupe avaient des biopsies négatives à 6 mois. Après une augmentation initiale, le taux de PSA chutait après 1 mois et devenait même indétectable chez les patients avec un taux initial inférieur à 5 ng/ml. Deux cas de fistules recto-urétrales ont été rapportés. Aucun effet délétère n'a été observé tant sur la fonction urinaire que sur la fonction érectile dans les études de phases I et II. Un essai de phase III est actuellement en cours (NCT00312442). Le Tableau 14 recense tous les essais cliniques impliquant la thérapie photodynamique [164–172].

Ces traitements focaux pourraient se développer à l'avenir, mais leur utilisation aujourd'hui en dehors d'essais cliniques n'est pas encore validée.

■ Cancer de la prostate avancé

Hormonothérapie

Différentes modalités de traitement

La castration chirurgicale peut être réalisée par exérèse des deux testicules (orchidectomie) ou par exérèse de la pulpe testiculaire (pulpectomie). Cette intervention simple supprime de façon définitive et immédiate la source testiculaire des androgènes (produits à plus de 95 % par les testicules). Le taux de testostéronémie après castration est inférieur à 0,2 ng/ml au bout de 3 à 12 heures.

La castration chimique utilise les analogues de la LH-RH [173]. Il s'agit de décapeptides comme la LH-RH naturelle, dont un acide aminé a été modifié pour en augmenter la stabilité, l'activité biologique et l'affinité aux récepteurs. Ils entraînent dans un premier temps une augmentation du taux sérique d'hormone lutéinisante et de testostérone, puis par effet d'épuisement après 2 à 4 semaines, le taux de ces deux hormones s'effondre. L'effet obtenu devient alors similaire à celui de la castration chirurgicale. Les analogues de la LH-RH s'utilisent sous forme d'injections sous-cutanées ou intramusculaires, mensuelles, tous les 3 mois ou encore tous les 6 mois. Cette castration chimique a le double avantage d'être réversible et mieux tolérée psychologiquement que la castration chirurgicale. L'augmentation provisoire de la testostéronémie en début de traitement (*flare up*) doit être prévenue par l'adjonction initiale d'un antiandrogène, immédiatement avant ou simultanément à la première injection, afin de ne pas risquer d'aggraver les symptômes ou d'entraîner des complications graves [174].

Les antagonistes de la LH-RH n'induisent pas de *flare up* et assurent une castration biologique rapide en 3 jours et durable chez 95 % des patients [175]. Leur efficacité est comparable à celle des agonistes de la LH-RH, sans phénomène de *mini flare up* lors des réinjections.

Les antiandrogènes stéroïdiens (acétate de cyprotérone) agissent au niveau central hypothalamohypophysaire, mais également au niveau périphérique par mécanisme compétitif au niveau des récepteurs à la dihydrotestostérone de la cellule. Ils n'ont pas les effets secondaires cardiovasculaires observés avec les estrogènes. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association à la castration.

Les antiandrogènes non stéroïdiens agissent seulement de manière périphérique par compétition sur les récepteurs aux androgènes, mais n'ont pas d'action antigonadotrope. Ils entraînent une augmentation de la testostéronémie à environ 1,5 fois la normale. L'augmentation simultanée de l'estradiol par aromatisation de la testostérone explique la fréquence de la gynécomastie en cas de monothérapie. Trois sont actuellement commercialisés en France : le flutamide, le nilutamide et le bicalutamide.

Stratégies thérapeutiques

Blocage androgénique complet

Le blocage androgénique complet associe une inhibition de la sécrétion testiculaire de testostérone et une inhibition des effets biologiques des androgènes rémanents avec un antiandrogène. Le bénéfice théorique est modeste (moins de 5 %) et discuté. Ce bénéfice apparaîtrait après 5 ans de traitement, exclusivement avec un antiandrogène non stéroïdien et chez les patients avec un cancer peu différencié [176]. Le concept initial qui devait potentiellement améliorer les résultats était le suivant : la castration supprime la source testiculaire d'androgènes, les antiandrogènes associés devant bloquer l'action des androgènes résiduels d'origine surrénalienne non supprimés par la castration. De nombreuses études prospectives ont été réalisées, combinant castration chirurgicale ou médicale avec les différents antiandrogènes stéroïdiens ou non, et incluant plusieurs milliers de patients. Parmi ces 27 études analysées isolément, certaines apportent des résultats sur la survie en faveur du blocage androgénique complet. Plusieurs méta-analyses ont donc été publiées. Celle du Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group a repris les données originales des patients de toutes les études randomisées, pour conclure que la différence de survie en faveur du blocage androgénique complet (survie à 5 ans de 25,4 % versus 23,4 %) n'était pas significative. Une faible différence mais statistiquement significative de 2,9 % était observée néanmoins, en ne retenant que les études utilisant le flutamide ou le nilutamide (27,6 % versus 24,7 %) [177]. D'autres méta-analyses utilisant les données publiées ont abouti à la même conclusion : le blocage androgénique complet n'apporterait pas de bénéfice en termes de survie « cliniquement significative » par rapport à la castration seule [178]. Il n'est donc plus utilisé en routine. En revanche, il a été suggéré que le blocage androgénique complet apporte une amélioration plus rapide des symptômes (douleurs osseuses, troubles mictionnels, obstruction urétérale, etc.) en début de traitement.

Monothérapie par les antiandrogènes stéroïdiens

L'acétate de cyprotérone en monothérapie a une efficacité établie depuis de nombreuses années à la dose de 200 à 300 mg, bien qu'aucune étude randomisée le comparant à la castration n'ait été publiée. Dysfonction érectile et baisse de la libido sont observées chez plus de 90 % des patients après quelques mois de traitement [179]. En revanche, bouffées de chaleur et gynécomastie sont rares. Le risque cardiovasculaire thromboembolique classiquement avancé du fait de sa structure stéroïdienne ne concernerait que les patients ayant déjà des facteurs de risques cardiovasculaires. Ce produit garde donc une place entière dans l'arsenal

Tableau 14.
Principales études cliniques concernant l'application de la thérapie photodynamique en cancérologie prostatique.

Série	Indication	Année	Nombre de patients	Voie d'abord	Produit utilisé	Dose de photo-sensibilisant	Longueur d'onde (nm)	Fluences utilisées	Résultats biopsiques	Effets indésirables
Windahl et al. [169]	Traitement de cancer localisé	1990	1	Transurétrale	Dérivés d'hématoporphyrine (Photofrin®)	1,5 à 2,5 mg/kg	638	15 J/cm^2	1/1 patient avec biopsies négatives à 3 mois	Absence
Zaak et al. [170]	Traitement de cancer localisé	2003	6	Transpérinéale ($n = 2$) Transurétrale ($n = 3$) Lors d'une prostatectomie radicale ($n = 1$)	Acide 5 aminolévulinique	20 mg/kg	633	250 J/cm^2	-	Absence
Moore et al. [170]	Traitement de cancer localisé	2006	6	Transpérinéale	Témoporfine (Foscan®)	0,15 mg/kg	652	50 à 120 J/cm^2	0/6 patients avec biopsies négatives à 2 mois	Sepsis ($n = 1$) Urgenturie ($n = 6$) Dysfonction érectile ($n = 1$)
Essais NCT00707356 et NCT00946881	Traitement de cancer localisé	En cours	36	Transpérinéale	Padeliporfine, (WST 11)	2-6 mg/kg	763	200 J/cm^2	En cours	En cours
Nathan et al. [171]	Rattrapage post-radiothérapie	2002	14	Transpérinéale	Témoporfine (Foscan®)	0,15 mg/kg	652	20 et 50 J/cm^2	3/14 patients avec biopsies négatives à 1 mois	Fistule recto-urétrale après biopsie ($n = 1$) Urgenturies ($n = 2$) Rétention aiguë d'urine ($n = 3$)
Verigos et al. Patel et al [172, 173]	Rattrapage post-radiothérapie	2006-2008	17	Transpérinéale	Motexafine Lutetium (Lutex®)	0,5 à 2 mg/kg	732	25 à 150 J/cm^2	3/14 patients avec biopsies négatives	Urgenturie ($n = 14$)
Trachtenberg et al. [166, 174]	Rattrapage post-radiothérapie	2007-2008	52	Transpérinéale	Padoporfine (Tookad®)	2 mg/kg	763	360 J/cm^2	8/52 patients avec biopsies négatives à 6 mois	Fistule recto-urétrale après biopsie ($n = 2$) Urgenturie ($n = 10$)

thérapeutique chez les patients atteints de cancer avancé sans facteurs de risques cardiovasculaires. D'autre part, il est parfois utilisé à faible dose en complément de la castration pour supprimer les bouffées de chaleur.

Monothérapie par antiandrogènes non stéroïdiens

Deux antiandrogènes purs, le flutamide puis le bicalutamide, ont été étudiés en monothérapie. L'efficacité du bicalutamide, à la dose de 150 mg, est inférieure à celle de la castration, mais sa tolérance est meilleure : moins de bouffées de chaleur, moins de dysfonction sexuelle et meilleure activité physique. Une gynécomastie est cependant observée dans environ 50 % des cas [180, 181]. Une autre étude a montré une efficacité comparable entre le bicalutamide et le blocage androgénique complet pour des tumeurs bien ou moyennement différenciées [182]. Le flutamide a été moins étudié que le bicatulamide, et son efficacité pourrait être équivalente à la castration en cas de maladie métastatique limitée [183]. L'étude de l'EORTC (30892) comparant acétate de cyprotérone et flutamide n'a pas montré de différence sur la survie spécifique ou globale et, contrairement à ce qui était supposé, n'a pas rapporté une meilleure conservation de la sexualité avec le flutamide [179]. La population de l'étude avait 71 ans en moyenne et environ 30 % des patients seulement avaient une activité sexuelle avant traitement. Les antiandrogènes purs, en particulier le bicalutamide, peuvent être une alternative raisonnable à la castration lorsqu'une conservation de la sexualité est souhaitée [173]. Par ailleurs, les antiandrogènes purs auraient moins d'effets secondaires au long cours tels que l'ostéoporose, l'amyotrophie, l'anémie et l'asthénie.

Traitements associés

Il existe certaines situations cliniques particulières où des traitements spécifiques doivent être utilisés conjointement à l'hormonothérapie.

Douleurs osseuses

Le sevrage androgénique permet de soulager les douleurs des métastases osseuses très rapidement, quand il est combiné à un traitement antalgique provisoire. Le recours à une irradiation osseuse localisée sur les sites douloureux est rarement nécessaire car l'hormonothérapie est efficace dans la majorité des cas. En cas de douleurs persistant malgré l'hormonothérapie (cancers hormonorésistants d'emblée) ou s'il existe un risque de fracture sur l'os métastatique, une irradiation peut être indiquée.

Complications urinaires

En cas d'insuffisance rénale aiguë obstructive liée à un envahissement urétéral bilatéral, un drainage du haut appareil urinaire par néphrostomie percutanée provisoire permet de rétablir une fonction rénale satisfaisante et d'attendre quelques semaines la levée de l'obstruction sous l'effet de l'hormonothérapie. Ailleurs, il peut s'agir d'une rétention vésicale complète révélatrice en rapport avec l'obstruction urétrale. Après drainage vésical par cathéter sus-pubien ou sonde urétrale, une résection transurétrale est le plus souvent réalisée, combinée à la mise en route de l'hormonothérapie. Chez certains patients très âgés ou à haut risque opératoire, il est licite d'attendre la levée de l'obstruction sous l'effet du traitement hormonal en laissant en place provisoirement le drainage vésical pendant plusieurs mois. La reprise des mictions est cependant inconstante (65 % à 70 % des cas, dont la majorité au cours des 4 premiers mois).

Atteinte neurologique

Une compression médullaire est rarement révélatrice du cancer de la prostate [184]. En cas de compression médullaire ou radiculaire liée à une métastase vertébrale ou à une épidurite métastatique révélatrice, l'association d'estrogènes à fortes doses et de corticothérapie par voie intraveineuse est prescrite en urgence. Le recours à la radiothérapie vertébrale (20 à 40 Gy) est souvent nécessaire isolément ou en parallèle d'une chirurgie de décompression (laminectomie). Les indications de cette dernière dépendent de l'état général, de la date d'apparition des signes neurologiques et des risques d'instabilité vertébrale. Les antagonistes de la LH-RH peuvent être également utiles afin d'obtenir une castration rapide. La récupération neurologique est obtenue dans 30 % des cas environ : elle est d'autant plus rare ou incomplète que le diagnostic est tardif et que l'atteinte neurologique initiale est sévère [185].

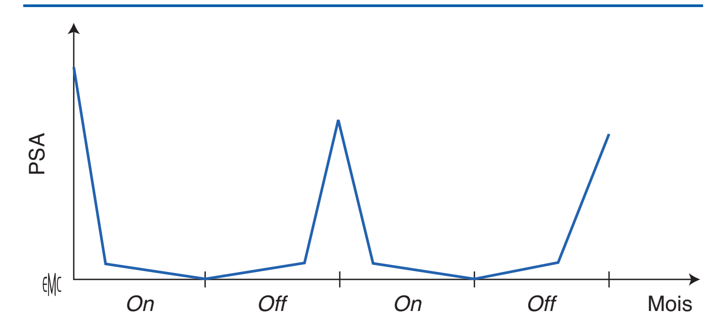


Figure 5. Alternance de périodes de traitement (phases *on*) et de périodes sans traitement (phases off). PSA : *prostate specific antigen.*

Hormonothérapie précoce ou différée ?

Cette question ne concerne que les patients asymptomatiques, car ceux qui présentent des symptômes locorégionaux de la maladie (obstruction urétrale ou urétérale, hématurie, œdèmes des membres inférieurs) bénéficient d'une hormonothérapie immédiate. Ce sont généralement les patients qui ont de volumineuses métastases ganglionnaires décelables sur les examens d'imagerie, associées à une tumeur localement avancée. Des métastases ganglionnaires macroscopiques lors du curage ganglionnaire effectué avant prostatectomie contre-indiquent la réalisation d'une prostatectomie ou d'une irradiation ; la suppression androgénique devient indiquée. En cas de métastases uniquement microscopiques à l'examen anatomopathologique définitif du curage après prostatectomie, il est exceptionnel qu'aucune évolution ultérieure survienne. La règle est l'ascension progressive du PSA, précédant l'apparition de symptômes cliniques [20, 186]. Le traitement hormonal est alors seul indiqué, différant la progression de la maladie. Certains proposent un traitement hormonal immédiat en cas de métastases ganglionnaires, plutôt que différé lors de l'augmentation du PSA ou de l'apparition des symptômes. Cette attitude s'appuie sur l'étude de Messing et al. qui a montré un bénéfice sur la survie en cas de traitement adjuvant immédiat [73]. D'autres conservent l'attitude classique d'un traitement hormonal différé en cas de progression clinique et/ou biologique, pour retarder les effets indésirables de l'hormonothérapie.

Traitement intermittent versus continu

Le traitement hormonal intermittent consiste à débuter l'hormonothérapie de façon classique, puis à l'arrêter au bout d'un certain délai ou après l'obtention du PSA. Le patient est ensuite régulièrement surveillé. Lorsque le PSA remonte au-delà d'un certain seuil ou s'il existe une progression clinique du cancer prostatique, le traitement est repris. Il est à nouveau arrêté après effondrement du PSA, et ainsi de suite. Le traitement hormonal intermittent repose donc sur une alternance de périodes de traitement (phases *on*) et de périodes sans traitement (phases *off*) (Fig. 5).

Les modalités recommandées sont d'initier la suppression androgénique intermittente avec un traitement d'induction par blocage androgénique complet pendant 6 à 9 mois. L'interruption de la suppression androgénique n'est envisagée que chez les patients volontaires et compliants, sans progression clinique, avec une réponse biochimique favorable (seuils de PSA classiquement fixés à 4 ng/ml chez les patients métastatiques et à 0,5 ng/ml chez les patients en récidive biochimique après traitement local). Le traitement est repris en cas de progression biochimique (seuils de PSA empiriquement fixés à 10 ou 20 ng/ml chez les patients métastatiques et à 4 ng/ml pour les patients en

Tableau 15.
Principales séries publiées sur le traitement hormonal intermittent dans le cancer prostatique avancé.

Références	Nombre de patients	Stade tumoral	Temps sans traitement (%)	Suivi (mois)	Hormonorésistance (%)	Mortalité spécifique (%)
Goldenberg et al. [190]	47	T1-4 M0-M+	41	31,2	14,9	12,8
Bouchot et al. [191]	43	M+	35	44	-	39,5
De La Taille et al. [192]	72	T1-4 M0-M+	43,9	45,6	-	2,7
Pether et al. [193]	102	T1-4 M0-M+	≈50	50,5	28	18
Prapotnich et al. [194]	143	T1-4 M0M+	≈70	43,2	-	5,6
Albrecht et al. [195]	107	M+	38,4 à 48,5	21,2	31,8	27,1
Sato et al. [196]	49	T2-4 M0-M+	33 à 58	31,5	12,2	0

Tableau 16.
Principales séries publiées sur le traitement hormonal intermittent après échec de traitement local.

Référence	Nombre de patients	Traitement antérieur	Suivi médian (mois)	Progression métastatique (%)	Mortalité spécifique (%)
Crook et al. [197]	54	PR RTE	33	-	11,1
Kurek et al. [198]	29	PR	48	0	0
De La Taille et al. [192]	74	PR et/ou RTE	44	2,7	5,2 (à 5 ans)
Prapotnich et al. [194]	90	PR RTE/UHI	35	23	4
Youssef et al. [199]	41	PR RTE	48	20	-
Peyromaure et al. [200]	57	PR ± RTE	92	15,8	12,3

récidive biochimique) ou clinique. Entre suppression androgénique continue et suppression androgénique intermittente, il n'y a pas de différence en termes de survie sans progression ni de survie globale (Tableaux 15, 16) [187–197]. Si le temps passé sans traitement est inférieur à 50 %, les bénéfices sur la qualité de vie sont néanmoins modestes. La tolérance semble meilleure en termes d'énergie et de fonction sexuelle. La suppression androgénique intermittente est une modalité thérapeutique validée, qui ne comporte pas de risque carcinologique à condition que le patient soit bien informé et compliant.

Échappement hormonal

Le terme d'hormonorésistance apparaît actuellement obsolète depuis l'émergence de nouvelles hormonothérapies (abiratérone et MDV 3100) permettant d'obtenir une baisse de plus de 50 % du PSA chez certains patients ayant progressé après castration chimique classique. On utilise de plus en plus le terme de résistance à la castration, définie par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. Elle survient dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique.

Ajout ou retrait d'un antiandrogène

Blocage androgénique complet

En rajoutant un antiandrogène à l'agoniste de la LH-RH, une réponse biologique est obtenue dans 60 % à 80 % des cas pour une durée médiane de réponse de 4 à 6 mois. Après progression sous blocage androgénique complet, la règle est actuellement de rechercher un syndrome de retrait des antiandrogènes.

Syndrome de retrait

Approximativement un tiers des patients vont présenter à l'arrêt de l'antiandrogène une baisse supérieure à 50 % du PSA, avec une durée médiane de 4 mois. L'explication de ce phénomène reste mal connue. Mais il est admis que cette baisse du PSA ne permet pas de gain de survie.

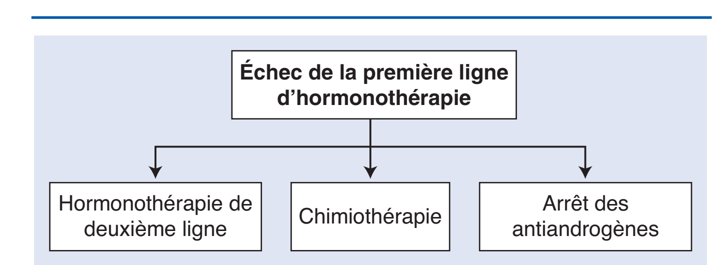


Figure 6. Arbre décisionnel. Algorithme de proposition de traitement en cas de résistance à la castration après un blocage androgénique complet.

Hormonothérapies de deuxième ligne

La prescription d'un autre traitement hormonal peut constituer une troisième étape (Tableau 17) [198–202]. Le bicalutamide à forte dose (150 à 200 mg/j) serait efficace chez 25 % des patients en termes de diminution des douleurs et d'amélioration subjective des symptômes, mais sans réponse objective. Le diéthylstilbestrol apporte près de 50 % de réponse objective sur le PSA et 20 % d'amélioration subjective des symptômes. Dans 20 % des cas, l'emploi d'une faible dose (1 mg) réduit le risque thromboembolique.

La Figure 6 propose un algorithme de traitement en cas résistance à la castration suite à un blocage androgénique complet.

Chimiothérapies

Chimiothérapie de première ligne

La chimiothérapie a une place établie dans le traitement des cancers de la prostate résistants à la castration, la mitoxantrone et le docétaxel ayant fait la preuve d'une certaine efficacité dans des essais contrôlés [201, 203, 204]. Le docétaxel à la dose de 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone est devenu le nouveau standard de traitement des formes résistantes à la castration. Une méta-analyse a montré que l'addition d'estramustine à un inhibiteur de microtubules améliore le temps

Tableau 17.
Possibilité de deuxième ligne thérapeutique après échappement hormonal.

Deuxième ligne thérapeutique	Références	Traitement antérieur	Taux de réponse sur PSA
Bicatulamide 200 mg/j	Scher et al. 1997 [201]	Flutamide	38 %
Flutamide 250 mg/j	Fossa et al. 2001 [202]		23 %
Prednisone 10 mg/j	Tannock et al. 1996 [203]	Antiandrogènes périphériques	12 %
Hydrocortisone 60 mg/j	Small et al. 1997 [204]	Antiandrogènes périphériques	20 %
Kétoconazole 600 à 1 200 mg/j	Small et al. 1997 [204]	Antiandrogènes périphériques	60 %
Diéthylstilbestrol 3 mg/j	Chang et al. 2005 [205]	Antiandrogènes périphériques	42 %

PSA : *prostate specific antigen*.

jusqu'à progression et la survie au prix d'une augmentation du risque thromboembolique (jusqu'à 7 %) justifiant une prévention par coumadine [205]. Avant de proposer une chimiothérapie dans un cancer résistant à la castration métastatique, il est actuellement recommandé d'attendre au moins deux augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure. Le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. Si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débuter précocement chez les patients asymptomatiques. Un schéma hebdomadaire peut être envisagé chez les patients ne pouvant recevoir un schéma optimal en raison de leur âge avancé ou de leur état général. Une évaluation gériatrique est recommandée chez les patients âgés présentant des comorbidités sévères. Chez les patients asymptomatiques, le début du traitement doit être discuté individuellement. Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été individualisés et regroupés dans des nomogrammes pronostiques. Il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie chez les patients non métastatiques en échappement hormonal, en dehors d'essais thérapeutiques.

Chimiothérapie de deuxième ligne

Une reprise du docétaxel chez les patients ayant présenté une bonne réponse initiale et présentant un intervalle libre de plusieurs mois permet d'obtenir une réponse biologique chez plus de 50 % des patients, pour une durée médiane de réponse d'environ 6 mois [206, 207]. La chimiothérapie de deuxième ligne par un nouveau taxane semi-synthétique, le cabazitaxel, montre une amélioration de la survie globale dans une étude de phase III [208].

Nouvelles hormonothérapies

La recherche de nouveaux traitements se focalise sur l'inhibition de la synthèse des androgènes et le blocage de l'activation du récepteur aux androgènes.

L'inhibition de la synthèse des androgènes : l'acétate d'abiratérone (administré par voie orale) est un inhibiteur spécifique et irréversible de la synthèse des androgènes. Il inhibe la CYP17, enzyme qui catalyse deux réactions clés (la 17-alpha hydroxylase et la 17,20-lyase) de la voie de synthèse des androgènes. Il permet de faire baisser de plus de 50 % le PSA chez 85 % des patients chimionaïfs et chez 50 % des patients après docétaxel [209, 210].

Le MDV 3100 est un antagoniste du récepteur aux androgènes qui bloque la fixation des androgènes sur le récepteur aux androgènes, empêche la translocation nucléaire du complexe androgène/récepteur aux androgènes et le recrutement de coactivateurs [211, 212].

Plusieurs essais randomisés sont en cours avec ces deux derniers traitements, qui semblent prometteurs après chimiothérapie mais également après échec de la castration médicale chez les patients chimionaïfs.

Points essentiels

Les traitements validés du cancer de la prostate localisé sont la prostatectomie, la radiothérapie, la curiethérapie.
Le traitement hormonal néoadjuvant à la prostatectomie n'apporte aucun bénéfice en termes de survie quel que soit le groupe pronostique.
En cas de risque intermédiaire ou élevé, un curage ganglionnaire étendu doit être effectué, si le choix d'une prostatectomie totale a été retenu. En cas de risque faible, le curage ganglionnaire peut ne pas être effectué.
L'association d'une hormonothérapie à la radiothérapie améliore la survie globale des patients du groupe intermédiaire et du groupe à haut risque.
La curiethérapie est réservée aux tumeurs du groupe de risque faible de D'Amico.
L'hormonothérapie est la thérapeutique de première ligne du cancer de la prostate métastatique. Elle constitue une thérapeutique palliative.
La chimiothérapie a une place reconnue dans les cancers de la prostate résistants à la castration, la mitoxantrone et le docétaxel ayant fait la preuve d'une certaine efficacité dans des essais contrôlés.
De nouvelles hormonothérapies semblent prometteuses après chimiothérapie mais potentiellement utilisables chez les patients chimionaïfs.



■ Références

[1] Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;**20**(suppl4):S217–51.
[2] Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;**59**:61–71.
[3] Chodak GW. The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. *J Urol* 1994;**152**(5Pt2):1766–8.
[4] Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA* 1995;**274**:626–31.
[5] Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997;**277**:467–71.
[6] Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;**280**:975–80.
[7] Staerman F, Peyromaure M, Irani J, Gaschignard N, Mottet N, Soulié M, et al. Active surveillance for localized prostate cancer. *Prog Urol* 2011;**21**:448–54.
[8] Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 2004;**101**:2001–5.
[9] Louie-Johnsun M, Neill M, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Eden C. Final outcomes of patients with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance but treated surgically. *BJU Int* 2009;**104**:1501–4.
[10] Azancot V, Peyromaure M, Xylinas E, Descazeaud A, Cornud F, Vieillefond A, et al. Analysis of anatomopathological results of radical prostatectomy specimen of patients who answer to criteria for active surveillance of prostate cancer. *Prog Urol* 2009;**19**:619–23.

[11] Conti SL, Dall'era M, Fradet V, Cowan JE, Simko J, Carroll PR. Pathological outcomes of candidates for active surveillance of prostate cancer. *J Urol* 2009;**181**:1628–34.
[12] Suardi N, Briganti A, Gallina A, Salonia A, Karakiewicz PI, Capitanio U, et al. Testing the most stringent criteria for selection of candidates for active surveillance in patients with low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2010;**105**:1548–52.
[13] Thaxton CS, Loeb S, Roehl KA, Kan D, Catalona WJ. Treatment outcomes of radical prostatectomy in potential candidates for 3 published active surveillance protocols. *Urology* 2010;**75**:414–8.
[14] Ploussard G, Salomon L, Xylinas E. Pathological findings and prostate specific antigen outcomes after radical prostatectomy in men eligible for active surveillance, does the risk of misclassification vary according to biopsy criteria? *J Urol* 2010;**183**:539–44.
[15] Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;**28**:126–31.
[16] Cussenot O, Comperat E, Bitker MO, Rouprêt M. From active surveillance to the concept of secondary prevention. *Eur Urol* 2011;**59**:568–71.
[17] Ficarra V, Novara G, Artibani W. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009;**55**:1037–63.
[18] Cornu JN, Terrasa JB, Sèbe P, Haab F, Cussenot O, Lukacs B. Evolution of radical prostatectomy practice in France over a 10-year period. *Eur Urol* [suppl] 2011;(published on line):310.
[19] Han M, Partin AW, Pound CR. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;**28**:555–65.
[20] Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;**167**(2Pt1):528–34.
[21] Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;**172**:910–4.
[22] Porter CR, Kodama K, Gibbons RP. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006;**176**:569–74.
[23] Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* 2010;**106**:37–43.
[24] Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco Jr FJ, Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;**27**:4300–5.
[25] Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Actas Urol Esp* 2011;**35**:501–14.
[26] Dillioglugil O, Leibman BD, Leibman NS, Kattan MW, Rosas AL, et al. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1997;**157**:1760–7.
[27] Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;**346**:1138–42.
[28] Thomas C, Jones J, Jäger W, Hampel C, Thüroff JW, Gillitzer R. Incidence, clinical symptoms and management of rectourethral fistulas after radical prostatectomy. *J Urol* 2010;**183**:608–12.
[29] Devonec M, Saussine C, Fourmarier M, Azzouzi AR, Ballereau C, Desgrandchamps F, et al. Prise en charge de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale (CTMH AFU 2006). Prévention de l'incontinence et recommandations du CTMH. *Prog Urol* 2008;**18**:89–94.
[30] Tewari A, Srivasatara A, Menon M, members of the VIP team. A prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int* 2003;**92**:205–10.
[31] Surya BV, Provet J, Johanson KE, Brown J. Anastomotic strictures following radical prostatectomy: risk factors and management. *J Urol* 1990;**143**:755–8.
[32] Borboroglu PG, Sands JP, Roberts JL, Amling CL. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology* 2000;**56**:96–100.
[33] Kostakopoulos A, Argiropoulos V, Protogerou V, Tekerlekis P, Melekos M. Vesicourethral anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: the experience of a single institution. *Urol Int* 2004;**72**:17–20.
[34] Gallo L, Perdona S, Autorino R, Menna L, Claudio L, Marra L, et al. Vesicourethral anastomosis during radical retropubic prostatectomy: does the number of sutures matter? *Urology* 2007;**69**:547–51.
[35] Teber D, Erdogru T, Cresswell J, Gozen AS, Frede T, Rassweiler JJ. Analysis of three different vesicourethral anastomotic techniques in laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol* 2008;**26**:617–22.
[36] Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology* 2003;**62**:292–7.
[37] Touijer K, Eastham JA, Secin FP, Romero Otero J, Serio A, Stasi J, et al. Comprehensive prospective analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 2008;**179**:1811–7.
[38] Krambeck AE, Dimarco DS, Rangel LJ, Bergstrajh EJ, Myers RP, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2009;**103**:448–53.
[39] Marien TP, Lepor H. Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? *BJU Int* 2008;**102**:1581–4.
[40] Droupy S. Prise en charge de la dysfonction érectile après prostatectomie totale. *Prog Urol* 2009;**19**:893–6.
[41] Binder J, Brautigam R, Jonas D, Bentas W. Robotic surgery in urology: fact or fantasy? *BJU Int* 2004;**94**:1183–7.
[42] Yohannes P, Rotariu P, Pinto P, Smith AD, Lee B. Comparison of robotic versus laparoscopic skills: is there a difference in the learning curve? *Urology* 2002;**60**:39–45.
[43] Zorn KC, Gofrit ON, Orvieto MA, Mikhail AA, Galocy RM, Shalhav AL, et al. Da Vinci robot error and failure rates: single institution experience on a single three-arm robot unit of more than 700 consecutive robot-assisted laparoscopic radical prostatectomies. *J Endourol* 2007;**21**:1341–4.
[44] Hu JC, Nelson RA, Wilson TG, Kawachi MH, Ramin SA, Lau C, et al. Perioperative complications of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2006;**175**:541–6.
[45] Ahlering TE, Woo D, Eichel L, Lee DI. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology* 2004;**63**:819–22.
[46] Patel VR, Tully AS, Holmes R, Lindsay J. Robotic radical prostatectomy in the community setting–the learning curve and beyond: initial 200 cases. *J Urol* 2005;**174**:269–72.
[47] Joseph JV, Rosenbaum R, Madeb R, Erturk E, Patel HR. Robotic extraperitoneal radical prostatectomy: an alternative approach. *J Urol* 2006;**175**(3Pt1):945–50.
[48] Mottrie A, Van Migem P, De Naeyer G, Schatteman P, Carpentier P, Fonteyne E. Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: oncologic and functional results of 184 cases. *Eur Urol* 2007;**52**:746–50.
[49] Badani KK, Kaul S, Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007;**110**:1951–8.
[50] Berryhill Jr R, Jhaveri J, Yadav R, Leung R, Rao S, El-Hakim A, et al. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. *Urology* 2008;**72**:15–23.
[51] Rozet F, Jaffe J, Braud G, Harmon J, Cathelineau X, Barret E, et al. Direct comparison of robotic assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: a single institution experience. *J Urol* 2007;**178**:478–82.
[52] Menon M, Tewari A, Baize B, Guillonneau B, Vallancien G. Prospective comparison of radical retropubic prostatectomy and robot-assisted anatomic prostatectomy: the Vattikuti Urology Institute experience. *Urology* 2002;**60**:864–8.
[53] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;**49**:1019–26.
[54] Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;**172**:1840–4.
[55] Briganti A, Blute ML, Eastham JH, Graefen M, Heidenreich A, Karnes JR, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2009;**55**:1251–65.
[56] Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006;**68**:121–5.
[57] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;**52**:29–37.

[58] Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Zanni G, Scattoni V, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007;**69**:147–51.
[59] Gravina GL, Festuccia C, Galatioto GP, Muzi P, Angelucci A, Ronchi P, et al. Surgical and biologic outcomes after neoadjuvant bicalutamide treatment in prostate cancer. *Urology* 2007;**70**:728–33.
[60] Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajsman Z, McLeod D, Wood Jr DP, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;**167**:112–6.
[61] Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, Fradet Y, Nam R, Barkin J, et al. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *J Urol* 2003;**170**:791–4.
[62] Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;**90**:561–6.
[63] Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP, European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;**38**:706–13.
[64] Van Poppel H. Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out. *Eur Urol* 2001;**39**:10–4.
[65] Prezioso D, Lotti T, Polito M, Montironi R. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy:a randomized study. *Urol Int* 2004;**72**:189–95.
[66] Thompson Jr IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;**296**:2329–35.
[67] Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22 911). *Lancet* 2005;**366**:572–8.
[68] Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;**27**:2924–30.
[69] Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Veke-Mans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22 911. *J Clin Oncol* 2007;**25**:4178–86.
[70] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;**181**:956–62.
[71] McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol* 2006;**176**:75–80.
[72] Fourcade RO, Richaud P, Coloby P, Malavaud B. Groupe des investigateurs français du programme EPC: impact du bicalutamide à la dose de 150 mg dans le traitement du cancer de la prostate: 3e analyse de l'Étude EPC (early prostate cancer). *Prog Urol* 2007;**17**:891–910.
[73] Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;**341**:1781–8.
[74] Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;**7**:472–9.
[75] Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;**27**:100–5.
[76] Lattouf JB, Saad F. Digital rectal exam following prostatectomy: is it still necessary with the use of PSA? *Eur Urol* 2003;**43**:333–6.
[77] Soulie M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, et al. Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Recommandations 2007 en onco-urologie. Cancer de la prostate. *Prog Urol* 2007;**17**:1157–230.
[78] Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;**51**:1175–84.
[79] Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, VanPoppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006;**98**:982–5.
[80] Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer. *BJU Int* 2005;**95**:751–6.
[81] Carver BS, Bianco Jr FJ, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006;**176**:564–8.
[82] Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, VanPoppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;**51**:121–8.
[83] Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;**109**:1273–8.
[84] Xylinas E, Drouin SJ, Comperat E, Vaessen C, Renard-Penna R, Misrai V, et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single-centre experience. *BJU Int* 2009;**103**:1173–8.
[85] Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;**360**:103–6.
[86] Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994;**190**:315–22.
[87] Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**:935–9.
[88] Scardino P, Wheeler T. Local control of prostate cancer with radiotherapy: frequency and prognostic significance of positive results of postirradiation prostate biopsy. *NCI Monogr* 1988;**7**:95–103.
[89] Crook JM, Perry G, Robertson S, Esche B. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results of 226 patients. *Urology* 1995;**45**:625–32.
[90] Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Lemay M, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**: 247–52.
[91] Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, Begg CB, Fair WR, Anderson LL, et al. The effect of local control on metastatic dissemination carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125-I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**: 537–47.
[92] Kuban D, El-Mahdi A, Schelhammer P. Potential benefit of improved local tumor control in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 1995;**75**:2373–82.
[93] Prestidge B, Kaplan I, Cox R, Bagshaw M. The clinical significance of a positive post-irradiation prostatic biopsy without metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**24**:403–8.
[94] Kuban D, El-Mahdi A, Schellhammer P. The significance of postirradiation prostate biopsy with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**24**:409–14.
[95] Lee R, Sause W. Surgically staged patients with prostatic carcinoma treated with definitive radiotherapy: 15 years results. *Urology* 1994;**43**:1043–52.
[96] ASTRO consensus panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**:1035–41.
[97] Pollack A, Zagars G, Kavadi V. Prostate-specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 1994;**74**:670–8.
[98] Pinover W, Hanlon A, Hanks G. bNED: praying to a false god? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**:218–9.
[99] Kuban D, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Failure definition-dependent differences in outcome following radiation for localized prostate cancer: can one size fit all? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;**61**:409–14.
[100] Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005;**173**:797–802.

[101] D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;**21**:2163–72.
[102] Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy ≥ 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;**58**: 25–33.
[103] Fransson P, Damber JE, Tomic R, Modig H, Nyberg G, Widmark A. Quality of life and symptoms in a randomized trial of radiotherapy versus deferred treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer* 2001;**92**:3111–9.
[104] Lilleby W, Fossa S, Waehre H, Olsen D. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**43**:735–43.
[105] Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;**57**:929–43.
[106] Zelefsky M, Fuks Z, Leibel S. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;**12**:229–37.
[107] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High-dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;**166**:876–81.
[108] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**:1111–6.
[109] Pan C, Kim K, Taylor J, McLaughlin P, Sandler H. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**: 1139–45.
[110] Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, Movsas B, Uzzo RG, Pollack A. Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvis lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;**61**:695–701.
[111] Roach 3rd M, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neo-adjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;**21**:1904–11.
[112] Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**43**:727–34.
[113] Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:267–72.
[114] Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**:491–500.
[115] Bey P, Carrie C, Beckendorf V, Ginestet C, Aletti P, Madelis G, et al. Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: french study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**48**:513–7.
[116] Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, et al. The GETUG 70 Gy versus 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;**60**:1056–65.
[117] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**:1097–105.
[118] Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;**61**:1019–34.
[119] Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;**26**:585–91.
[120] Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;**6**:841–50.
[121] Crook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;**60**:15–23.
[122] D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, Dellacroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:821–7.
[123] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;**299**:289–95.
[124] Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 8610 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**50**:1243–52.
[125] Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(**4**):CD006019.
[126] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma- long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;**61**:1285–90.
[127] Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;**21**:3972–8.
[128] Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Ten-year follow-up of Radiation Therapy Oncology Group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;**26**:2497–504.
[129] Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;**360**:2516–27.
[130] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;**373**:301–8.
[131] Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al. Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology* 2008;**71**:723–7.
[132] Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD. Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma. *J Urol* 2007;**178**:1968–73.
[133] Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;**67**:327–33.
[134] Hinnen KA, Battermann JJ, Van Roermund JG, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;**76**:1433–8.
[135] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;**76**:349–54.
[136] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125) I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**51**:31–40.
[137] Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, et al. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. *Radiother Oncol* 2010;**96**:34–7.
[138] Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Fischedick K, Schaar S, Borchers H, et al. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2010;**96**:27–9.

[139] Rébillard X, Soulié M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;**101**:1205–13.
[140] Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, et al. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol* 1996;**29**:174–83.
[141] Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995;**55**:3346–51.
[142] Rove KO, Sullivan KF, Crawford ED. High-intensity focused ultrasound: ready for primetime. *Urol Clin North Am* 2010;**37**:27–35.
[143] Crouzet S, Rébillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, et al. Multicentric oncologic outcomes of high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010;**58**:559–66.
[144] Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T, Irie A. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2006;**97**:56–61.
[145] Vallancien G, Prapotnich D, Cathelineau X, Baumert H, Rozet F. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. *J Urol* 2004;**171**:2265–7.
[146] Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004;**63**:297–300.
[147] Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: Efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003;**17**:673–7.
[148] Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouvière O, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localised prostate cancer: factors influencing the outcome. *Eur Urol* 2001;**40**:124–9.
[149] Chaussy C, Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 2003;**4**:248–52.
[150] Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;**51**:381–7.
[151] Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;**55**:640–7.
[152] Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008;**53**:1194–201.
[153] Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(**3**):CD005010.
[154] Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer: a review. *Eur Urol* 2006;**50**:927–34.
[155] Cohen JK, Miller RJ, Rooker GM, Shuman BA. Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results. *Urology* 1996;**47**:395–401.
[156] Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso Jr JN. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001;**57**:518–23.
[157] Aus G, Pileblad E, Hugosson J. Cryosurgical ablation of the prostate: 5-year follow-up of a prospective study. *Eur Urol* 2002;**42**:133–8.
[158] Prepelica KL, Okeke Z, Murphy A, Katz AE. Cryosurgical ablation of the prostate: high risk patient outcomes. *Cancer* 2005;**103**:1625–30.
[159] Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;**60**:3–11.
[160] Han KR, Cohen JK, Miller RJ, et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J Urol* 2003;**170**:1126–30.
[161] Cytron S, Paz A, Kravchik S, Shumalinski D, Moore J. Active rectal wall protection using direct transperineal cryo-needles for histologically proven prostate adenocarcinomas. *Eur Urol* 2003;**44**:315–21.
[162] William CH, Courtney LL, James A. Locally ablative therapies for primary radiation failures: a review and critical assessment of the efficacy. *Curr Urol Rep* 2007;**8**:217–23.
[163] NGuyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007;**110**:1417–28.
[164] Trachtenberg J, Weersink RA, Davidson SR, Haider MA, Bogaards A, Gertner MR, et al. Vascular-targeted photodynamic therapy (padoporfin WST09) for recurrent prostate cancer after failure of external beam radiotherapy: a study of escalating light doses. *BJU Int* 2008;**102**:556–62.
[165] Colin P, Estevez JP, Betrouni N, Ouzzane A, Puech P, Leroy X, et al. Photodynamic therapy and prostate cancer. *Prog Urol* 2011;**21**:85–92.
[166] Windahl T, Andersson SO, Lofgren L. Photodynamic therapy of localised prostatic cancer. *Lancet* 1990;**336**:1139.
[167] Zaak D. Photodynamic therapy by means of 5-ALA induced PPIX in human prostate cancer: preliminary results. *Med Laser Applic* 2003;**18**:91–5.
[168] Moore CM, Nathan TR, Lees WR, Mosse CA, Freeman A, Emberton M, et al. Photodynamic therapy using meso tetra hydroxy phenyl chlorin (mTHPC) in early prostate cancer. *Lasers Surg Med* 2006;**38**:356–63.
[169] Nathan TR, Whitelaw DE, Chang SC, Lees WR, Ripley PM, Payne H, et al. Photodynamic therapy for prostate cancer recurrence after radiotherapy: a phase I study. *J Urol* 2002;**168**:1427–32.
[170] Verigos K, Stripp DC, Mick R, Zhu TC, Whittington R, Smith D, et al. Updated results of a phase I trial of motexafin lutetium-mediated interstitial photodynamic therapy in patients with locally recurrent prostate cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006;**25**:373–87.
[171] Patel H, Mick R, Finlay J, Zhu TC, Rickter E, Cengel KA, et al. Motexafin lutetium-photodynamic therapy of prostate cancer: short- and long-term effects on prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 2008;**14**:4869–76.
[172] Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink RA, Haider MA, Evans A, McCluskey SA, et al. Vascular targeted photodynamic therapy with palladium bacteriopheophorbide photosensitizer for recurrent prostate cancer following definitive radiation therapy: assessment of safety and treatment response. *J Urol* 2007;**178**:1974–9.
[173] Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;**132**:566–77.
[174] Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;**58**:5–9.
[175] Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;**102**:1531–8.
[176] Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;**115**:3437–45.
[177] Prostate Cancer trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;**355**:1491–8.
[178] Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylon EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997;**49**:71–8.
[179] Schroder FH, Collette L, de Reijke TM, Whelan P, EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? *Br J Cancer* 2000;**82**:283–90.
[180] Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;**60**(3suppl1):64–71.
[181] Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of "Casodex" (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;**33**:447–56.
[182] Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002;**42**:481–90.
[183] Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;**32**:391–6.
[184] Rosenthal MA, Rosen D, Raghavan D, Leicester J, Duval P, Besser M, et al. Spinal cord compression in prostate cancer. A 10-year experience. *Br J Urol* 1992;**69**:530–3.
[185] Surya BV, Provet JA. Manifestations of advanced prostate cancer: prognosis and treatment. *J Urol* 1989;**142**:921–8.
[186] Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;**24**:395–406.

[187] Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995;**45**:839–44.
[188] Bouchot O, Lenormand L, Karam G, Prunet D, Gaschignard N, Malinovsky JM, et al. Intermittent androgen suppression in the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2000;**38**:543–9.
[189] De La Taille A, Zerbib M, Conquy S, Amsellem-Ouazana D, Thiounn N, Flam TA, et al. Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2003;**91**:18–22.
[190] Pether M, Goldenberg SL, Bhagirath K, Gleave M. Intermittent androgen suppression in prostate cancer. An update of the Vancouver experience. *Can J Urol* 2003;**10**:1809–14.
[191] Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombet A, Cathala N, Vallancien G. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2003;**43**:233–40.
[192] Albrecht W, Collette L, Fava C, Kariakine OB, Whelan P, Studer UE, et al. Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer: an EORTC feasibility study. *Eur Urol* 2003;**44**:505–11.
[193] Sato N, Akakura K, Isaka S, Nakatsu H, Tanaka M, Ito H, et al. Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: preliminary report of a prospective multicenter study. *Urology* 2004;**64**:341–5.
[194] Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999;**53**:530–4.
[195] Kurek R, Renneberg H, Lubben G, Kienle E, Tunn UW. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol* 1999;**35**(suppl1):27–31.
[196] Youssef E, Tekyi-Mensah S, Hart K, Bolton S, Forman J. Intermittent androgen deprivation for patients with recurrent/metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;**26**:119–23.
[197] Peyromaure M, Barry Delongchamps N, Debré B. Intermittent androgen deprivation for biological recurrence following radical prostatectomy: long-term experience. *Urology* 2005;**65**:724–9.
[198] Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;**15**:2928–38.
[199] Fosså SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001;**19**:62–71.
[200] Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moor MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone and low dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1556–64.
[201] Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;**15**:382–8.
[202] Chang SS, Benson MC, Campbell SC, Crook J, Dreicer R, Evans CP, et al. Society of Urologic Oncology position statement: redefining the management of hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2005;**103**:11–21.
[203] Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in patients with hormone refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study (9182). *J Clin Oncol* 1999;**17**:2506–13.
[204] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;**96**:879–82.
[205] Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, et al. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration- refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007;**8**:994–1000.
[206] Beer TM, Gaezotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;**81**:1425–7.
[207] Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic hormone-refractory, docetaxel-sensitive, prostate cancer: A retrospective multicenter study (TRIADE). *BJU Int* 2010;**106**:974–8.
[208] De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;**376**:1147–54.
[209] Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;**28**:1489–95.
[210] Danila DC, Morris MJ, De Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;**28**:1496–501.
[211] Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;**324**:787–90.
[212] Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;**375**:1437–46.

E. Xylinas.
M. Peyromaure (michael.peyromaure@cch.aphp.fr).
Service d'urologie, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Xylinas E, Peyromaure M. Cancer de la prostate : traitements. EMC - Urologie 2012;5(3):1-19 [Article 18-560-A-14].



Dépistage du cancer de la prostate

J.E. Terrier, P. Perrin, A. Ruffion

Le cancer de la prostate est le carcinome le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme. L'intérêt du dépistage de masse est l'un des sujets brûlants qui animent la communauté urologique. La question principale étant : y a-t-il un intérêt de santé publique à proposer, à l'ensemble de la population, un dépistage de masse à l'aide notamment du dosage du prostate specific antigen *(PSA) et du toucher rectal ? Les partisans du dépistage de masse arguent qu'une tumeur de découverte précoce et localisée induit un traitement curatif efficace et moins agressif. Deux grandes études randomisées ont tenté de répondre à cette question, ce qui paraît la seule façon raisonnable de trancher, mais aucune n'a permis d'apporter une réponse claire. À l'heure actuelle, l'interprétation de ces deux grandes études diverge ; le diagnostic individuel précoce reste l'option la plus honnête à proposer aux malades.*

Mots clés : Cancer de la prostate ; Dépistage de masse ; Diagnostic précoce individuel du cancer de la prostate

Plan

Introduction

« Une idée fausse, mais claire et précise, aura toujours plus de puissance dans le monde qu'une idée vraie, mais complexe. » (Alexis de Tocqueville, 1835).

Le cancer de la prostate est la tumeur solide (hors cancers cutanés) la plus fréquente de l'homme [1, 2]. Il est responsable d'un grand nombre de décès chaque année. Il est donc logique qu'on puisse se poser la question de l'intérêt de la mise en place d'un dispositif de dépistage. Cette question divise depuis plusieurs années la communauté urologique mais aussi les autorités de santé publique en France. Ces divisions s'expliquent par la prévalence élevée du cancer de la prostate et sa lenteur d'évolution, qui amènent un grand nombre de patients à mourir avec et non à cause de leur cancer de la prostate. De plus, le terme de « dépistage » est employé souvent à tort et à travers, la plupart des interlocuteurs confondant le terme de dépistage de masse avec celui de diagnostic individuel précoce. En 2011, il est enfin possible de faire évoluer ce débat. En effet, ces concepts sont maintenant bien définis et le « cahier des charges » pour déterminer s'ils ont un intérêt ou pas est assez clair. De plus, des essais récents (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer [ERSPC]) [3] et Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial [PLCO] [4]) commencent à apporter des premiers résultats qui permettent de faire avancer la réflexion.

Dans un premier temps, nous expliquons les concepts de dépistage de masse et de diagnostic individuel précoce puis nous déroulons le « cahier des charges » pour ces différents dépistages afin de démontrer celui qui semble avoir un intérêt dans le cas particulier du cancer de la prostate.

Définitions

La différence entre les deux types de dépistage peut paraître purement académique et pédante. Elle est pourtant fondatrice du raisonnement médical [5]. Le dépistage de masse (systématique/généralisé) supposerait, dans le cas particulier du cancer de la prostate, la mise en place d'un dispositif aboutissant par exemple à envoyer systématiquement à tous les patients passant un certain âge une ordonnance pour réaliser le dosage du *prostate specific antigen* (PSA). Cette démarche est celle qui a été utilisée dans les essais randomisés que nous discutons plus loin.

Volume 5 > n°2 > avril 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)58454-2

Le diagnostic précoce individuel (aussi appelé détection précoce) suppose une démarche volontaire du patient qui fait la demande, auprès de son médecin, d'un diagnostic précoce du cancer de la prostate.

La différence entre ces deux modes de dépistage est donc principalement la demande du patient. À l'heure actuelle, le praticien se trouve régulièrement dans la deuxième situation. Pour répondre de façon appropriée à cette attente, il doit être capable de comprendre et maîtriser les paradoxes que suppose la démarche du diagnostic précoce. Au-delà de la simple volonté de « bien soigner », c'est l'incompréhension de ces mécanismes qui a amené par exemple un de nos collègues à être récemment condamné pour non-prise en charge de la demande d'un de ses patients d'avoir un diagnostic précoce de cancer de la prostate.

■ Les trois biais empêchant de comprendre le possible paradoxe du dépistage (de masse ou individuel précoce)

L'argument « massue » de la plupart des tenants du dépistage de masse du cancer de la prostate a l'avantage de l'apparente simplicité : « Plus tôt on fait le diagnostic, mieux on peut guérir la maladie. » Il est renforcé par le fait que nous, cliniciens, à la différence de nos collègues épidémiologistes, sommes régulièrement confrontés à des cas de patients souffrant de l'évolution d'un cancer de la prostate diagnostiqué tardivement et conduisant parfois au décès du patient.

Il faut cependant garder à l'esprit que ce raisonnement est simpliste et ne peut suffire pour prouver le bénéfice du diagnostic précoce du cancer de la prostate. Ainsi trois biais vont concourir à donner l'illusion d'une survie améliorée par le dépistage précoce, même si le traitement proposé était totalement inutile [5] : le biais du « volontariat » (*volunteer effect*), le biais du « temps d'avance au diagnostic » (ou phénomène de déplacement de l'origine ou *lead time bias*), et le biais de « lenteur d'évolution » (ou biais de sélection des cas de meilleur pronostic ou *length time bias*).

- Biais du *volontariat* : les patients qui se soumettent volontairement à des procédures de dépistage sont souvent en meilleure forme que les autres. Ainsi, dans une étude sur le dépistage systématique du cancer du sein [6], on a pu démontrer que parmi les femmes ayant répondu au dépistage (deux tiers de la population sollicitée), les décès de toutes causes (notamment cardiovasculaires) étaient largement inférieurs à ceux de la population contrôle, et encore plus (moitié moins !) à ceux de la population sollicitée pour le dépistage et qui l'avait refusé (un tiers de la population sollicitée).
- Biais du *temps d'avance au diagnostic* : le fait d'avancer le diagnostic de quelques mois ou années va conduire artificiellement à une augmentation de « durée de diagnostic » quel que soit l'effet d'un éventuel traitement. Le cancer de la prostate, du fait de la puissance diagnostique du PSA, est particulièrement à risque d'être affecté par ce type de biais.
- Biais de *lenteur d'évolution* : il repose sur le fait qu'en général, les tumeurs les moins agressives ont une durée d'évolution plus longue. De ce fait, la « fenêtre de diagnostic précoce » est susceptible de détecter préférentiellement ce type de tumeurs plutôt que des tumeurs plus agressives dont le diagnostic est fait, plus tardivement, devant des symptômes ou des anomalies de l'examen clinique. Dans ce cas, l'analyse en fin d'étude est biaisée par le fait que la population de tumeurs devient hétérogène entre le bras diagnostiqué précocement et l'autre, davantage de tumeurs agressives se trouvant dans le second. Une fois de plus, quel que soit l'effet d'un éventuel traitement, on a la fausse impression d'une amélioration de la survie dans le bras diagnostiqué précocement. Comme pour le second biais, le cancer de la prostate, du fait de sa lenteur d'évolution, est particulièrement à risque d'être affecté par ce type de biais.

La conséquence de ces différents biais méthodologiques pouvant affecter les études démontre l'absolue nécessité de faire des essais randomisés pour approcher la vérité sur le bénéfice éventuel du dépistage de masse ou du diagnostic individuel précoce.

■ Pourquoi l'histoire naturelle du cancer de la prostate permet-elle d'envisager un dépistage ?

L'intérêt théorique du diagnostic précoce permis par le dépistage est de traiter plus tôt les patients pour que leur maladie puisse être mieux contrôlée. Cela suppose que la maladie concernée évolue de façon relativement ordonnée (Fig. 1). Même en supposant que la maladie évolue ainsi, cela n'est pas suffisant. Il faut également que des « points critiques » existent [7]. Il s'agit du moment à partir duquel les traitements sont plus simples ou plus efficaces à appliquer que s'ils le sont plus tard dans l'évolution de la maladie (Fig. 2). Cette notion de « point critique » est particulièrement importante dans le cancer de la prostate du fait de sa lenteur d'évolution. A priori, les tests biologiques permettent effectivement de diagnostiquer les cancers de la prostate avant qu'ils aient un volume significatif, comme le confirment la plupart des cohortes de patients opérés très précocement [8]. À l'avenir, il est probable que des études prospectives nous indiquent s'il est possible (ou indispensable) de surveiller certains patients qui ont un diagnostic de cancer « non significatif », afin d'éviter ou de différer des traitements inutilement agressifs dans certains cas (risque de surtraitement en conséquence du surdiagnostic).

Le cancer de la prostate n'est pas pour autant indolent. Dans une étude publiée en 2004, l'évolution de 223 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé a été étudiée. Ces patients n'avaient reçu aucun traitement initial ; les auteurs ont évalué les décès par cancer et l'évolution vers des formes généralisées ; 39 (17 %) développèrent une maladie généralisée, 35 (16 %) décédèrent de leur cancer [9].

■ Le cancer de la prostate est-il un problème de santé publique ?

Pour justifier un dépistage de masse du cancer de la prostate, il faut apporter la preuve que celui-ci diminue la mortalité dans la population, et ceci suffisamment pour compenser la morbidité des différents traitements.

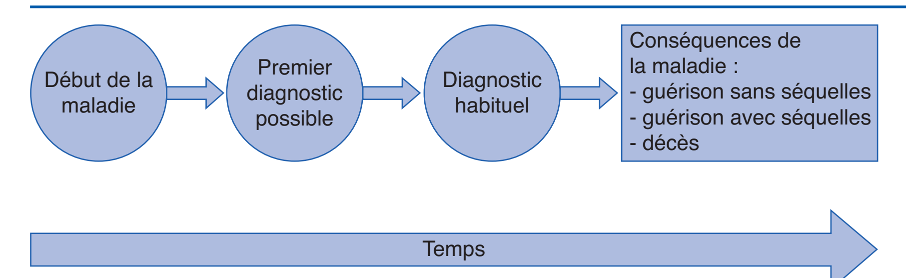


Figure 1. Schéma de l'histoire naturelle d'une maladie.

Début de la maladie → Premier diagnostic possible → Diagnostic habituel → Conséquences de la maladie : - guérison sans séquelles - guérison avec séquelles - décès

PC1 PC2 PC3

Temps

Figure 2. Points critiques dans l'histoire naturelle d'une maladie. La connaissance de ces points critiques est importante car elle justifie la réflexion à propos du diagnostic précoce. Ainsi, si la maladie peut être traitée sans séquelles après le diagnostic habituel (PC3), le diagnostic précoce n'a pas d'intérêt. Si, au contraire, le point critique d'évolution de la maladie (par exemple les métastases) se passe très tôt (PC1), le programme de dépistage n'aura pas non plus d'intérêt car le diagnostic sera trop tardif. Ce n'est que pour les maladies ayant un point critique entre le premier diagnostic possible et le diagnostic habituel (PC2) que la question du diagnostic précoce a un intérêt. C'est probablement le cas dans le cancer de la prostate.

Il faut dans un premier temps établir le fait que le cancer de la prostate est un problème de santé publique.

Le cancer de la prostate est le carcinome le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes occidentaux : en France, 71 577 cas de cancers de la prostate en 2010 et 8 791 décès [1], 218 890 nouveaux cas et 27 050 décès en 2007 aux États-Unis [2], 87 400 décès en Europe en 2006.

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer, mais ce sont des décès tardifs survenant pour environ un tiers des hommes après 80 ans. Par exemple, aux États-Unis en 2004, pour la tranche d'âge 60 à 79 ans, il y a eu 54 959 décès d'un cancer bronchique contre 12 511 pour la prostate. Celui-ci arrivait en troisième position derrière le cancer colorectal. Et chez les plus de 80 ans, il y eut 15 341 décès du cancer de la prostate et 18 261 du cancer pulmonaire (Tableau 1) [2].

Le nombre d'années de vie perdues par cancer est un indicateur beaucoup plus parlant, et le cancer de la prostate n'arrive qu'en sixième position derrière le poumon, le sein, le côlon-rectum, l'estomac, le pancréas.

L'incidence du cancer de la prostate augmente dans tous les pays européens, et la France présente le plus fort taux d'incidence avec une estimation aux alentours de 200/100 000 en 2010 [1]. Aux États-Unis, suite notamment à la publication de Catalona en 1991, il y eut un doublement de l'incidence, passant d'environ 100 à plus de 200/100 000 en moins de 5 ans. Actuellement, on observe une baisse et une stabilisation de l'incidence du cancer de la prostate aux États-Unis ; cette baisse n'a pour l'instant pas été constatée en France (Fig. 3). L'effet du dosage de PSA et de l'engouement du diagnostic individuel précoce atteint cependant progressivement son maximum et les données récentes laissent penser que les taux d'incidence dans les différents pays devraient progressivement se stabiliser, voire diminuer [3, 4].

Tableau 1.
Taux standardisés monde (pour 100 000 personnes-années) d'incidence et de mortalité en 2010.

Localisation	Incidence	Mortalité
Lèvre, cavité orale, pharynx	16,6	5, 3
Œsophage	6	5
Estomac	7,1	4,6
Côlon-rectum	36,5	14,1
Foie [a]	10,9	
Pancréas [a]	9,5	
Larynx	5,5	1,7
Poumon	51,9	38,6
Mélanome de la peau [b]	8,2	1,6
Prostate	212,2	11,2
Testicule	7	0,2

[a] Les estimations de mortalité ne sont pas présentées en raison de la qualité incertaine des données.
[b] Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 (www.invs.sante.fr).

■ Quelles performances attend-on des outils diagnostiques dans chacune des deux approches (diagnostic individuel précoce ou dépistage de masse) ?

Dans le cadre d'un dépistage de masse, l'outil doit être simple, le moins invasif possible et permettre de « trier » facilement de très grandes populations de patients entre « à risque de cancer de la prostate » et « non à risque de cancer de la prostate ». C'est la raison pour laquelle le plus souvent, ces études se sont résolues à n'utiliser que des tests biologiques, en augmentant au maximum leur sensibilité, au risque d'avoir un nombre de faux positifs élevé.

Dans le cadre d'un diagnostic individuel précoce, les outils utilisés doivent permettre d'affirmer au patient, avec la meilleure puissance possible, qu'il n'a pas de cancer. Il faut donc utiliser l'ensemble des tests à disposition permettant d'avoir le moins de faux négatifs possible.

Il faut enfin garder à l'esprit que ces outils sont des moyens de sélectionner les patients qui vont avoir le « vrai » test diagnostique de référence qui est, encore en 2011, la ponction-biopsie de prostate.

Deux outils majeurs d'utilisation courante ont été proposés et étudiés pour diagnostiquer le cancer de la prostate, le PSA et le toucher rectal (TR).

Toucher rectal

Le TR permet de détecter des cancers de la zone périphérique (60 % des localisations) ; il ne permet pas à lui seul de dépister tous les cancers de la prostate et doit être associé à une mesure du taux de PSA.

Dans une étude européenne randomisée portant sur 10 523 patients âgés de 54-76 ans, le taux de détection global du cancer de la prostate était de 4,5 % quand le TR était associé au PSA et à l'échographie endorectale. Le taux de détection global était de 2,5 % quand le TR était utilisé seul. La valeur prédictive positive variait entre 4 % et 11 % pour des hommes ayant des PSA entre 0 et 2,9 ng/ml et entre 33 % et 83 % pour des PSA entre 3 et 9,9 ng/ml ou plus. Le TR seul a permis la détection de 264 (55,8 %) des 473 cancers de cette population.

Quatre-vingt-deux (17,3 %) des 473 cancers de la prostate seraient restés indétectables par le dosage du PSA seul [10]. Des constatations similaires sont faites dans l'étude du PLCO (16 %) ainsi que dans une étude publiée dans le *Lancet* en 1991 [11].

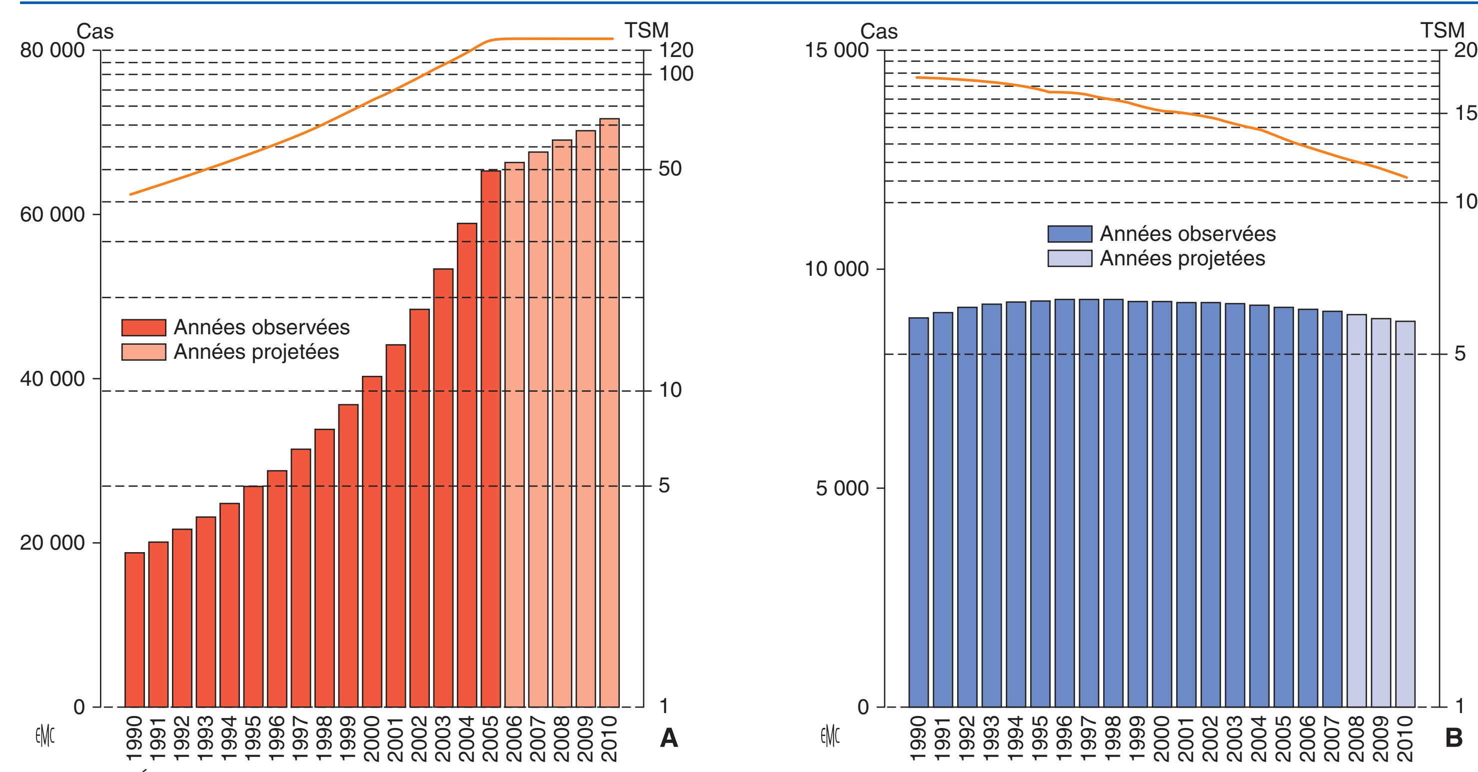


Figure 3. Évolution du nombre de cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde (TSM) correspondants (courbe, échelle logarithmique) chez l'homme de 1990 à 2010 en France. Projection de l'incidence (A) et de la mortalité (B) par cancer en France en 2010 (www.invs.sante.fr).

En résumé, le TR a du mal à diagnostiquer de petits cancers de la prostate et reste vécu comme invasif par de nombreux patients. C'est la raison pour laquelle il est de moins en moins proposé pour des études de dépistage de masse. En revanche, il reste capable de diagnostiquer près de 20 % de cancers avec un PSA « normal ». C'est la raison pour laquelle il est indispensable dans un processus de diagnostic individuel précoce.

Dosage du « prostate specific antigen »

Le dosage du PSA est un dosage sanguin facilement réalisable, actuellement largement utilisé comme test diagnostique.

Sa spécificité est malheureusement très faible ; on constate des augmentations du PSA dans des affections bénignes telles que l'hypertrophie bénigne de la prostate, la prostatite et autres inflammations ; inversement, des hommes atteints de cancer de la prostate peuvent avoir des taux très faibles de PSA.

Comme on l'a vu dans le chapitre précédent, sa sensibilité varie suivant la valeur seuil retenue. En France, actuellement, la valeur seuil la plus souvent retenue est de 4 ng/ml. En avril 1991, Catalona et al. [12] ont publié une large série de patients ayant eu un dosage de PSA. L'étude retrouvait une sensibilité de 93 % et une spécificité de 24 % pour une valeur seuil de 4 ng/ml, une valeur prédictive positive de 25 %-35 % pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml et de 50 % à 80 % pour un PSA au-dessus de 10 ng/ml. Cette étude a largement contribué dans les années 1990 à démocratiser le dosage de PSA et à faire exploser sa prescription.

Le seuil de PSA retenu conduisant à des biopsies est donc fixé à 4 ng/ml, mais il n'est pas idéal. Dans une vaste étude randomisée portant sur 18 882 patients, étudiant l'effet du finastéride sur la prévention du cancer de la prostate, 9 459 patients reçurent le placebo et eurent un dosage de PSA annuel ainsi qu'un TR. Parmi ces 9 459 patients, 2 950 n'eurent jamais de PSA dépassant les 4 ng/ml ou un TR anormal. Tous ces patients subirent des biopsies de prostate après avoir été dans l'étude durant 7 ans. Chez ces 2 950 patients, on a retrouvé 449 (15,2 %) cancers dont 67 (14,9 %) avaient un score de Gleason supérieur ou égal à 7 [13, 14].

La présence du cancer de la prostate n'est donc pas rare pour des PSA inférieurs à 4.

En résumé, le PSA seul est un test sensible mais peu spécifique. Son utilisation isolée peut se justifier dans des études de dépistage de masse. Pour le diagnostic individuel précoce, il doit de principe être associé au TR.

Dans le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS), paru en 2009 sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate chez l'homme, on apprend qu'entre 7 et 8 millions de dosage de PSA sont réalisés chaque année ; 80 % de ces dosages sont réalisés par des médecins généralistes et 40 % de ces prescriptions sont proposés à des hommes de plus de 75 ans [15].

Valeurs d'autres outils diagnostiques dans le diagnostic individuel précoce

- Utilisation du rapport PSA libre/PSA total (PSA L/T). La fraction libre du PSA est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'hypertrophie bénigne. Pour des PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, un rapport PSA L/T inférieur à 15 % est corrélé avec la présence d'un cancer. Dans une méta-analyse regroupant 66 études, il a été montré que le rapport PSA L/T augmentait la performance du diagnostic ; pour des PSA entre 4 et 10 ng/ml associés à un rapport PSA L/T inférieur à 15 %, on retrouve une sensibilité de 95 % et une spécificité de 18 % [16]. L'utilisation de ce rapport n'est donc pas recommandée en première intention, puisque au-delà de 4 ng/ml, on considère que la probabilité de cancer est suffisamment élevée (au moins 20 %) pour justifier des biopsies. En revanche, elle peut être intéressante en cas de première série de biopsies de prostate négatives.
- L'utilisation de la vélocité du PSA (PSAv), de la densité du PSA (PSAd) n'a apporté que des améliorations diagnostiques faibles.
- Actuellement, la recherche se tourne vers de nouveaux outils diagnostiques comme les marqueurs urinaires. Le plus étudié est le PCA 3 ou *differential display code 3* (DD3). Sa surexpression dans le tissu prostatique tumoral est 66 à 144 fois plus importante que dans le tissu sain [17, 18]. Cinq études prospectives mono- ou multicentriques attestent la supériorité du PCA3 par rapport au PSA dans le diagnostic du cancer de la prostate, une sensibilité un peu inférieure au dosage sérique du PSA (variant de 65 % à 82 %). La spécificité apparaît un peu meilleure (de 66 % à 89 %), de même que la valeur prédictive positive (48 % à 75 %) et la valeur prédictive négative (80 % à 90 %). Ces données sont prometteuses mais doivent encore être confirmées.

Un autre élément encourageant est que les résultats sont similaires quel que soit le taux de PSA [8, 19, 20]. Ce marqueur pourrait avoir un intérêt particulier chez les patients ayant une première série de biopsies négatives [21, 22]. Il reste cependant onéreux et compliqué de réalisation, nécessitant un massage prostatique préalable.

- Les techniques d'imagerie telles que l'échographie endorectale ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) prostatique ne peuvent être utilisées comme outil de dépistage de masse ; elles apportent des compléments à l'urologue dans sa démarche de diagnostic individuel. Ces imageries sont notamment précieuses pour guider la décision thérapeutique.

Tous ces tests diagnostiques aboutissent, si nécessaire, à la réalisation de biopsies de prostate. Ces biopsies sont réalisées par guidage échographique endorectal et se pratiquent généralement sous anesthésie locale. Mais sont-elles réellement inoffensives ?

Devant ces tests à spécificité faible, une majorité de patients est biopsiée alors qu'ils n'ont pas de cancer. Il est donc important de connaître le risque de cet examen. Aucune étude ne permet réellement de connaître les risques graves (à part bien sûr celui de prostatite qui est autour de 2 %). Une étude canadienne portant sur 22 175 patients biopsiés entre 1989 et 2000 a observé la mortalité à 120 jours ; la mortalité spécifique retrouvée était de 0,2 % [23]. Ces chiffres sont à prendre avec du recul, 20 % à 30 % des patients avaient, par exemple, plus de 75 ans, et de nombreux facteurs confondants amènent probablement à surestimer ce risque. Cet article a cependant le mérite de soulever le fait que ce geste n'est pas anodin [24].

■ Peut-on affirmer, en 2011, qu'il existe des traitements curatifs du cancer de la prostate ?

On l'a déjà expliqué en préambule, le but du diagnostic précoce est de contrôler le cancer plus efficacement ou en entraînant moins de morbidité. Il s'agit également d'un prérequis dans le cadre de la discussion sur l'intérêt éventuel d'un dépistage de masse (critère de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]).

Nous ne détaillons pas les raisons qui permettent aujourd'hui de considérer la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe et la curiethérapie comme des options curatives indiscutables du cancer de la prostate. Dans ce chapitre, nous voulons simplement rappeler leurs principales indications et inconvénients.

La prostatectomie radicale est un traitement de référence des tumeurs localisées. Il s'agit du seul traitement pour lequel une étude randomisée a comparé la survie des patients traités par chirurgie contre une simple surveillance. Cette unique étude montrait un bénéfice de la chirurgie (diminution de la mortalité par deux). Les résultats sont discutables puisque la population de cette étude était probablement plus âgée que les populations d'aujourd'hui. Le réel bénéfice n'a par ailleurs pu être démontré que chez les patients de moins de 65 ans et après plus de 10 ans d'évolution [25]. Les différentes variations techniques (cœlioscopies, robot-assistance) n'ont a priori pas modifié les résultats carcinologiques de cette intervention qui reste la référence. Les complications fonctionnelles potentielles de l'intervention sont essentiellement l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile. L'amélioration des techniques chirurgicales et la meilleure compréhension de l'anatomie prostatique ont permis de réduire considérablement ces risques. La prise en charge des séquelles potentielles est par ailleurs de plus en plus performante grâce à de nombreux traitements (sphincters artificiels, bandelettes sous-urétrales, inhibiteur de la 5-phosphodiestérase, prothèse de verge, etc.).

L'autre traitement curatif validé est la radiothérapie externe ; elle peut être associée à une hormonothérapie courte ou longue en cas de tumeur localement avancée. Aucune étude randomisée n'a étudié à ce jour la différence entre la radiothérapie externe et la chirurgie.

Il existe également, pour la radiothérapie, des complications urinaires à type de cystites radiques et les résultats sur la fonction érectile sont à long terme très peu satisfaisants. Là aussi, les résultats carcinologiques se sont améliorés par, d'une part la généralisation de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et d'autre part l'association d'une hormonothérapie courte ou longue en fonction du risque du cancer [26]. L'essor de la curiethérapie (traitement cependant possible uniquement dans des indications localisées et très bien différenciées) est une dernière option thérapeutique standard.

■ Dépistage du cancer de la prostate et études randomisées

Jusqu'à présent, il n'existait pas d'essai randomisé étudiant l'effet du dépistage du cancer de la prostate par le PSA sur la mortalité. Des études randomisées de grande ampleur ont tenté de répondre à cette question.

European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

L'étude ERSPC [3] est multicentrique, incluant sept pays européens, initiée au début des années 1990, portant sur 182 000 patients âgés de 50 à 74 ans ; 82 816 patients étaient dans le groupe dépistage et 99 184 patients dans le groupe contrôle. Le seuil conduisant à des biopsies était compris entre 3 et 4 ng/ml en fonction des pays ; l'intervalle entre deux dépistages était de 4 ans pour la majorité des centres, et la médiane de suivi était d'environ 9 années ; 5 990 cancers furent détectés dans le groupe « dépistage » et 4 307 dans le groupe contrôle ; la compliance du groupe dépistage fut de 82 %.

L'étude conclut que le dépistage du cancer de la prostate réduit de 20 % le risque de décès par cancer de la prostate. D'autre part, la différence de risque en valeur absolue était de 0,71 décès pour 1 000 habitants, ce qui signifie qu'il faut dépister 1 410 hommes pour prévenir un décès par cancer.

Le dépistage entraîne une augmentation de l'incidence de 34 pour 1 000 par rapport au groupe témoin, ce qui signifie qu'il faut traiter en plus 48 patients supplémentaires pour prévenir un mort du cancer de la prostate ($34 \times 1\,410/1\,000$).

Dans cette étude, il y a donc un impact positif du dépistage mais il est associé à un surdiagnostic ainsi qu'à un surtraitement non négligeable.

Branche suédoise de l'ERSPC

En juillet 2010, les résultats de la branche suédoise de l'ERSPC furent publiés [27] ; 20 000 patients ont été randomisés, 10 000 dans le groupe témoin et 10 000 dans le groupe dépistage. Le PSA était réalisé tous les 2 ans ; la moyenne d'âge limite de dépistage était de 69 ans ; les patients inclus étaient âgés de 50 à 64 ans (médiane de 56 ans).

Pendant les 14 ans de suivi, 1 138 cancers de prostate furent diagnostiqués dans le groupe dépistage et 718 dans le groupe contrôle. L'incidence cumulée du cancer de la prostate à 14 ans de suivi était de 12,7 % dans le groupe dépistage et 8,2 % dans le groupe contrôle. On compte 78 décès par cancer dans le groupe témoin et 44 dans le groupe dépistage. Or, dans le groupe dépistage, on compte 2 374 patients « non participants » et parmi ces 2 374 patients, 17 des 44 décès. Les auteurs concluent qu'à 14 ans, le rapport de proportion de décès par cancer de la prostate entre les participants à l'étude et le groupe témoin est de 0,44 (intervalle de confiance [IC] 95 % 0,28-0,68 ; $p = 0{,}0002$). De plus, 293 patients (IC 95 % 177-799) doivent être invités au dépistage et 12 cancers doivent être diagnostiqués pour éviter un décès (ces chiffres sont comparables à ceux des dépistages recommandés tels que le dépistage du cancer du sein ou du cancer colorectal [28, 29]).

En somme, le risque de décès par cancer de la prostate est diminué de près de 50 % dans cette branche suédoise de l'étude ERSPC à 14 ans de suivi [27].

La principale critique que l'on peut émettre sur l'étude ERSPC est qu'elle est hétérogène, la valeur seuil des PSA conduisant à des biopsies variant entre 2 et 4 ng/ml ; les comités de suivi n'étaient pas centralisés.

Le rythme du PSA, l'âge des malades et la valeur seuil conduisant à des biopsies sont assez proches de ce qui est appliqué en France.

Les décès par cancer de la prostate sont beaucoup plus importants en Suède qu'aux États-Unis ou dans les autres pays européens, ce qui explique assez logiquement l'impact très marqué du dépistage ; de plus, le taux de biopsie était de 24,1 % pour l'ERSPC et 40,4 % pour la branche suédoise.

Les résultats de l'étude sont donc réellement portés par la Suède ; en effet, les résultats suédois sont fortement en faveur du dépistage et si l'on retire leur branche de l'ERSPC, l'intérêt du dépistage est beaucoup moins clair.

Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial

L'autre étude majeure est américaine, il s'agit de l'étude PLCO [4] ; 76 693 hommes ont été randomisés de 1993 à 2001 dans dix centres des États-Unis, 38 343 patients inclus dans le groupe dépistage et 38 350 dans le groupe contrôle. Les patients étaient âgés de 55 à 74 ans, la durée de suivi était de 7 à 10 ans. Le PSA était réalisé annuellement et le TR tous les 4 ans ; la valeur seuil choisie était de 4 ng/ml. Le taux de compliance était de 85 % dans le groupe dépistage. Le taux de non-compliance, c'est-à-dire le pourcentage de patients ayant réalisé un dosage de PSA dans le groupe témoin, est passé de 40 % la première année à 52 % dans les 6 autres années.

Dans le groupe dépistage, 2 820 cancers furent diagnostiqués contre 2 322 dans le groupe témoin. À 7 ans, il y avait 50 morts par cancer de la prostate dans le groupe dépistage et 44 dans le groupe témoin, et 92 versus 82 à 10 ans (rate ratio 1,11 ; IC 95 % 0,83 à 1,50).

La conclusion de cette étude était qu'après 7 à 10 ans de suivi, le taux de décès par cancer n'était pas significativement différent entre le groupe dépistage et le groupe témoin [4].

L'étude du PLCO est homogène ; une seule valeur seuil de 4 ng/ml, un comité de suivi central et indépendant ; cependant, le TR n'était réalisé que tous les 4 ans et la contamination du groupe témoin (non-compliance) par des dosages de PSA était de 50 %.

Étude de Norrköping (Suède)

De 1987 à 1996, une équipe suédoise de Norrköping a mené une étude randomisée sur 9 026 patients âgés de 50 à 69 ans, 1 494 hommes dans le bras dépistage et 7 532 dans le groupe contrôle.

Le dépistage avait lieu tous les 3 ans. Pour les deux premiers dépistages, le TR seul était réalisé puis à partir de 1993, le PSA lui a été associé. La valeur seuil conduisant à des biopsies était de 4 ng/ml. Très peu de patients avaient bénéficié de dosage de PSA au commencement de l'étude, ces tests n'étaient alors pas de pratique courante en Suède.

À 20 ans de suivi, il n'y avait aucune différence significative sur la mortalité spécifique du cancer de la prostate [30].

La pertinence de cette étude est diminuée par l'absence de dosage du PSA de 1987 à 1990 et par le faible nombre de malades. Il est difficile de conclure à l'absence de l'efficacité du dépistage avec seulement l'utilisation du TR sur la moitié des convocations des malades.

Limites et faisabilité de ces études

En sus des biais décrits (cf. supra), il est important de comprendre que ces études, bien que faites sur un très grand nombre de patients, peuvent elles aussi souffrir d'anomalies perturbant l'analyse des résultats. Deux principales sont à connaître.

Biais de contamination dû à la non-compliance des patients témoins et malades

Une des données majeures est la compliance des patients. Du côté des patients dépistés, il est facile de contrôler cette compliance et d'avoir un taux relativement élevé ; dans les études, il avoisine les 80 %. Mais dans le groupe témoin, il serait nécessaire qu'aucun patient ne réalise de dosage de PSA ou de TR pendant plus de 10 ans ; malheureusement, dans nos pays occidentaux, ces tests de dépistage individuel sont largement répandus.

Dans l'étude PLCO, 40 % des patients avaient déjà bénéficié du dépistage avant le début de la randomisation ; il est donc irréaliste d'imaginer qu'ils refuseront toute forme de dépistage du cancer de la prostate dans les 10 ans à venir. En somme, tous les patients du groupe contrôle réalisant un dosage de PSA sont non compliants.

Zelen propose une formule statistique pour évaluer l'effet de la compliance sur l'efficacité de l'étude. Cette formule est $(2P\text{-}I)^2$ où « P » est le taux de compliance moyen ; cela signifie qu'une étude de 1 000 personnes avec une compliance de « P » a la même efficacité statistique qu'une étude avec 1 000 $(2P\text{-}I)^2$ patients avec une compliance de 100 % [31, 32].

Concrètement, pour l'étude PLCO, la compliance du groupe dépistage était de 85 % et 50 % pour le groupe contrôle, ce qui nous donne une compliance globale moyenne de 67,5 % environ. Si on applique la formule de Zelen, on obtient une efficacité statistique de 12,25 %, ce qui équivaut à une étude avec environ 9 300 hommes compliants à 100 % (0,1225 × 76 693).

Cette formule illustre le fait qu'un grand nombre de patients ne suffit pas.

Dans la branche suédoise de l'ERSPC, le pourcentage de patients ayant déjà réalisé un taux de PSA au début de l'étude était de 3 % contre 44 % dans la PLCO ; la contamination était donc faible. Cela explique en partie qu'il n'y ait eu que 174 décès par cancer de la prostate au total dans l'étude PLCO alors que la randomisation incluait 76 693 patients (122 décès pour 19 904 patients randomisés dans la branche suédoise de l'ERSPC).

Durée de suivi

La durée de suivi est également très importante. En effet, le cancer de la prostate a une évolution lente, dans la majorité des cas, et il est reconnu par la communauté urologique qu'un traitement curatif ne doit être proposé que pour des hommes avec une espérance de vie de plus de 10 ans. Les études PLCO et ERSPC ont eu un suivi de moins de 10 ans, ce qui semble vraiment trop juste pour évaluer la baisse de la mortalité par le dosage de PSA.

> *Point fort*
>
> **Recommandations de l'Association française d'urologie (AFU)**
>
> • L'AFU recommande un dépistage individuel du cancer de la prostate entre 50 ans et 75 ans, si l'espérance de vie estimée est supérieure ou égale à 10 ans (niveau de preuve III-2).
>
> • Le dépistage est annuel, il repose sur le TR et le PSA total sérique.
>
> • Le dépistage commence à l'âge de 45 ans chez les hommes à risque (Afro-antillais, antécédent familial).

De plus, lorsqu'on parle du suivi, il s'agit du suivi à partir de la randomisation ; le suivi après diagnostic et traitement du cancer est toujours beaucoup plus court.

Ainsi, un des éléments pouvant aussi expliquer les bons résultats de la branche suédoise est que les dernières données publiées sont à 14 ans de suivi [27].

“ *Point fort*

Recommandations de l'European Association of Urology (EAU)

- L'EAU ne recommande pas la généralisation du dépistage de masse.
- Le diagnostic individuel précoce est recommandé.
- Un premier dosage de PSA de référence est recommandé à l'âge de 40 ans ; un intervalle de dépistage de 8 ans est suffisant si ce dosage de référence est inférieur à 1 ng/ml.
- Le dépistage n'est pas recommandé chez les hommes âgés de plus de 75 ans.

■ Conclusion

Que doit-on recommander ?

L'interprétation des études PLCO et ERSPC diffère à ce jour. On sait en revanche que pour le cancer de la prostate, il faut être patient et même si le recul dans ces deux études est assez grand, des délais bien supérieurs seront probablement nécessaires pour emporter la conviction. La compliance des populations témoins sera certainement un problème majeur dans leur analyse.

En attendant, la pression de la demande par la population d'un diagnostic précoce va de toute façon rester importante. En France, une majorité de patients au-delà de 50 ans a déjà demandé ou s'est vu suggérer un dosage du PSA par son médecin traitant. Il paraît donc logique, en 2011, de rester dans cette démarche de diagnostic précoce individuel telle que la recommande la Haute Autorité de santé.



■ Références

[1] Rébillard X, Grosclaude P, Lebret T, Patard JJ, Pfister C, Richaud P, et al. Projected incidence and mortality from urologic cancer in France in 2010. *Prog Urol* 2010;**20**(suppl4):S211–4.

[2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;**57**:43–66.

[3] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;**360**:1320–8.

[4] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;**360**:1310–9.

[5] Sackett DL, Haynes BR, Guyatt HG, Tugwell P. *Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 1991.

[6] Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977;**39**(suppl6):2772–82.

[7] Hutchison GB. Evaluation of preventive services. *J Chronic Dis* 1960;**11**:497–508.

[8] Freedland SJ, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *J Urol* 2005;**174**(4Pt1):1276–81, discussion 1281; author reply 1281.

[9] Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;**291**: 2713–9.

[10] Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;**90**:1817–23.

[11] Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP, Selby JV. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *Lancet* 1991;**337**: 1526–9.

[12] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;**324**:1156–61.

[13] Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;**349**:215–24.

[14] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4,0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;**350**:2239–46.

[15] Debré B. Le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. www.assembléenationale.fr. 2009.

[16] Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;**48**:386–99, discussion 398-9.

[17] Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, Andre J. Value of urinary PCA3 test for prostate cancer diagnosis. *Prog Urol* 2008;**18**:259–65.

[18] Durand X, Xylinas E, Ploussard G, De la Taille A. Urinary biomarkers in prostate cancer: an update. *Prog Urol* 2010;**20**:1184–91.

[19] Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine–a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;**46**:182–6, discussion 187.

[20] Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;**179**:1587–92.

[21] Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;**69**:532–5.

[22] Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;**54**:1081–8.

[23] Gallina A, Suardi N, Montorsi F, Capitanio U, Jeldres C, Saad F, et al. Mortality at 120 days after prostatic biopsy: a population-based study of 22 175 men. *Int J Cancer* 2008;**123**:647–52.

[24] Binsaleh S, Al-Assiri M, Aronson S, Steinberg A. Septic shock after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Is ciprofloxacin prophylaxis always protecting? *Can J Urol* 2004;**11**:2352–3.

[25] Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;**347**:781–9.

[26] Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;**360**:2516–27.

[27] Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;**11**:725–32.

[28] Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;**151**:727–37. W237-42.

[29] Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:1624–33.

[30] Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *Br Med J* 2011;**342**:d1539.

[31] Zelen M. Are primary cancer prevention trials feasible? *J Natl Cancer Inst* 1988;**80**:1442–4.

[32] Boyle P. Screening for prostate cancer: have you had your cholesterol measured? *BJU Int* 2003;**92**:191–9.

J.E. Terrier.
Service d'urologie-andrologie, Centre hospitalier universitaire de Saint-Étienne, Université Jean Monnet, 34, rue Francis-Baulier, 42023 Saint-Étienne cedex 2, France.

P. Perrin.
A. Ruffion (alain.ruffion@chu-lyon.fr).
Service de chirurgie urologique et de la transplantation rénale, Centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Terrier JE, Perrin P, Ruffion A. Dépistage du cancer de la prostate. EMC Urologie 2012;5(2):1-7 [Article 18-560-A-21].



Surveillance active du cancer de la prostate

G. Ploussard, P. Meria, P. Mongiat-Artus, F. Desgrandchamps

L'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate au cours des dernières années s'est effectuée principalement aux dépens des cancers de la prostate à faible risque évolutif. Le concept de surveillance active de ces cancers de la prostate à faible risque est progressivement apparu dans le but de ne pas surtraiter ces cancers à faible risque de progression en l'absence de traitement. La surveillance active repose sur un protocole strict de suivi du patient permettant de détecter à temps une éventuelle progression de la maladie vers un stade défavorable, et proposer alors un traitement radical, sans prendre de risque oncologique. Les résultats à court et moyen terme de larges séries prospectives ont confirmé la sécurité carcinologique de l'attitude de surveillance active sous réserve d'un taux cumulé de traitement différé avoisinant les 30 % à deux ans. La surveillance active est actuellement intégrée aux recommandations des sociétés savantes comme option thérapeutique pour les cancers de la prostate à faible risque, et largement proposée par les urologues, et ce même en l'absence de résultats de suivi à long terme. Les critères exacts d'inclusion restent sujets à débat en raison de l'absence de consensus, et varient selon les centres. L'amélioration de la sélection des cancers de prostate à faible risque (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, biomarqueurs) est un enjeu important en raison du taux non négligeable de sous-estimation de la maladie au diagnostic. Enfin, en raison de la lente durée d'évolution de ces cancers, une confirmation à très long terme des résultats oncologiques de l'attitude de surveillance active est nécessaire.

Mots-clés : Cancer de la prostate ; Surveillance active ; Faible risque ; Biopsies

Plan

Introduction

Malgré l'absence de dépistage de masse orchestré sur le plan national par les autorités de santé, l'épidémiologie du cancer de la prostate a été profondément modifiée au cours des trois dernières décennies par la généralisation du dosage sanguin du *prostate specific antigen* (PSA) et par la recommandation de l'Association française d'urologie (AFU) d'un dépistage à l'échelon individuel du cancer de la prostate par la combinaison de ce dosage sérique et du toucher rectal. Même si cette attitude de dépistage individuel reste actuellement sujette à controverse, les conséquences sur le plan épidémiologique ont été constatées. Actuellement, le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme avec environ 70 000 nouveaux cas estimés. De même, le cancer de la prostate est à l'origine d'environ 9200 décès, ce qui le situe au deuxième rang des décès par cancer chez l'homme. L'incidence du cancer de la prostate a connu une forte augmentation depuis les années 1980, en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques grâce au dosage sanguin du PSA et de son utilisation

Volume 7 > n°2 > avril 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)58456-1

dans le cadre d'un dépistage individuel (+6,3 % par an entre 1980 et 2005, et +8,5 % par an entre 2000 et 2005). Cette augmentation de l'incidence s'est accompagnée d'une réduction faible mais constante de la mortalité (−2,5 % par an) (cf. rapport de la Haute Autorité de santé, *Dépistage du cancer de la prostate - Analyse des nouvelles données*, mai 2010). Cette augmentation du nombre de cas s'est effectuée essentiellement en faveur de cancer de la prostate à faible risque évolutif, c'est-à-dire des cancers de la prostate localisés et de bon pronostic en cas de traitement (PSA < 10 ng/ml, score de Gleason 6, stade clinique T1/T2). La question de savoir si ces cancers de la prostate à faible risque ont un réel risque létal à long terme s'est donc progressivement posée. Les travaux anatomopathologiques sur séries autopsiques et sur pièces de cystoprostatectomies ont souligné qu'un grand nombre de cancers de la prostate n'avaient pas de conséquence clinique et étaient ainsi diagnostiqués de façon fortuite chez des patients décédés ou opérés d'une autre cause qu'un cancer de la prostate. La notion anatomopathologique de cancer de la prostate « non significatif » ou « indolent » est alors apparue.

■ Cancer de la prostate à faible risque, surveillance simple et surveillance active

Le concept clinique d'absence de traitement (par opposition au « surtraitement ») de ces cancers de la prostate s'est développé, l'idée étant de ne pas traiter les cancers de la prostate qui n'auront pas d'impact clinique au cours de la vie du patient (en termes de douleurs, symptômes, qualité de vie et mortalité), et d'éviter ainsi les conséquences fonctionnelles connues des traitements radicaux par prostatectomie totale ou radiothérapie (continence, fonction érectile, fonction digestive). Les études de surveillance simple (*watchful waiting*) publiées dans les années 2000 et la récente étude PIVOT ont souligné qu'une partie des patients ayant un cancer de la prostate à faible risque ne bénéficieront pas d'un traitement radical local en raison de la faible évolutivité de la maladie initiale [1, 2]. Cependant, cette population de patients à très faible risque n'est pas homogène, avec d'une part, un risque non négligeable de sous-estimation initiale d'un cancer de la prostate à risque évolutif d'environ 20 % et, d'autre part, une difficulté à prédire l'évolutivité à long terme de la maladie lors du diagnostic. Le concept de « ne rien faire » a laissé place à celui de « surveiller ».

Le concept de surveillance active est donc apparu [3, 4]. À la différence de l'attitude de surveillance simple, la surveillance active repose sur un protocole strict de suivi du patient permettant de détecter une éventuelle progression de la maladie vers un stade défavorable et de proposer alors un traitement radical, à temps, sans prendre de risque oncologique. Un traitement radical (on parle de traitement « différé » par opposition à « initial ») est donc recommandé aux patients présentant une progression de la maladie ; les patients ayant un cancer de la prostate sans évolution défavorable poursuivent la surveillance.

Actuellement, l'augmentation d'incidence du cancer de la prostate est majoritairement due à une augmentation de l'incidence des cancers de la prostate à faible risque au cours des dernières décennies, en lien avec la diffusion du dépistage individuel du cancer de la prostate [5]. Cette progressive migration de stades vers les cancers de la prostate à faible risque au diagnostic explique qu'actuellement 40 à 50 % des cancers de la prostate diagnostiqués en France appartiennent au groupe à faible risque de D'Amico. La diffusion de l'attitude conservatrice de surveillance active a souligné la nécessité d'améliorer la sélection des patients à très faible risque de progression, en ajoutant à la définition de D'Amico des critères plus stringents, comme les paramètres biopsiques de volume tumoral et la densité du PSA. Ce groupe à faible risque de progression en l'absence de traitement est donc plus restreint, mais représente environ 20 à 35 % des cancers diagnostiqués. Une grande part de ces patients ne seront donc pas opérés d'emblée, mais surveillés, comme en témoigne la baisse constante depuis 2007 du nombre de cas de prostatectomies totales réalisées par an en France [6]. Cette modification récente de l'attitude thérapeutique concernant les cancers de la prostate à faible risque est soulignée par des données pathologiques nouvelles. Une étude européenne a démontré que la proportion de patients à faible risque parmi les patients opérés par prostatectomie totale avait diminué de deux tiers à un tiers entre 2004 et 2012 [7]. L'attitude de surveillance active, proposée comme option thérapeutique dans les recommandations françaises et européennes, semble ainsi bien intégrée dans la pratique urologique courante. À l'inverse de la migration de stade observée sur biopsies prostatiques, on observe une migration de stades en faveur des CaP à risque intermédiaire et fort sur les pièces de prostatectomies.

■ Protocole de surveillance active

La surveillance active reste un traitement actif du cancer de la prostate à faible risque, car elle intègre la possibilité de traitement radical en cas de progression de la maladie. Sa définition et sa mise en route reposent sur trois axes : sélection des patients, protocole de surveillance, critères d'échec et de traitement différé.

Sélection des patients

Elle permet de sélectionner au mieux les patients candidats à la surveillance active, c'est-à-dire les patients ayant un cancer de prostate indolent à faible risque de progression en l'absence de traitement. De nombreux critères de sélection existent selon les pays et selon les centres, témoignant au final de la difficulté de sélection parfaite des cancers de la prostate non significatifs, et donc de la nécessité de la surveillance (par opposition à la surveillance simple). Les critères préthérapeutiques habituels de faible risque de D'Amico étant trop larges, le groupe de patients candidats doit être plus restreint, et la sélection se fonder sur des critères supplémentaires. Les critères les plus fréquemment retenus sont le score de Gleason, le taux de PSA ou la densité de PSA, le nombre de biopsies positives, le degré d'envahissement tumoral sur ces biopsies, et le stade clinique. La plupart des centres incluent des patients ayant un CaP de stade clinique localisé à la moitié d'un lobe (T1c-T2a), de score de Gleason faible (score 6, voire 3+4), et un PSA peu élevé (< 10 ng/ml). Les principaux critères de sélection sont montrés dans le Tableau 1. En France, un protocole multicentrique national de surveillance active (SurACaP) a été ouvert et répond à des critères d'inclusion encore plus stricts que les critères répandus dans la littérature internationale [3, 4, 8–12]. Le nombre de patients ayant un CaP à faible risque de progression et éligibles à un protocole de surveillance active dépend ainsi de la stringence des critères utilisés et de la politique de dépistage du pays concerné.

Malgré ces restrictions, le risque de sous-estimer une maladie agressive est présent, en raison du caractère randomisé des biopsies. Ce risque de passer à côté d'un cancer de score de Gleason élevé ou d'un cancer avec extension extraprostatique est évalué entre 20 et 30 % selon les séries et les critères utilisés, justifiant la nécessité d'une surveillance stricte basée sur un protocole défini au diagnostic [13, 14].

Protocole de surveillance : « prostate specific antigen », toucher rectal, biopsies systématiques

Le protocole de surveillance doit être strict, permettant de « rattraper » à temps les cancers de la prostate évoluant défavorablement. Il repose sur un rythme de consultation tous les trois à six mois, incluant un dosage de PSA et un examen clinique avec toucher rectal. Le but de ces dosages réguliers est de diagnostiquer une éventuelle modification au toucher rectal témoignant d'une évolutivité clinique, et de calculer le temps de doublement du PSA traduisant une évolutivité biologique en cas de doublement rapide.

Une nouvelle série de biopsies prostatiques (schéma à minimum 10–12 carottes) est également prévue dans les six à 18 mois suivant la mise en route de la surveillance active (première biopsie

Tableau 1.
Principaux protocoles de surveillance publiés avec critères d'inclusion.

Protocole	Score de Gleason	PSA	Densité du PSA	Stade clinique	Nombre de biopsies positives	Pourcentage d'envahissement maximum par carotte (ou longueur maximale de cancer par carotte)
SurACaP	≤ 6	≤ 10	–	T1	≤ 2	≤3 mm
University of Toronto (Klotz et al.)	≤ 3 + 4	≤ 15	–	T1/T2	–	–
Royal Marsden (Hardie et al)	≤ 3 + 4	≤ 20	–	T1/T2	≤ 50 %	–
John Hopkins (Carter et al.)	≤ 6	–	≤ 0,15	T1	≤ 2	≤ 50 %
UCSF (Dall'Era et al.)	≤ 6	≤ 10	–	T1/T2	≤ 1/3 des biopsies	≤ 50 %
MSKCC (Patel et al.)	≤ 7	–	–	T1/T2	–	–
PRIAS (van den Bergh et al.)	≤ 6	≤ 10	≤ 0,2	T1/T2	≤ 2	–

PSA : *prostate specific antigen* ; UCSF : université de Californie, San Francisco ; MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ; SurACaP : surveillance active du cancer de prostate ; PRIAS : Prostate Cancer Research International Active Surveillance.

de contrôle). Des biopsies anniversaires sont ensuite prévues tout au long de la surveillance, en général avec un intervalle de deux ans. Des études ont souligné l'intérêt des biopsies à schéma étendu pour ces patients candidats à la surveillance active, particulièrement en cas de prostates à large volume [14, 15]. Cependant, la majorité des études utilisent un schéma classique à 10 à 12 carottes.

Une question en suspens reste l'intérêt de rebiopsies immédiates, suivant de près les premières biopsies diagnostiques (dans les trois mois), afin de diminuer le risque de méconnaître un cancer de la prostate à plus haut risque, et in fine, de ne pas proposer de surveillance active au patient dans ce cas. Le taux de reclassification de la maladie en CaP non éligible à la surveillance avoisine les 30 % sur ces rebiopsies immédiates. Les protocoles SurACaP (français) et du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) incluent ces rebiopsies immédiates à l'inverse des autres protocoles ou des recommandations européennes. Le taux d'exclusion à la faveur de ces rebiopsies de patients initialement éligibles à la surveillance active était de 27 % dans la série du MSKCC. Le délai de réalisation de cette première série de biopsies de contrôle est donc encore discuté (trois mois pour certains, 12 mois dans l'étude PRIAS [Prostate Cancer Research International Active Surveillance], six à 18 mois dans les recommandations du National Cancer Institute [NCI]). Ce délai dépend surtout des caractéristiques initiales de l'adénocarcinome diagnostiqué. L'étude PRIAS a ainsi souligné qu'une forte densité de PSA et la présence de deux carottes positives (versus une seule) étaient des facteurs prédictifs de reclassification histologique lors des biopsies de contrôle [16].

Critères d'échec et de traitement différé

Les critères d'évolutivité de la maladie amenant le praticien à proposer au patient un traitement radical dit « différé » par chirurgie ou radiothérapie sont :

- une modification du toucher rectal témoignant d'une évolutivité clinique ;
- une augmentation du PSA au-dessus de la valeur seuil (généralement 10 ng/ml) ou un temps de doublement du PSA rapide (généralement < 3 ans), témoignant d'une évolutivité biologique ;
- une modification des paramètres biopsiques avec un cancer de la prostate ne répondant plus aux critères initiaux définis par les critères d'inclusion.

La présence d'un seul de ces critères suffit à recommander au patient un arrêt de la surveillance et un traitement radical local. Les recommandations de l'AFU (inclusion de patients ayant un CaP score 6 maximum) retiennent un temps de doublement du PSA inférieur à trois ans, l'apparition de grade 4 ou 5 sur les biopsies, ou plus de deux carottes positives comme critères de traitement différé. L'équipe de Toronto a progressivement modifié le seuil d'intervention du temps de doublement, passant d'une limite de deux ans à celle de trois ans. L'équipe du Johns Hopkins Hospital n'a pas rapporté de corrélation significative entre le temps de doublement du PSA et la reclassification biopsique, à l'inverse de l'étude européenne PRIAS. L'équipe du Royal Marsden Hospital a souligné que la vélocité du PSA pourrait être plus pertinente que le temps de doublement comme critère d'arrêt de la surveillance.

Il est intéressant de noter qu'en plus de ces critères, environ 10 % des arrêts de surveillance sont le fait du souhait du patient uniquement, anxieux quant à la poursuite de la surveillance. Le patient candidat à la surveillance active doit donc être parfaitement informé de son cancer, de son faible risque d'évolutivité, et de tout le protocole de surveillance mis en place. Il doit adhérer parfaitement à ce protocole, et la prise en compte de l'anxiété du patient par le praticien est indispensable.

■ Résultats oncologiques

Survie sans traitement, survie spécifique, survie globale

Les critères principaux de jugement sont les survies sans traitement différé, et les survies globales et spécifiques (Tableau 2).

En moyenne, et ce quels que soient les séries et critères d'inclusion, le taux cumulé de traitement différé à deux ans avoisine les 30 %. Plus de deux tiers des patients restent donc en surveillance active après deux ans de suivi. Quand un traitement différé est nécessaire, il est opéré environ 30 mois après l'inclusion (médiane).

Les résultats à court terme (deux ans de suivi) sont bons avec une survie spécifique aux alentours de 100 %. Peu d'études offrent un suivi à terme. L'étude du Johns Hopkins Hospital, en utilisant les critères d'Epstein de définition du CaP non significatif, rapporte l'absence de décès spécifique ou d'évolution métastatique après un suivi médian de seulement 2,7 ans. L'étude européenne PRIAS confirme ces résultats à moyen terme (quatre ans) avec une survie spécifique estimée à 100 % à dix ans. L'étude canadienne historique de Klotz confirme cette sûreté carcinologique avec un suivi médian de sept ans (le plus long suivi actuellement rapporté) et une survie globale à dix ans d'environ 80 % pour une survie spécifique de 97 %. Il est important de souligner que cette cohorte incluait 30 % de patients ayant un CaP à risque intermédiaire (PSA jusqu'à 15 ng/ml, score de Gleason 3+4). Ainsi, dans cette série, les principaux facteurs de risque de traitement différé étaient un score de Gleason 3+4 et un stade clinique T2 au toucher rectal.

Cependant, quel que soit le protocole de surveillance active considéré, les données oncologiques de suivi à long terme et très long terme (10–15 ans) font défaut [3].

Tableau 2.
Principales cohortes de patients sous surveillance active et leurs résultats oncologiques.

Protocole	Âge (ans)	Nombre de patients	Suivi (ans)	Patients traités	Survie sans traitement à deux ans	Décès lié au cancer de la prostate
University of Toronto (Klotz et al.)	70,3	450	6,8	30 %	16 %	1 %
Royal Marsden (Hardie et al.)	67	326	1,8	20 %	–	0 %
John Hopkins (Carter et al.)	66	769	2,7	33 %	19 %	0 %
UCSF (Dall'Era et al.)	61,9	649	3,9	30 %	–	0 %
MSKCC (Patel et al.)	62	238	–	11 %	–	–
PRIAS (van den Bergh et al.)	66	988	3,9	32 %	22 %	0,2 %

PSA : *prostate specific antigen* ; UCSF : université de Californie, San Francisco ; MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ; SurACaP : surveillance active du cancer de prostate ; PRIAS : Prostate Cancer Research International Active Surveillance.

Tableau 3.
Recommandations de surveillance active selon les guidelines et les groupes à risque.

	AFU	EAU	NICE	NCCN	AUA
Faible risque	+ (surtout si < 3 biopsies positives)	+	++	Si EV < 10 ans : + Si EV < 20 ans et critères de très bas risque [a] : +	+
Risque intermédiaire	NR	NR	+	Si EV < 10 ans : + Sinon : NR	+
Haut risque	NR	NR	NR	NR	++

NR : non recommandé ; EV : espérance de vie ; AFU : Association française d'urologie ; EAU : European Association of Urology ; NICE : National Institute for health and Clinical Excellence ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network ; AUA : American Urological Association.
[a] T1c, Gleason 6, < 3 biopsies positives, < 50 % d'envahissement par carotte, densité du PSA < 0,15.

Peu de données sont actuellement disponibles concernant la population de patients ayant subi un traitement différé, mais il semble que le résultat oncologique ne soit pas différent des patients à même profil de risque, ayant subi un traitement radical initial dès le diagnostic. L'étude des pièces de prostatectomies totales des patients ayant subi une prostatectomie totale « différée » rapporte un taux de cancers défavorables à développement extraprostatique dans environ 20 % des cas [16]. Le taux de récidive biologique après traitement différé publié par l'équipe de Toronto peut apparaître élevé, de l'ordre de 50 %. Cependant, cette étude incluait des patients à risque intermédiaire (30 %), et ce résultat doit être tempéré par le fait que seulement 28 % des patients recevaient ce traitement différé. Ainsi, globalement, 86 % des patients étaient soit non traités, soit en rémission biologique après traitement différé. À ce jour, aucune étude prospective comparant traitement immédiat versus différé n'est publiée.

Biopsies de contrôle

L'évolution histologique du CaP sur les biopsies de contrôle est un critère reconnu de traitement différé. Cette évolution peut se traduire soit par une augmentation du volume du CaP sur les biopsies (augmentation du nombre de carottes positives ou du pourcentage d'envahissement par carotte), soit par un score de Gleason plus élevé (apparition de grade 4 ou 5). Ce taux d'évolution histologique du CaP dépend du délai entre diagnostic et biopsies de contrôle, et de la stringence des critères utilisés. La présence du score de Gleason plus élevé varie entre 9 % dans l'étude PRIAS et 28 % dans l'étude anglaise du Royal Marsden Hospital. L'augmentation en volume du CaP sur ces biopsies de contrôle est rapportée dans 9 % des cas dans l'étude anglaise, 22 % des cas dans l'étude du MSKCC.

Globalement, environ 20 à 30 % des patients progresseront d'un point de vue pathologique, essentiellement en raison de l'apparition de grade 4 ou 5. Il est intéressant de noter qu'au moins un quart des biopsies de contrôle sont négatives sans cellule tumorale retrouvée. Il est également difficile de faire la part entre une erreur d'échantillonnage initial sur les biopsies diagnostiques et une réelle progression du cancer en cas de reclassification (score de Gleason plus élevé) sur les biopsies de contrôle. Les cas de reclassification rapportés dans les séries de surveillance active sont probablement un mélange de ces deux situations.

■ Surveillance active dans les guidelines

Cancer de la prostate à faible risque [17–21]

Tous les *guidelines* (français, européens, anglais, américains) recommandent la surveillance active comme option, voire standard thérapeutique dans les cancers de la prostate à faible risque (Tableau 3). Les recommandations anglaises du National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) mettent en avant la surveillance active comme traitement standard dans les CaP à faible risque. Les traitements radicaux (prostatectomie totale, radiothérapie) deviennent des options de traitement en cas de CaP à faible risque. Les recommandations françaises et européennes (AFU, European Association of Urology [EAU]) soulignent la nécessité de critères de sélection plus restrictifs que ceux de D'Amico, notamment la présence de seulement deux biopsies positives, sans cependant statuer définitivement sur ceux à employer à l'inclusion. Les guidelines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sont probablement les plus restrictifs sur les indications de surveillance active, utilisant les critères du Johns Hopkins Hospital (T1c, Gleason 6, < 3 biopsies positives, < 50 % d'envahissement par carotte, densité du PSA < 0,15). Noter qu'en cas d'espérance de vie inférieure à dix ans, l'abstention-surveillance est l'attitude de référence en France.

Cancer de la prostate à risque intermédiaire

Les recommandations françaises et européennes sont très proches, limitant les indications de surveillance active aux CaP

à faible risque. Dans ce groupe à risque, les recommandations américaines sont encore les plus larges. La surveillance active est une option thérapeutique dans les recommandations américaines et également anglaises (American Urological Association [AUA], NCCN, NICE), alors qu'elle n'est pas recommandée par les associations françaises et européennes (AFU, EAU).

Cancer de la prostate à haut risque

L'Association américaine d'urologie considère la surveillance active comme option thérapeutique pour les CaP de haut risque, alors que tous les autres guidelines la déconseillent.

■ Limites et perspectives

La surveillance active est une option thérapeutique du cancer de la prostate à faible risque qui est, depuis quelques années, intégrée dans les recommandations européennes et françaises.

La surveillance active est largement proposée par les urologues, comme en témoigne la baisse constante depuis 2007 du nombre de prostatectomies totales effectuées par an en France, et ce malgré la hausse constante du nombre de cancers de la prostate diagnostiqués par an.

La sélection actuelle des patients et les critères exacts d'inclusion restent sujets à débat, avec des critères différents selon les centres, en raison de l'absence de consensus comme souligné dans le Tableau 1. Aucun registre national n'a encore été créé en France. L'amélioration de la sélection des cancers de prostate à faible risque est un des enjeux importants en raison du taux non négligeable (20–30 %) de sous-estimation de la maladie au diagnostic. Ces limites dans la sélection « idéale » des patients contraignent actuellement les praticiens à choisir des critères stringents d'inclusion afin d'optimiser la sécurité oncologique de l'attitude de surveillance active. Cependant, plus les critères sont stringents, moins le nombre de patients éligibles à un protocole de surveillance active est élevé. Les recommandations françaises et européennes considèrent uniquement comme candidats à la surveillance active les CaP à faible risque, alors que les recommandations anglaises et américaines la proposent également dans les CaP à risque intermédiaire. L'étude de l'université de Californie, San Francisco (UCSF) a souligné que les résultats oncologiques des patients à risque intermédiaire et en surveillance active ne semblent pas différents des faibles risques. Cependant, cet élargissement des critères d'inclusion ne pourra probablement se faire que par l'intégration de nouveaux marqueurs, d'imagerie ou biologiques.

L'amélioration de la sélection réside certainement dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle. Les techniques d'IRM fonctionnelle apparaissent pertinentes pour préciser le volume tumoral, évaluer le grade de différenciation de foci tumoraux grâce au coefficient de diffusion apparent (ADC), et cibler les foci potentiellement non échantillonnés lors des biopsies aléatoires. Aucune étude n'a encore corrélé les données IRM et le risque de traitement différé [22]. En revanche, le coefficient de diffusion ADC est fortement corrélé au grade de différenciation du cancer (restriction de la diffusion en cas de grade de Gleason élevé) et permettrait, par fusion mentale ou assistée par logiciel, de cibler les biopsies de confirmation. Plusieurs séries ont souligné l'association entre IRM fonctionnelle et risque de biopsies défavorables lors du suivi de surveillance active [23–26]. L'IRM prostatique est mise en avant dans les recommandations françaises de l'AFU dans les CaP à faible risque pour lesquels un traitement autre que radical est envisagé (surveillance active, curiethérapie).

De nouveaux biomarqueurs pourraient également apporter des éléments pertinents, notamment le score urinaire PCA3 qui est significativement associé au volume tumoral [27]. Cependant, son intérêt dans une cohorte de patients en surveillance active n'a pas encore été démontré [28].

Enfin, en raison de la lente durée d'évolution de ces cancers, une confirmation à long terme des résultats oncologiques de l'attitude de surveillance active est nécessaire. Une étude seulement rapporte des résultats à moyen terme (sept ans). À notre connaissance, une étude prospective randomisant traitement immédiat (prostatectomie totale ou radiothérapie) versus surveillance active plus ou moins traitement différé est en cours (British Prostate Testing for Cancer and Treatment) et devrait apporter un niveau de preuve fort. L'« Evidence-Based Medecine » justifie actuellement la sécurité oncologique de la surveillance active pour les CaP à faible risque sans étude publiée ayant un niveau de preuve 1.

> **“ *Points essentiels***
>
> - Le suivi à moyen terme des larges études européennes et nord-américaines confirme les bons résultats oncologiques avec une survie spécifique supérieure à 97 % sous réserve d'un taux de traitement radical différé d'environ 30 %.
> - La surveillance active est une option thérapeutique du cancer de la prostate à faible risque parfaitement intégrée dans la pratique clinique courante et soutenue par les recommandations européennes et françaises.
> - La surveillance active reste un traitement du cancer de la prostate à faible risque, car elle intègre la possibilité de traitement radical en cas de progression de la maladie.
> - La mise en route et le suivi reposent sur trois axes : sélection des patients, protocole strict de surveillance, critères d'échec et de traitement différé.
> - Les techniques d'IRM fonctionnelle prendront vraisemblablement toute leur place à l'avenir, à la fois dans la sélection des patients et dans leur suivi en surveillance active.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;**364**:1708–17.

[2] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;**367**:203–13.

[3] Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;**28**:126–31.

[4] Hardie C, Parker C, Norman A. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;**95**:956–60.

[5] Ploussard G, Azancot V, Nicolaiew N, Xylinas E, Salomon L, Allory Y, et al. The effect of prostate-specific antigen screening during the last decade: development of clinicopathological variables independently of the biopsy core number. *BJU Int* 2010;**106**:1293–7.

[6] Cornu JN, Terrasa JB, Cussenot O, Haab F, Lukacs B. Evolution of the landscape of surgical management of prostate cancer in france: the case of radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;**62**:735–6.

[7] Budäus L, Spethmann J, Isbarn H, Schmitges J, Beesch L, Haese A, et al. Inverse stage migration in patients undergoing radical prostatectomy: results of 8916 European patients treated within the last decade. *BJU Int* 2011;**108**:1256–61.

[8] Carter HB, Warlick C, Metter EJ. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007;**178**:2359.

[9] Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;**29**:2185–90.

[10] Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;**112**:2664–70.

[11] Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004;**171**:1520–4.

[12] van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007;**52**:1560–3.

[13] Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M, Jorda M, Rosenberg DL, Soloway MS. Pathologic prostate cancer characteristics in patients eligible for active surveillance: a head-to-head comparison of contemporary protocols. *Eur Urol* 2012;**62**:462–8.

[14] Ploussard G, Xylinas E, Salomon L, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, et al. The role of biopsy core number in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2009;**56**:891–8.

[15] Abouassaly R, Lane BR, Jones JS. Staging saturation biopsy in patients with prostate cancer on active surveillance protocol. *Urology* 2008;**71**:573–7.

[16] Bul M, Zhu X, Rannikko A. Radical prostatectomy for low-risk prostate cancer following initial active surveillance: results from a prospective observational study. *Eur Urol* 2012;**62**:195–200.

[17] Salomon L, Azria D, Bastide C, and the Oncology Committee of the French Association of Urology (CCAFU). Recommandations en Onco-Urologie 2010: cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;**20**:S217–51.

[18] Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, and the European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;**59**:61–71.

[19] Guidelines for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 Update. American Urological Association Education and Research; 2007.

[20] Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR. Prostate cancer. Version 3. 2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;**10**:1081–7.

[21] Graham J, Baker M, Macbeth F, Titshall V, Guideline Development Group. Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2008;**336**:610–2.

[22] Vasarainen H, Lahdensuo K, Savolainen R, Ruutu M, Taari K, Rannikko A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer patients on active surveillance one year after diagnosis and before repeat biopsy. *Scand J Urol* 2013. Jan 17 [Epub ahead of print].

[23] Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012;**188**:1732–8.

[24] van As NJ, de Souza NM, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, Dearnaley DP, et al. A study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in men with untreated localised prostate cancer on active surveillance. *Eur Urol* 2009;**56**:981–7.

[25] Margel D, Yap SA, Lawrentschuk N, Klotz L, Hersey K, Finelli A, et al. Impact of multiparametric endorectal coil prostate MRI on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. *J Urol* 2012;**187**:1247–52.

[26] Mullins JK, Bonekamp D, Landis P, Begum H, Partin AW, Epstein JI, et al. Multiparametric MRI findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. *BJU Int* 2013; **111**:1037.

[27] Ploussard G, Durand X, Xylinas E, Moutereau S, Radulescu C, Forgue A, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;**59**:422–9.

[28] Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, Landis P, Elliot DJ, Epstein JI, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010;**183**: 534–8.

G. Ploussard (g.ploussard@gmail.com).
P. Meria.
P. Mongiat-Artus.
F. Desgrandchamps.
Service d'urologie, CHU Saint-Louis, AP–HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Ploussard G, Meria P, Mongiat-Artus P, Desgrandchamps F. Surveillance active du cancer de la prostate. EMC - Urologie 2014;7(2):1-6 [Article 18-560-A-29].



Hormonoradiothérapie du cancer de la prostate : rationnel et indications

O. Chapet, C. Enachescu, D. Azria, F. Lorchel

Afin d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie dans le traitement des cancers de la prostate, l'association d'une hormonothérapie a été proposée. L'objectif était de potentialiser l'effet de la radiothérapie et de proposer un traitement actif sur la maladie métastatique en parallèle au traitement local. Au total, quatre essais randomisés (RTOG 86-10, RTOG 94-08 et D'Amico et TTROG 9601) ont évalué l'apport d'une hormonothérapie courte de 4 à 6 mois (blocage androgénique complet) et montrent un bénéfice à cette association. Quatre études randomisées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 94-13 et Granfors et al.) ont évalué l'apport d'une hormonothérapie longue (2 à 3 ans). Trois montrent une supériorité de l'association radiothérapie–hormonothérapie longue, par rapport à une radiothérapie seule, avec un bénéfice en survie globale dans deux études (EORTC 22863 et RTOG 85-31). Deux essais (EORTC 22961 et RTOG 92-02) ont comparé une hormonothérapie courte avec une hormonothérapie longue en association avec la radiothérapie. Une différence en survie globale, en faveur de l'hormonothérapie longue, a été observée dans l'essai EORTC et pour le sous-groupe des scores de Gleason, supérieurs à 7 dans l'essai RTOG. Trois essais randomisés ont comparé une hormonothérapie seule à une association radiothérapie–hormonothérapie, pour des formes localement « très » avancées de cancer de la prostate et montrent un bénéfice à la réalisation de la radiothérapie.

Mots-clés : Radiothérapie ; Hormonothérapie ; Prostate ; Cancer ; Étude randomisée

Plan

Introduction

La radiothérapie externe est un traitement validé du cancer de la prostate au même titre que la chirurgie. Elle est proposée dans les formes d'évolution locale, voire locorégionale. Utilisée seule, elle donne d'excellents résultats dans les formes locales de cancer de la prostate (T1c-T2a ; Gleason inférieur à 7 ; *prostate specific antigen* [PSA] inférieur ou égal à 10 ng/ml). Cependant, ces résultats se dégradent progressivement lorsque des critères d'agressivité apparaissent (Gleason supérieur ou égal à 7, effraction capsulaire, atteinte des vésicules séminales, etc.). Afin d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie, l'association d'une hormonothérapie par

Volume 7 > n°1 > janvier 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)44680-0

blocage androgénique a été proposée. L'objectif de cette combinaison était de potentialiser l'effet de la radiothérapie dans les volumes irradiés (effet direct de radiosensibilisation et inhibition de la repopulation tumorale pendant la radiothérapie) et de proposer un traitement actif sur la maladie métastatique infraclinique potentiellement présente au moment du diagnostic [1]. De nombreuses études randomisées ont été conduites pour définir la place de l'association radiothérapie–hormonothérapie dans la prise en charge des cancers de la prostate. Les résultats de ces études sont détaillés dans cet article.

■ Radiothérapie seule versus radiothérapie et hormonothérapie courte (Tableau 1)

Essai RTOG 86-10 [2]

Entre 1987 et 1991, 456 patients porteurs de cancers localement avancés (T2 de 25 cc au moins, T3, T4, et/ou N1) ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie externe seule ou associée à un blocage androgénique complet de six mois par flutamide et acétate de goséréline. La radiothérapie était réalisée à la dose de 65–70 Gy à raison de 1,8 à 2 Gy par séance et le blocage androgénique était débuté deux mois avant l'irradiation et poursuivi pendant six mois. Par rapport à une radiothérapie seule, l'association radiothérapie–hormonothérapie permettait une réduction à dix ans de la mortalité spécifique (23 versus 36 % ; $p = 0{,}01$) et des taux d'évolution métastatique (35 versus 47 % ; $p = 0{,}006$) et de rechute biologique (65 versus 80 % ; $p < 0{,}0001$) [3]. Si la survie globale semblait un peu plus élevée dans le bras radiothérapie–hormonothérapie (43 versus 34 %), cette différence restait non significative sur l'ensemble de la population étudiée. Une analyse en sous-groupe montrait par contre une différence significative ($p = 0{,}0015$) en survie globale pour les scores de Gleason faibles (2–6). L'administration de cette hormonothérapie n'affectait pas l'efficacité d'une hormonothérapie de rattrapage en cas de récidive de la maladie [4].

Essai RTOG 94-08 [5]

Entre 1994 et 2001, 1979 patients ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie seule ou combinée avec un blocage androgénique complet (flutamide–acétate de goséréline ou leuproréline). La radiothérapie était réalisée, au niveau pelvien, jusqu'à la dose de 46,8 Gy (1,8 Gy par séance) puis au niveau de la prostate jusqu'à 66,6 Gy. Si un curage ganglionnaire premier était réalisé et négatif, ou si le risque d'atteinte ganglionnaire était considéré comme faible (PSA inférieur ou égal à 10 ng/ml et score de Gleason inférieur ou égal à 5), une irradiation prostatique sans irradiation pelvienne était réalisée à la dose de 68,4 Gy. L'hormonothérapie était débutée deux mois avant la radiothérapie pour une durée totale de quatre mois. Tous les patients étaient porteurs d'un cancer de la prostate allant de risque faible à intermédiaire avec un PSA inférieur ou égal à 20 ng/ml et une lésion T1 ou T2. Le score de Gleason était inférieur à 7 pour 61 % des patients. Avec un suivi médian de l'ordre de 9,1 ans, la survie globale, estimée à dix ans, était augmentée de 57 à 62 % ($p = 0{,}03$) par l'ajout de l'hormonothérapie. Les survies spécifiques, sans évolution métastatique et sans progression biologique étaient de même significativement améliorées par l'association de l'hormonothérapie. Des biopsies ont été réalisées, deux ans après traitement, chez 439 patients dans le bras radiothérapie–hormonothérapie et 404 dans le bras radiothérapie seule. Les taux de biopsies positives étaient respectivement de 20 et 39 % ($p < 0{,}001$). Une analyse en sous-groupe montrait que les patients à risque intermédiaire (Gleason égal à 7 ou Gleason inférieur à 7 et PSA entre 10 et 20 ng/ml ou T2b) tiraient le plus grand bénéfice de l'association hormonothérapie–radiothérapie avec une augmentation de la survie globale à dix ans de 54 à 61 % ($p = 0{,}03$) alors que ce bénéfice n'est pas retrouvé chez les patients à bas risque (T inférieur à T2b et Gleason inférieur à 7 et PSA inférieur ou égal à 10 ng/ml).

Essai de D'Amico et al. [6, 7]

Entre 1995 et 2001, 206 patients atteints d'un cancer prostatique allant de risque intermédiaire à élevé (T1b-T2b, avec un score de Gleason supérieur ou égal à 7 et un taux de PSA entre 10 ng/ml et 40 ng/ml) ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie seule ou associée avec un blocage androgénique complet (acétate de leuproréline ou goséréline–flutamide) pour une durée de six mois. La radiothérapie était réalisée selon une technique conformationnelle, en 3D, à raison de 1,8 Gy par séance jusqu'à la dose de 70 Gy. À cinq ans, la survie globale était augmentée de 78 à 88 % par l'association d'une hormonothérapie ($p = 0{,}04$) à la radiothérapie. De même, la survie sans hormonothérapie de rattrapage était augmentée : 82 % dans le bras radiothérapie plus hormonothérapie contre 57 % dans le bras radiothérapie seule ($p = 0{,}002$). Avec un recul médian de 7,6 ans, la supériorité en survie globale de l'association radiothérapie–hormonothérapie était confirmée : 74 % versus 61 % ($p = 0{,}05$). Une analyse plus spécifique montrait que ce bénéfice n'existait que pour les patients ayant peu ou pas de comorbidité (hazard ratio [HR] : 4,2 [2,1–8,5] ; $p < 0{,}001$) [8]. Pour les patients présentant des comorbidités modérées à importantes selon l'index Adult Comorbidity Evaluation 27 (infarctus du myocarde, etc.), l'association d'un blocage androgénique complet avec la radiothérapie avait un effet délétère avec une majoration de la mortalité, notamment cardiovasculaire. L'association d'une hormonothérapie de six mois à la radiothérapie externe n'améliorait alors plus la survie globale (HR : 0,5 [0,27–1,10] ; $p = 0{,}08$).

Essai TTROG 96-01 [9]

Entre 1996 et 2000, 818 patients porteurs d'un cancer prostatique allant de risque intermédiaire (16 %) à élevé (84 %) ont été inclus dans cet essai qui proposait trois bras de randomisation : radiothérapie seule, radiothérapie–hormonothérapie pendant trois mois et radiothérapie–hormonothérapie pendant six mois. La radiothérapie, identique pour les trois bras, était

Tableau 1.
Études randomisées comparant une radiothérapie seule ou associée à une hormonothérapie courte.

Études	Nombre de patients	Randomisation	Survie globale	Mortalité spécifique par cancer
RTOG 86-10	456 RF ou N+	RT (65-70 Gy) versus RT (idem) + 6 mois BAC	33,8 % (à 10 ans) versus 42,6 % ($p = 0{,}12$)	35,6 % (à 10 ans) versus 23,3 % ($p = 0{,}01$)
RTOG 94-08	1979 RI	RT (66,6-68,4 Gy) versus RT (idem) + 4 mois BAC	57,0 % (à 10 ans) versus 62,0 % ($p = 0{,}03$)	8 % (à 10 ans) versus 4 % ($p = 0{,}001$)
D'Amico	206 RI + RF	RT (70 Gy) versus RT (idem) + 6 mois BAC	61,0 % (à 8 ans) versus 74,0 % ($p = 0{,}04$)	14 décès versus 4 décès ($p = 0{,}01$)
TTROG 96-01	818 RI + RF	RT (66 Gy) versus RT (idem) + 3 mois BAC versus RT (idem) + 6 mois BAC	57,5 % (à 10 ans) versus 63,3 % versus 70,8 % ($p = 0{,}0008$)	22,0 % (à 10 ans) versus 18,9 % versus 11,4% ($p = 0{,}0008$)

RI : risque intermédiaire ; RF : risque fort ; RT : radiothérapie ; BAC : blocage androgénique complet.

réalisée selon une technique conformationnelle, en 3D, à raison de 2 Gy par séances jusqu'à la dose de 66 Gy (sans irradiation pelvienne). L'hormonothérapie (acétate de goséréline et flutamide) était débutée 2 mois ou 5 mois avant le début de la radiothérapie selon la durée totale de traitement. À cinq ans, la survie spécifique n'était pas améliorée par un ajout de trois mois d'hormonothérapie à la radiothérapie (HR : 9,91 [0,56–1,48]). En revanche, un blocage androgénique complet de six mois permettait d'améliorer la survie spécifique par rapport à une radiothérapie seule (HR : 0,56 [0,32–0,98]). Les taux de rechutes locales, de survie sans récidive biologique et de survie sans récidive de la maladie étaient de même améliorés par l'addition d'un blocage androgénique complet, qu'il soit de 3 ou 6 mois. En revanche, le taux de récidives à distance ne semblait amélioré que par une hormonothérapie durant au moins six mois (HR = 0,67 [0,45–0,99]). Une actualisation des résultats à dix ans confirme le bénéfice de l'hormonothérapie de six mois [10]. Dans cette étude, il n'a pas été retrouvé d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire en lien avec l'hormonothérapie [11].

En somme

Au total, quatre essais randomisés montrent un bénéfice à associer une hormonothérapie courte à la radiothérapie externe dans les cancers de la prostate (niveau de preuve 2). Les quatre essais proposaient un blocage androgénique complet pour une durée de 3 à 6 mois.

Bénéfice en survie globale et spécifique

Un bénéfice en survie globale est retrouvé sur l'ensemble de la population étudiée dans deux essais : RTOG 94-08 et D'Amico (niveau de preuve 2). Ces deux essais incluaient principalement des cancers de risque intermédiaire. Dans l'essai RTOG 94-08, une analyse en sous-groupe confirme l'effet prédominant de l'hormonothérapie sur la survie globale dans les cancers à risque intermédiaire. Dans l'essai RTOG 86-10, incluant principalement des cancers à risque élevé, un bénéfice en survie globale n'est observé que pour le sous-groupe le plus favorable, avec un score de Gleason inférieur ou égal à 6. L'hormonothérapie apporte un bénéfice en survie spécifique dans les quatre essais (niveau de preuve 1).

Contrôle local

Dans l'essai RTOG 94-08, la réalisation de biopsies après traitement montre que l'association d'une hormonothérapie de six mois permet une amélioration du contrôle local de la maladie (niveau 2). Ce résultat souligne peut-être que, pour les risques intermédiaires, le bénéfice observé en survie globale est davantage lié à une amélioration du contrôle local qu'à un contrôle de la maladie à distance.

Hypothèses

Dans les cancers à risque intermédiaire, l'hormonothérapie pourrait, par son action radiosensibilisante, compenser une dose d'irradiation insuffisante (66–70 Gy). En effet, plusieurs essais randomisés [12–18] ont souligné qu'une augmentation de la dose d'irradiation à 78–80 Gy s'associait à une amélioration de la survie sans récidive biologique, principalement pour les cancers à risque intermédiaire. Ces essais n'ont cependant pas permis de mettre en évidence un bénéfice en survie globale. L'effet radiosensibilisant de l'hormonothérapie reste, à ce jour, encore controversé dans la littérature.

Perspectives et essais en cours

La question de l'intérêt de combiner six mois d'hormonothérapie à une augmentation de la dose d'irradiation est donc d'actualité. Trois essais sont en cours pour répondre à cette question.

L'essai GETUG 14 randomise les patients entre 80 Gy seul ou associé à six mois d'analogue de la *luteinizing hormone-releasing hormone* (LH-RH) et pose donc la question de maintenir l'hormonothérapie lorsqu'une dose élevée de radiothérapie est délivrée.

L'essai RTOG 0815, comme l'essai GETUG 14, propose de comparer une augmentation de la dose d'irradiation seule ou associée à une hormonothérapie courte de six mois. Cette augmentation de la dose d'irradiation peut être réalisée en radiothérapie exclusive (79,2 Gy avec 1,8 Gy par fraction) ou dans le cadre d'une association radiothérapie externe et curiethérapie en *boost* à l'iode 125 (110 Gy), au palladium 103 (100 Gy) ou à l'iridium 192 (2 × 10,5 Gy). Cette étude est actuellement en cours d'inclusion.

L'essai EORTCC 22991 randomise les patients selon trois paliers de doses (70 Gy, 74 Gy et 78 Gy) associés à une hormonothérapie. Cet essai répondra à la question de la nécessité d'une augmentation de la dose d'irradiation dès lors qu'une hormonothérapie est prescrite.

Durée de l'hormonothérapie

L'essai TTROG 9601 montre qu'une hormonothérapie d'une durée inférieure à six mois est insuffisante. Les essais incluant des risques intermédiaires ont souligné l'impact d'une hormonothérapie de six mois dans ce sous-groupe de patients. Dans les essais RTOG 86-10 et TTROG 9601, incluant plutôt des patients avec des cancers à risque élevé, selon la classification de d'Amico, l'administration d'un blocage androgénique complet pendant six mois diminue les taux d'évolution à distance. Cependant, l'absence d'amélioration de la survie globale est peut-être liée à une durée d'hormonothérapie trop courte.

■ Radiothérapie seule versus radiothérapie et hormonothérapie longue (Tableau 2)

Étude EORTC 22863 [19]

Entre mai 1987 et octobre 1995, 415 patients porteurs d'un cancer de la prostate localement évolué (T3-4 quel que soit le grade) et/ou indifférencié (T1 ou T2 avec grade histologique WHO 3) ont été randomisés entre une radiothérapie seule ou associée à une hormonothérapie. La radiothérapie, identique dans les deux bras, était réalisée selon une technique en 2D, à raison de 2 Gy par séance jusqu'à la dose de 50 Gy au niveau pelvien, et 70 Gy sur la prostate uniquement. L'hormonothérapie, débutée le premier jour de la radiothérapie, associait pendant un mois de l'acétate de cyprotérone avec l'analogue de la LH-RH (acétate de goséréline), qui était ensuite poursuivie seule pendant une durée de trois ans. Avec un suivi médian à 9,1 mois, les résultats récemment publiés sont très nettement en faveur de l'association hormonothérapie–radiothérapie, avec une survie sans récidive clinique à dix ans de 47,7 versus 22,7 % ($p < 0{,}0001$) et une survie globale à dix ans de 58,1 versus 39,8 % ($p = 0{,}0004$).

Étude RTOG 85-31 [20, 21]

Entre février 1987 et avril 1992, 977 patients porteurs d'un cancer de la prostate localement évolué (cT3 ou une lésion pT3a/b sur pièce de prostatectomie) et/ou associé à une atteinte ganglionnaire (cN+ en imagerie ou cytologique) ont été randomisés entre une radiothérapie exclusive ou une radiothérapie suivie d'une hormonothérapie par acétate de goséréline débutée au cours de la dernière semaine d'irradiation et poursuivie indéfiniment ou jusqu'à progression. Tous les patients recevaient une radiothérapie non conformationnelle 2D, à raison de 2 Gy par séance, jusqu'à la dose de 44–46 Gy sur le pelvis et 65–70 Gy sur la prostate (patients non opérés) ou 60–65 Gy sur la loge de prostatectomie (patients opérés). À dix ans, un bénéfice en survie globale (49 versus 39 % ; $p = 0{,}002$), en survie sans récidive locale (38 versus 23 % ; $p < 0{,}0001$), en incidence d'évolution métastatique (24 versus 39 % ; $p < 0{,}001$) et en mortalité spécifique par

cancer (16 % versus 22 % ; $p = 0,0052$) était retrouvé dans le bras avec hormonothérapie adjuvante. L'amélioration en survie globale apparaissait préférentiellement chez les patients avec un cancer de score de Gleason 7-10. L'association d'une hormonothérapie n'était pas à l'origine d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire dans cette étude [22].

Étude Granfors et al. [23, 24]

Cette étude randomisée suédoise était initialement conçue pour inclure 400 patients qui devaient être randomisés entre une radiothérapie seule ou associée à une orchidectomie. Pour être inclus, les patients devaient être porteurs d'un cancer de la prostate localement évolué et/ou indifférencié et/ou associé à une atteinte ganglionnaire. La radiothérapie délivrait 50 Gy sur le pelvis avec un complément de dose sur la prostate jusqu'à une dose totale de 64,9 Gy. Tous les patients avaient un curage pelvien premier et le même protocole d'irradiation. La randomisation était réalisée entre une orchidectomie d'emblée avant l'irradiation ou en cas d'évolution de la maladie. Au total, 91 patients ont été inclus. L'étude a été interrompue en raison de la trop grande différence de résultats observée entre les deux groupes, lors d'une analyse intermédiaire, rendant la poursuite de l'étude non éthique. Avec un suivi de 14 à 19 ans, 87 et 76 % des patients traités, respectivement par radiothérapie seule ou avec hormonothérapie, sont décédés ($p = 0,03$) dont 57 et 36 %, respectivement, d'une évolution du cancer ($p = 0,02$). Ce bénéfice de l'orchidectomie d'emblée était retrouvé principalement pour les patients ayant une atteinte ganglionnaire.

En somme

Au total, les deux études randomisées de l'EORTC et du RTOG sont en faveur de l'association radiothérapie–hormonothérapie longue avec un bénéfice retrouvé en survie globale (niveau de preuve 1). Dans ces deux études, les patients inclus étaient porteurs de cancers de la prostate à risque élevé selon la classification de D'Amico. L'étude suédoise, interrompue prématurément vient conforter la supériorité de l'association radiothérapie–hormonothérapie longue sur une radiothérapie seule. Considérant les résultats obtenus avec une hormonothérapie courte et ceux obtenus avec une hormonothérapie longue, il paraissait indispensable de comparer ces deux approches dans le cadre d'études randomisées.

■ Hormonothérapie longue versus hormonothérapie courte en association avec la radiothérapie (Tableau 3)

Essai RTOG 92-02 [25, 26]

Entre 1992 et 1995, 1514 patients porteurs de cancer à haut risque (majoritairement T2c-T3 et quelques T4, avec un PSA médian de 20 ng/ml et un score de Gleason supérieur ou égal à 7 dans 60 % des cas) ont été randomisés entre une association radiothérapie–hormonothérapie courte (4 mois) et longue (28 mois). La radiothérapie était réalisée jusqu'à une dose de 44 à 50 Gy sur le pelvis et de 65 à 70 Gy sur la prostate. L'hormonothérapie, par blocage androgénique complet (acétate de goséréline–flutamide) était débutée deux mois avant la radiothérapie et poursuivie deux mois pendant la radiothérapie. Après les quatre mois de blocage androgénique complet, les patients étaient randomisés pour interrompre l'hormonothérapie (bras hormonothérapie courte) ou pour poursuivre l'administration d'acétate de goséréline seule pendant 24 mois supplémentaires (bras hormonothérapie longue). Dans le bras hormonothérapie longue, un bénéfice à cinq ans en survie spécifique, sans récidive, sans rechute biochimique, sans progression locale et sans évolution métastatique était retrouvé. En revanche, il n'y avait pas de différence en survie globale entre les deux durées d'hormonothérapie ($p = 0,73$). Une analyse en sous-groupe a permis cependant de retrouver une différence en survie globale en faveur de l'hormonothérapie longue, dans la population de

Tableau 2.
Études randomisées comparant une radiothérapie seule ou associée à une hormonothérapie longue.

Études	Nombre de patients	Randomisation	Survie globale	Mortalité spécifique par cancer
EORTC 22863	415 localement évolués/indifférenciés	RT (70 Gy) versus RT (idem) + 3 ans analogue de la LH-RH	39,8 % (à 10 ans) versus 58,1 % ($p = 0,0004$)	30,4 % (à 10 ans) versus 10,3 % ($p < 0,001$)
RTOG 85-31	977 localement évolués/N+	RT (60-70 Gy) versus RT (idem) + analogue de la LH-RH [a]	39,0 % (à 10 ans) versus 49,0 % ($p = 0,002$)	22 % (à 10 ans) versus 16 % ($p = 0,0052$)
Granfors et al.	91 localement évolués/indifférenciés/N+	RT (64,9 Gy) versus RT (idem) + orchidectomie	61 % de décès (à 9,6 ans) versus 38 % de décès ($p = 0,02$)	44 % (à 9,6 ans) versus 27 % ($p = 0,056$)

RT : radiothérapie ; LH-RH : *luteinizing hormone-releasing hormone*.
[a] Jusqu'à progression.

Tableau 3.
Études randomisées comparant une hormonothérapie courte à une hormonothérapie longue en association à la radiothérapie seule.

Études	Nombre de patients	Randomisation	Survie globale	Survie spécifique
RTOG 92-02	1554 localement évolués/N+	RT (65-70 Gy) + 4 mois BAC versus RT (idem) + 4 mois BAC et 24 mois analogue de la LH-RH [a]	51,6 % (à 10 ans) versus 53,9 % ($p = 0,359$)	83,9 % (à 10 ans) versus 88,7 % ($p = 0,0042$)
EORTC 22961	1113 localement évolués/indifférenciés	RT (70 Gy) + 6 mois BAC versus RT (idem) + 6 mois BAC et 30 mois analogue de la LH-RH [a]	80,6 % (à 5 ans) versus 85,3 % ($p = 0,019$)	Non calculée

RT : radiothérapie ; BAC : blocage androgénique complet ; LH-RH : *luteinizing hormone-releasing hormone*.
[a] Jusqu'à progression.

patients porteurs d'un cancer de score de Gleason 8-10. Lors de l'actualisation des résultats à dix ans, la différence en survie globale restait non significative entre les deux bras, sauf pour le groupe de patients présentant un cancer de score de Gleason 8-10 (45,1 % versus 31,9 % ; $p = 0{,}0061$). Il n'était pas retrouvé d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire liée à l'hormonothérapie dans cette étude [27].

Essai EORTC 22961 [28]

Cet essai a été conçu pour évaluer si une hormonothérapie courte de six mois, adjuvante à la radiothérapie permettait d'obtenir une survie globale équivalente à trois ans d'hormonothérapie tout en assurant une meilleure qualité de vie aux patients. Il s'agissait donc d'un essai de non-infériorité sur la survie globale. Entre 1997 et 2002, 970 patients porteurs de cancers à haut risque (T1 C à T2b N1-2 ou d'une lésion T2c à T4 quel que soit le statut ganglionnaire) ont été randomisés entre une association radiothérapie–hormonothérapie courte (6 mois) et longue (3 ans). La radiothérapie était réalisée jusqu'à 50 Gy sur le pelvis et 70 Gy sur la prostate couplée à une hormonothérapie de six mois, débutée le premier jour de la radiothérapie et associant triptoréline et flutamide. En l'absence de progression après six mois d'hormonothérapie, les patients étaient randomisés entre une surveillance ou la poursuite de l'analogue de la LH-RH seul pendant 2,5 ans (durée totale : 3 ans). Avec un suivi médian de 6,4 ans, les mortalités globales à cinq ans sont, respectivement, de 15,2 et 19,0 % avec trois ans et six mois d'hormonothérapie. Cette différence est statistiquement en faveur d'une infériorité de l'hormonothérapie courte. De même, le taux cumulé à 5 ans de mortalité liée au cancer est de 4,7 et 3,2 % respectivement pour une hormonothérapie courte et longue ($p = 0{,}002$). Cette différence est retrouvée quel que soit le score de Gleason et dans le sous-groupe des patients porteurs d'une lésion T2C-T3 N0.

En somme

Ces deux essais avaient pour objectif principal de comparer une hormonothérapie courte avec une hormonothérapie longue en association avec la radiothérapie. Le RTOG 92-02 était un essai de supériorité, élaboré pour mettre en évidence une différence de 10 % en survie globale au bénéfice de l'hormonothérapie longue, alors que l'EORTC 22961 était un essai de non-infériorité. Une différence en survie globale, en faveur de l'hormonothérapie longue, n'a été observée que dans l'essai EORTC. Dans l'essai RTOG, la durée de l'hormonothérapie n'a d'impact sur la survie globale que pour le sous-groupe des scores de Gleason supérieur à 7. Dans l'essai EORTC, le bénéfice est retrouvé quel que soit le score de Gleason, justifiant une hormonothérapie dès lors qu'une atteinte ganglionnaire existe ou qu'une forme locale évoluée existe (T2c et plus). Dans ces deux essais, des patients N1-2 ont été inclus. Seuls les auteurs de l'essai EORTC 22961 ont proposé une analyse dans le sous-groupe des N0. Le bénéfice en survie globale persiste, confirmant que l'impact de l'hormonothérapie longue n'est pas le seul reflet de l'inclusion de patients N+. Il est enfin important de signaler que, dans ces deux essais, les patients porteurs de cancers de petite taille (inférieure à T2c) mais avec un score de Gleason élevé et/ou un taux de PSA élevé n'étaient pas inclus. La prescription, pour ces patients, d'une hormonothérapie longue de 3 ans ne se fait que par extrapolation des résultats de ces deux essais à l'ensemble de la population à haut risque, selon la classification de D'Amico. Considérant l'importance de la durée de l'hormonothérapie pour des cancers à haut risque métastatique, une question légitime pourrait être de savoir si la radiothérapie est réellement utile ou si les patients ne tirent un bénéfice que du traitement hormonal.

■ Hormonothérapie longue seule versus en association avec la radiothérapie externe

(Tableau 4)

Étude SPCG-7/SFUO-3 [29]

C'est une étude de phase III, randomisée, conduite par 47 centres de Norvège, Danemark et Suède. Au total, 875 patients porteurs de cancer de la prostate localement évolué (80 % de T3), N0 et avec un PSA inférieur à 70 ng/ml ont été randomisés pour recevoir : un blocage androgénique complet pendant trois mois (acétate de leuproréline–flutamide) suivi d'acétate de leuproréline seul jusqu'à progression ; ou le même traitement hormonal, mais associé à une radiothérapie débutée à la fin du blocage androgénique complet. La radiothérapie conformationnelle, en 3D, délivrait 50 Gy sur la prostate et les vésicules séminales et 20 Gy supplémentaires sur la prostate seule. Il n'y avait pas d'irradiation pelvienne, mais un curage ganglionnaire systématique était réalisé pour tous PSA supérieurs à 11 ng/ml. L'incidence cumulée à 10 ans des décès liés au cancer était réduite de 22,9 à 11,9 % lorsqu'une irradiation était combinée à l'hormonothérapie ($p < 0{,}001$). De même, l'incidence cumulée à 10 ans de la mortalité globale était réduite de 39,4 à 29,6 % ($p = 0{,}004$). Enfin, le taux de récidive biologique était réduit de 74,7 à 25,9 % ($p < 0{,}001$).

Étude de Mottet et al. [30]

Dans cette étude française, 263 patients présentant un cancer de la prostate localement évolué (T3-T4) mais non métastatique ont été randomisés pour recevoir un analogue de la LH-RH (acétate de leuproréline) pendant trois ans soit seul, soit combiné avec une irradiation pelvienne et prostatique, débutée au cours des trois premiers mois d'hormonothérapie. Au total, 93 % des patients avaient une lésion classée T3. Avec un suivi médian de 67 mois, la survie sans progression (60,9 versus 8,5 % ; $p < 0{,}001$)

Tableau 4.
Études randomisées comparant une hormonothérapie seule ou couplée à une radiothérapie.

Études	Nombre de patients	Randomisation	Survie globale	Mortalité spécifique par cancer
SPCG-7/SFUO-3	875 ocalement évolués	3 mois BAC puis aLH-RH [a] versus RT (70 Gy) + 3 mois BAC puis analogue de la LH-RH [a]	Incidence cumulée : 39,4 % (à 10 ans) versus 29,6 % ($p = 0{,}004$)	22,9 % versus 11,9 % ($p < 0{,}001$)
Mottet	263 localement évolués	aLH-RH pendant 3 ans versus RT (70 Gy) + analogue de la LH-RH pendant 3 ans	71,4 % (à 67 mois) versus 71,5 % (p = NS)	Incidence cumulée : 86,2 % (à 67 mois) versus 93,2 % ($p = 0{,}058$)
NCIC/MRC	1205 localement évolués	Orchidectomie ou aLH-RH [a] versus RT + orchidectomie ou analogue de la LH-RH [a]	66 % (à 7 ans) versus 74 % ($p = 0{,}033$)	19 % (à 7 ans) versus 9 % ($p = 0{,}001$)

RT : radiothérapie ; BAC : blocage androgénique complet ; LH-RH : *luteinizing hormone-releasing hormone.*
[a] Jusqu'à progression.

et les incidences cumulées de progressions locorégionales (9,7 versus 29,0 % ; $p < 0{,}0002$) et métastatiques (3,0 versus 10,8 % ; $p < 0{,}018$) sont améliorées à 5 ans par l'association d'une radiothérapie externe à une hormonothérapie longue.

Étude NCIC/MRC [31]

Entre 1995 et 2005, 1205 patients porteurs de cancer de la prostate T3-4, T2 avec PSA supérieur à 40 ng/ml ou PSA supérieur à 20 ng/ml et Gleason 8 ont été randomisés pour recevoir une hormonothérapie (orchidectomie ou analogue de la LH-RH) à vie avec (603 patients) ou sans radiothérapie (602 patients). La radiothérapie délivrait 65 à 69 Gy sur la prostate et les vésicules séminales et 45 Gy sur le pelvis. À sept ans, l'addition d'une radiothérapie apporte une amélioration de la survie globale (74 versus 66 % ; $p = 0{,}033$). De même, la mortalité par cancer est réduite de 19 à 9 % par la réalisation de la radiothérapie ($p = 0{,}001$).

En somme

Ces trois essais randomisés avaient pour objectif de comparer une hormonothérapie seule à une association radiothérapie–hormonothérapie selon l'hypothèse que, pour des formes localement « très » avancées de cancer de la prostate, le traitement local par radiothérapie pourrait ne plus apporter de bénéfice aux patients. Au final, ces trois études montrent un bénéfice à la réalisation de la radiothérapie. Dans les études scandinaves et du NCIC/MRC, il s'agit d'un bénéfice en survie globale et spécifique. Dans l'étude française, il s'agit d'un bénéfice en survie sans progression, qu'elle soit locorégionale ou métastatique. La place de la radiothérapie reste donc confirmée dans les formes localement avancées de cancer de la prostate (niveau de preuve 1).

■ Conclusion

L'ensemble des études randomisées confirme l'intérêt de l'association radiothérapie externe et hormonothérapie dans les cancers de la prostate à risque intermédiaire et à haut risque.

Selon la classification de D'Amico, les évidences et recommandations en fonction du risque sont :

- les formes à risque intermédiaire : une hormonothérapie courte de l'ordre de six mois est recommandée et donne potentiellement un gain en survie globale (niveau de preuve 2) ;
- les formes à haut risque : une hormonothérapie plus longue, de 2 à 3 ans, apporte un bénéfice en survie globale par rapport à une radiothérapie seule ou associée à seulement six mois d'hormonothérapie (niveau de preuve 1) ;
- les formes localement avancées mais non métastatiques : la radiothérapie externe apporte, en association à l'hormonothérapie, un gain en survie globale, survie spécifique et/ou survie sans progression métastatique, par rapport à une hormonothérapie seule (niveau de preuve 1).

Technique et dose de radiothérapie : toutes ces études ont été réalisées avec des doses d'irradiation ne dépassant pas 70 Gy. Les nouvelles techniques d'irradiation (radiothérapie avec modulation d'intensité, radiothérapie guidée par l'imagerie) offrent des perspectives d'augmentation de la dose totale d'irradiation à 78–80 Gy.

Questions et études à venir :

- est-il nécessaire d'associer une hormonothérapie de 6 mois dès lors que la dose d'irradiation est augmentée à 78-80 Gy pour les cancers à risque intermédiaire ?
- est-il utile d'augmenter la dose d'irradiation lorsque 3 ans d'hormonothérapie sont prescrits dans les formes à haut risque ?

Plusieurs études sont en cours pour répondre à ces questions.

■ Recommandations de l'Association française d'urologie et de l'European Association of Urology

Les conclusions ci-dessus sont concordantes avec le référentiel de l'Association française d'urologie (AFU) qui précise que :

- l'association d'une hormonothérapie à la radiothérapie améliore la survie globale des patients de groupe intermédiaire et du groupe à haut risque avec un niveau de preuve 1 ;
- l'association à la radiothérapie d'une hormonothérapie prolongée est surtout bénéfique chez les patients ayant les critères pronostiques les plus sévères (niveau de preuve 1).

Dans le référentiel de l'European Association of Urology (EAU) il est précisé que :

- les patients du groupe à haut risque doivent recevoir une hormonothérapie longue en association à la radiothérapie en raison d'une amélioration de la survie globale (niveau de preuve 2a) ;
- pour les patients porteurs d'un cancer localement avancé T3-4N0M0, une hormonothérapie de 3 ans doit être prescrite avec la radiothérapie car améliorant la survie globale (niveau de preuve 1) ;
- pour les cancers de la prostate à très haut risque, c-pN1M0, en l'absence de comorbidité sévère, une irradiation pelvienne associée à une hormonothérapie longue est proposée car améliorant la survie globale, spécifique, sans évolution métastatique, et le contrôle biologique.

■ Références

[1] Bolla M, Descotes JL, Artignan X, Fourneret P. Adjuvant treatment to radiation: combined hormone therapy and external radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *BJU Int* 2007;**100**:44–7.

[2] Pilepich MV, Winter K, John MJ. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**50**:1243–52.

[3] Roach 3rd M, Bae K, Speight J. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;**26**:585–91.

[4] Shipley WU, Lu JD, Pilepich MV. Effect of a short course of neoadjuvant hormonal therapy on the response to subsequent androgen suppression in prostate cancer patients with relapse after radiotherapy: a secondary analysis of the randomized protocol RTOG 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**54**:1302–10.

[5] Jones CU, Hunt D, McGowan DG. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;**365**:107–18.

[6] D'Amico AV, Manola J, Loffredo M. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:821–7.

[7] D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;**299**:289–95.

[8] Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009;**302**:866–73.

[9] Denham JW, Steigler A, Lamb DS. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;**6**:841–50.

[10] Denham JW, Steigler A, Lamb DS. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;**12**:451–9.

[11] Wilcox C, Kautto A, Steigler A, Denham JW. Androgen deprivation therapy for prostate cancer does not increase cardiovascular mortality in the long term. *Oncology* 2012;**82**:56–8.

[12] Kuban DA, Tucker SL, Dong L. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;**70**:67–74.
[13] Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;**24**:1990–6.
[14] Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;**80**:1056–63.
[15] Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;**8**:475–87.
[16] Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi Jr CJ, Miller DW, Adams JA. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**294**:1233–9.
[17] Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;**23**:1192–9.
[18] Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**32**:3–12.
[19] Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;**11**:1066–73.
[20] Pilepich MV, Winter K, Lawton CA. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;**61**:1285–90.
[21] Souhami L, Bae K, Pilepich M. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;**27**:2137–43.
[22] Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;**27**:92–9.
[23] Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term follow-up of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;**176**:544–7.
[24] Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998;**159**:2030–4.
[25] Hanks GE, Pajak TF, Porter A. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;**21**:3972–8.
[26] Horwitz EM, Bae K, Hanks GE. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;**26**:2497–504.
[27] Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008;**54**:816–23.
[28] Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;**360**:2516–27.
[29] Widmark A, Klepp O, Solberg A. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;**373**:301–8.
[30] Mottet N, Peneau M, Mazeron JJ. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012;**62**:213–9.
[31] Warde P, Mason M, Ding K. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;**378**:2104–11.

O. Chapet (olivier.chapet@chu-lyon.fr).
C. Enachescu.
Service de radiothérapie oncologie, CH Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France.

D. Azria.
Service de radiothérapie oncologie, Centre Val-D'Aurelle, 34298 Montpellier cedex 5, France.

F. Lorchel.
Service de radiothérapie oncologie, CH Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Chapet O, Enachescu C, Azria D, Lorchel F. Hormonoradiothérapie du cancer de la prostate : rationnel et indications. EMC - Urologie 2014;7(1):1-7 [Article 18-560-A-30].



■ 18-560-E-10

Sarcomes de la prostate

F. Dubois, A. Croué, F. Ouacel, D. Chautard, J.-P. Saint-André, A.-R. Azzouzi

Il existe plusieurs sous-types de sarcomes prostatiques dont les deux principaux se retrouvent dans deux populations très différentes et représentent à eux seuls plus de 65 % des sarcomes prostatiques. Le rhabdomyosarcome est diagnostiqué chez l'enfant entre 3 mois et 18 ans alors que le léiomyosarcome est le plus fréquent chez l'adulte, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans. Les étiologies reconnues sont la radiothérapie, certains virus tel que les virus herpès et virus d'Epstein-Barr (EBV) mais aussi des prédispositions génétiques comme des translocations au niveau des gènes PAX *et* FKHR*. Les sarcomes prostatiques sont des tumeurs d'une grande malignité, bien supérieure à celle de l'adénocarcinome prostatique. L'évolutivité des rhabdomyosarcomes, en particulier alvéolaire, est classiquement plus importante que celle des léiomyosarcomes. L'extension tumorale reste longtemps locale, la dissémination métastatique par voie lymphatique et hématogène étant relativement tardive. Alors que l'indication des biopsies prostatiques est parfois discutée, la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est l'examen indispensable au bilan locorégional et métastatique. Depuis l'avènement de traitements chimiothérapiques efficaces dans l'arsenal thérapeutique, l'exérèse chirurgicale des tumeurs est moins mutilante et techniquement plus aisée. La radiothérapie trouve sa place principalement dans les récidives permettant de diminuer la taille des tumeurs et dans le traitement des métastases.*

Mots clés : Sarcome de prostate ; Rhabdomyosarcome ; Léiomyosarcome ; Chimiothérapie ;

Plan

■ Épidémiologie

Chez l'adulte les sarcomes de la prostate représentent moins de 0,1 % des néoplasies prostatiques primitives [1-3].

Il existe plusieurs sous-types de sarcomes prostatiques, les deux principaux se retrouvent dans deux populations très différentes et représentent à eux seuls plus de 65 % de l'ensemble des sarcomes prostatiques [4].

Le rhabdomyosarcome est diagnostiqué chez l'enfant entre 3 mois et 18 ans, avec un âge médian de 8 ans [5] (250 cas d'enfants/an aux États-Unis et 25 % des sarcomes génito-urinaires de l'enfant [6], avec une incidence deux fois supérieure parmi les Caucasiens comparés aux Afro-Américains). Le léiomyosarcome est le plus fréquent chez l'adulte, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans. Le léiomyosarcome représente 25 % des sarcomes prostatiques [4].

D'autres types histologiques, beaucoup plus rares et moins liés à l'âge, sont individualisés comme le carcinosarcome, l'histiocytome fibreux, l'angiosarcome, le fibrosarcome, le sarcome indifférencié et le sarcome stromal (SSP).

> *Points essentiels*
>
> Sarcomes de la prostate : moins de 0,1 % des néoplasies prostatiques primitives chez l'adulte.
> Le rhabdomyosarcome est diagnostiqué chez l'enfant entre 3 mois et 18 ans.
> Le léiomyosarcome est le plus fréquent chez l'adulte, avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans.

Étiologies

La radiothérapie est une cause démontrée de la survenue de sarcomes au sein du tissu irradié. Le risque relatif de survenue de sarcome est multiplié par 2 à 5 ans, puis s'accroît rapidement pour les patients irradiés. Il dépend plus du volume tissulaire irradié et peu de la dose de rayons [7, 8]. Le nombre de sarcomes radio-induits reste cependant très faible compte tenu de la rareté de cette complication.

La notion de sarcomes chimio-induits par des agents alkylants est basée essentiellement sur des études de modèles animaux et quelques cas cliniques sans qu'il soit possible de vérifier le rationnel de cette étiologie supposée.

Les virus (gamma herpes virus, Epstein-Barr [EBV], ...) sont à l'origine du développement de sarcomes chez l'homme, et possiblement au niveau prostatique, cependant les différentes études réalisées dans ce domaine n'ont pas permis de vérifier cette hypothèse [9].

Des prédispositions génétiques ont également été mises en évidence grâce aux sarcomes à expression familiale, et aux néoplasies synchrones. En particulier dans le rhabdomyosarcome, les gènes *PAX* et *FKHR* sont altérés par des translocations de bras chromosomiques responsables de la formation d'une protéine de fusion à fort potentiel oncogénique. *PAX* est responsable du développement embryonnaire du tissu musculaire et *FKHR* de la transcription [10].

Anatomopathologie et diagnostic différentiel

Les sarcomes sont des tumeurs malignes développées aux dépens des tissus mésenchymateux (muscle lisse et strié, vaisseaux, fibroblastes) [11]. Il s'agit alors le plus souvent de rhabdomyosarcome, de léiomyosarcome et de sarcome du stroma prostatique spécialisé. Ils ne doivent pas être confondus avec deux lésions pseudosarcomateuses, l'une bénigne, la tumeur fibromyxoïde pseudosarcomateuse, l'autre maligne, le carcinome sarcomatoïde. La classification OMS de 2004 des tumeurs de la prostate liste les sarcomes prostatiques (Tableau 1).

Rhabdomyosarcomes

Le rhabdomyosarcome, le sarcome le plus fréquent de la prostate, apparaît chez l'enfant et l'adulte jeune le plus souvent. Quelques rares cas ont été rapportés chez l'adulte de plus de 50 ans.

Les rhabdomyosarcomes sont classés par l'OMS en rhabdomyosarcome embryonnaire, rhabdomyosarcome alvéolaire et rhabdomyosarcome pléomorphe [12].

Plus de 80 % des rhabdomyosarcomes sont de type embryonnaire. Ils surviennent essentiellement chez l'enfant de moins de 10 ans. Ils sont constitués de cellules ressemblant aux cellules embryonnaires du muscle strié. Ils se développent cependant rarement dans le muscle squelettique, plus souvent dans la région de la tête et du cou (47 %) suivie par le tractus génito-urinaire (28 %) et notamment la prostate [12]. Ils regroupent les variétés à cellules fusiformes, botryoïdes et anaplasiques.

Tableau 1.
Classification OMS 2004 des sarcomes de la prostate.

Tumeurs prostatiques stromales	Tumeur stromale à malignité incertaine
	Sarcome stromal
Tumeurs mésenchymateuses	Léiomyosarcome
	Rhabdomyosarcome
	Chondrosarcome
	Angiosarcome
	Tumeur fibrohistiocytaire maligne
	Schwannome malin (*malignant peripheral nerve sheath tumour*)

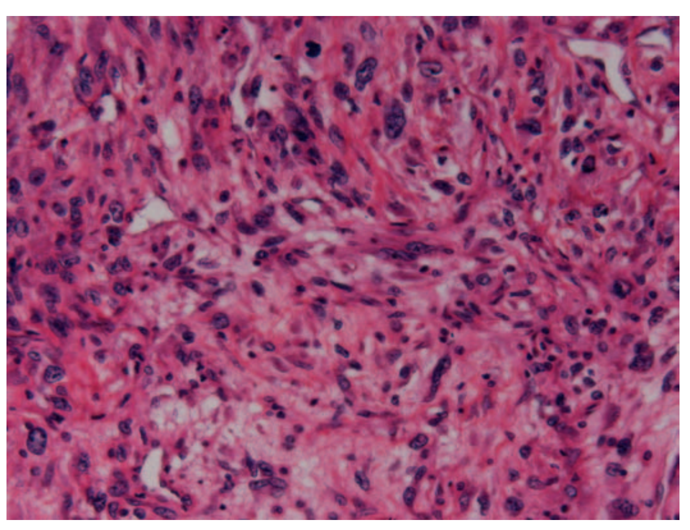


Figure 1. Rhabdomyosarcome à cellules fusiformes, agencées en faisceaux inégaux. Atypies cytonucléaires majeures. À noter des mitoses (HES x 20).

> **“ Point essentiel**
>
> **Les différents types histologiques**
> Rhabdomyosarcome (le plus fréquent des sarcomes de la prostate)
> - Embryonnaire
> - Alvéolaire (de mauvais pronostic)
> - Pléiomorphe
>
> Léiomyosarcomes
> Sarcome stromal
> Autres sarcomes plus rares : angiosarcomes, chondrosarcome, tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques, synovialosarcome, sarcome après irradiation, tumeur rhabdoïde

Macroscopiquement, la tumeur envahit la prostate et souvent les tissus périprostatiques, la paroi vésicale et les tissus périrectaux et périurétraux. La variété à cellules fusiformes est ferme et fasciculée. La variété botryoïde est constituée de nodules soulevant une muqueuse.

À l'échelon microscopique, les cellules sont étoilées, formées d'un noyau rond, central, dans un cytoplasme éosinophile dans lequel on peut reconnaître des doubles striations. La différenciation apparaît de façon plus évidente après chimiothérapie. Le stroma est myxoïde, lâche, d'abondance variable selon les cas. La variante botryoïde comporte une « couche cambiale » caractérisée par la formation, par les cellules tumorales, d'une bande cellulaire sous un revêtement épithélial. La variante à cellules fusiformes comporte des fascicules et enroulements de cellules fusiformes, dont les cytoplasmes éosinophiles comportent parfois des doubles striations (Fig. 1). La variété anaplasique est définie par la présence de grandes cellules avec des noyaux atypiques et hyperchromatiques. Des mitoses anormales, multipolaires sont parfois associées. Ces aspects sont focaux ou diffus.

Le rhabdomyosarcome alvéolaire, variété de pronostic plus péjoratif, survient plutôt chez les adolescents et les adultes

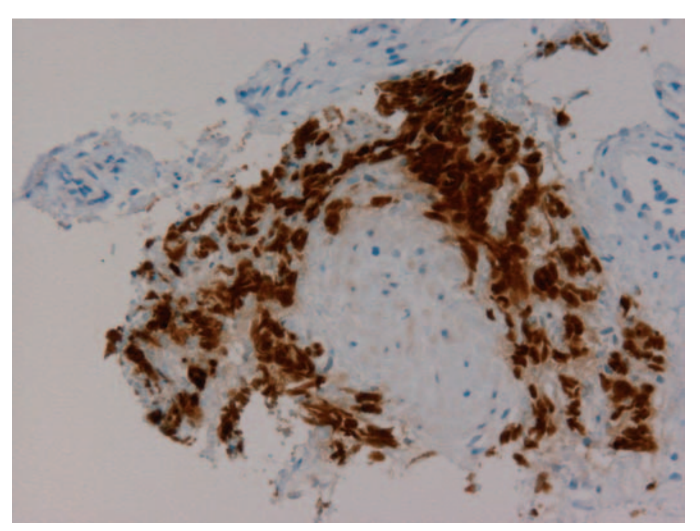


Figure 2. Rhabdomyosarcome. Expression de l'antigène antimyogénine ; marquage nucléaire intense et homogène par les cellules tumorales (grossissement x 10).

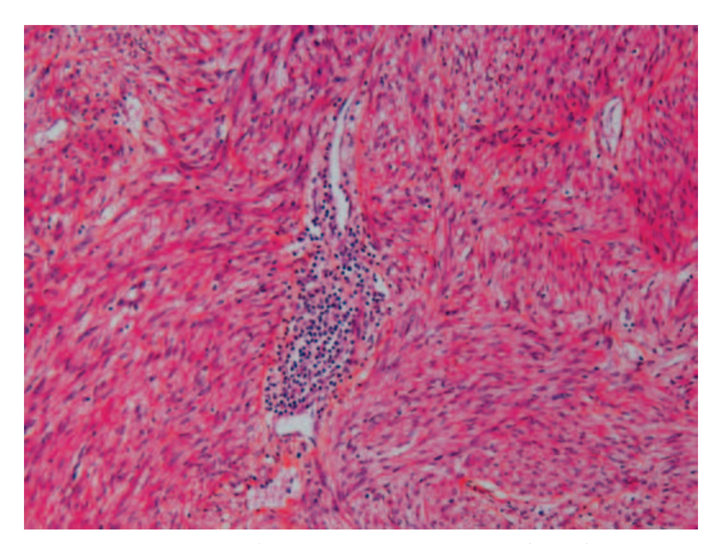


Figure 3. Léiomyosarcome très bien différencié.

jeunes. Il s'agit d'une tumeur à cellules rondes peu différenciées, dont les noyaux sont plus volumineux que dans la variété embryonnaire. Il s'y associe quelques rhabdomyoblastes au cytoplasme éosinophile. Trois sous-types histologiques sont décrits. Dans la forme typique, un stroma fibrovasculaire délimite des nids cellulaires dont les cellules sont peu cohésives en périphérie. Dans la variété solide, il n'y a pas de stroma fibrovasculaire et les cellules s'agencent en nappes de cellules rondes avec de rares différenciations rhabdomyoblastiques. La troisième variété associe des plages de type embryonnaire et des plages de type alvéolaire typique ou solide.

Les rhabdomyosarcomes alvéolaires possèdent dans 70 % des cas une translocation spécifique (2 ; 13) ou (1 ; 13).

Le rhabdomyosarcome pléomorphe, très rarement décrit dans la prostate, est un sarcome de haut grade de l'adulte. Ces tumeurs sont constituées de cellules indifférenciées associées à de grandes cellules polygonales, fusiformes, bizarres, au cytoplasme éosinophile. Les doubles striations sont rares.

Les cellules tumorales expriment des protéines musculaires cytoplasmiques (actine, desmine) en fonction du degré de différenciation. La myogénine est une protéine nucléaire spécifique de la différenciation musculaire striée et est exprimée dans la quasi-totalité des rhabdomyosarcomes (Fig. 2). La proportion de noyaux marqués varie en fonction du type histologique. Dans la variété alvéolaire, plus de 50 % des noyaux sont marqués.

Léiomyosarcomes

Le léiomyosarcome est le sarcome prostatique le plus fréquent de l'adulte représentant 25 % de l'ensemble des sarcomes prostatiques [11]. Bien que l'âge de survenue se situe plutôt dans les quatrième et cinquième décennies, il peut survenir à tout âge et notamment avant 10 ans.

Il s'agit de grosses tumeurs, fasciculées, infiltrant la prostate et les tissus périprostatiques. Le léiomyosarcome prostatique est identique aux léiomyosarcomes des tissus mous et est constitué de faisceaux de cellules fusiformes au cytoplasme éosinophile. Les atypies nucléaires et les mitoses, la nécrose ainsi que les remaniements hémorragiques sont fréquents (Fig. 3). Bien que la nature musculaire lisse puisse être identifiée à l'examen microscopique standard, l'immunohistochimie peut parfois être d'une aide précieuse pour la confirmer. La plupart des tumeurs sont de grade intermédiaire ou de haut grade. Cependant, il n'existe pas de critères histologiques établis permettant de différencier un léiomyosarcome de bas grade et un léiomyome. Certains suggèrent de faire un diagnostic de léiomyosarcome lorsque la tumeur présente au moins deux des critères histologiques suivants : cellularité, pléomorphisme, atypies nucléaires, nécrose, infiltration périphérique, mitoses nombreuses. Cependant, il n'existe que peu de données permettant de prédire le comportement biologique des tumeurs musculaires lisses de la prostate compte tenu de leur rareté.

Sarcome stromal ou sarcome du stroma prostatique spécialisé

Ce groupe de sarcome est très rare et se développe à partir de cellules du stroma prostatique hormonodépendantes, chez l'adulte parfois jeune. Les lésions sont classées dans l'OMS 2004 en prolifération stromale prostatique de potentiel malin incertain et en sarcome stromal prostatique en fonction du caractère expansif de la tumeur, de la cellularité, de la présence de mitoses et de nécrose [13].

Les proliférations stromales prostatiques de potentiel malin incertain sont considérées comme des néoplasies car elles peuvent infiltrer la prostate et les tissus adjacents et récidivent fréquemment. Les aspects histologiques sont variés. Il s'agit d'une prolifération du stroma comportant parfois des atypies cytologiques marquées, parfois une hypercellularité, parfois un aspect myxoïde, mêlée en quantité variable à des glandes prostatiques bénignes. Dans quelques cas, ces aspects sont associés à d'authentiques territoires de sarcome stromal, avec une cellularité élevée et une activité mitotique augmentée [14].

Ces tumeurs expriment le récepteur de la progestérone. Elles sont également marquées fréquemment par l'anticorps anti-CD34 et de façon variable par l'actine musculaire lisse et la desmine.

Les proliférations stromales prostatiques de potentiel malin incertain doivent être différenciées de l'hyperplasie bénigne de la prostate en raison d'une agressivité locale et d'un risque d'association ou d'évolution vers un sarcome. Bien que la majorité de ces lésions ait une évolution favorable, le comportement individuel de ces tumeurs reste imprévisible.

Autres sarcomes

Différentes variétés sont rapportées de façon sporadique dans la littérature : angiosarcome, chondrosarcome, tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques, synovialosarcome, sarcome après irradiation, tumeur rhabdoïde.

Classifications

Les classifications proposées sont nombreuses et propres aux sarcomes des tissus mous en général. Globalement, elles n'ont pas évolué depuis plus d'une décennie.

La classification de l'« Intergroup rhabdomyosarcoma study » (IRS) [15] (Tableau 2) resterait la classification de référence pour les rhabdomyosarcomes, avec un intérêt pronostique reconnu, même si son principal inconvénient est de ne pas être établie en fonction du stade de la maladie au moment du diagnostic, mais à partir des données de l'exérèse chirurgicale réalisée en première intention, ce qui n'est plus l'attitude thérapeutique systématique actuelle (chimiothérapie de première intention).

La classification des rhabdomyosarcomes selon Ghavimi a les mêmes inconvénients [16].

La classification de Hajdu est définie en quatre stades en fonction du grade et de la taille de la tumeur et de la présence ou non de métastases (Tableau 3) [17]. Elle aurait une valeur pronostique chez l'adulte, puisqu'il existe une différence significative en termes de survie entre les stades 1 et 2 d'une part, et 3 et 4 d'autre part. Elle est aussi utilisée pour la classification des léiomyosarcomes prostatiques [18].

La classification clinique de l'UICC (Union internationale contre le cancer) est fondée sur le système TNM, établi avant tout traitement, auquel doit être adjoint, pour Lawrence, un critère histologique de bon ou de mauvais pronostic (Tableau 4). Quatre stades cliniques sont ainsi définis (Tableau 5) [15]. Lawrence a recherché la valeur pronostique en termes de survie des différents paramètres de la classification chez plus de 500 enfants atteints de rhabdomyosarcomes de différentes localisations. Il existe une différence de survie entre les groupes I à IV mais pas entre les groupes II et III (N0 ou N+). Le stade local et la taille de la tumeur, le type histologique, l'existence ou non de métastases sont corrélés au pronostic. En revanche, la valeur de l'envahissement ganglionnaire, dont l'évaluation « clinique » est imprécise, est discutée. Enfin, l'âge des patients n'est pas pris en compte dans cette classification, mais sa valeur pronostique serait incertaine [15]. Plus récemment, une classification européenne a défini les rhabdomyosarcomes en niveau de risque en intégrant l'histologie, le site favorable ou défavorable, la qualité de l'exérèse en cas de chirurgie première (R0, R1 et simple biopsie : R2), la taille de la tumeur (seuil = 5 cm), l'âge (seuil = 10 ans) et la présence ou l'absence de ganglions. Cette classification qui n'est pas spécifique de la prostate semble la plus aboutie pour évaluer le pronostic des rhabdomyosarcomes de l'enfant (Tableau 6).

Tableau 2.
Classification de l'Intergroup rhabdomyosarcoma study.

Groupes	Description
I	Tumeur localisée, exérèse complète : A. localisée à l'organe B. étendue au-delà des limites de l'organe, ganglions négatifs
II	A. Tumeur macroscopiquement excisée, mais présence de tissu microscopique résiduel, ganglions négatifs B. Tumeur avec extension locorégionale, avec atteinte d'un organe voisin et/ou des ganglions mais exérèse complète C. Tumeur avec extension locorégionale, avec atteinte d'un organe voisin et/ou des ganglions, avec exérèse macroscopique, mais tissu microscopique résiduel
III	Exérèse incomplète, ou biopsie simple, avec tumeur résiduelle macroscopique
IV	Métastases ou atteinte ganglionnaire au-delà de l'échelon régional au moment du diagnostic

Tableau 3.
Classification des sarcomes selon Hajdu.

Stade	Grade	Taille (cm)
1	Bas	< 5
2	Bas	> 5
	Haut	< 5
3	Haut	> 5
4		Métastases

Tableau 4.
Classification clinique TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et critères histologiques de Lawrence (rhabdomyosarcomes).

T1	Tumeur localisée : T1a : < 5 cm ; T1b : > 5 cm
T2	Tumeur étendue aux organes voisins : T2a : < 5 cm ; T2b : > 5 cm
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire (clinique ou radiographique)
N1	Envahissement ganglionnaire
M0	Absence de métastases (clinique ou radiographique)
M1	Métastase à distance
H1	Histologie favorable (type embryonnaire ou polymorphe)
H2	Histologie défavorable (type alvéolaire)

Tableau 5.
Classification des rhabdomyosarcomes en stades de l'Union internationale contre le cancer (UICC).

Stade clinique	T	Dimensions	Ganglions	Métastases
I	T1	a ou b	N0	M0
II	T2	a ou b	N0	M0
III	T1 ou T2	a ou b	N1	M0
IV	T1 ou T2	a ou b	N0 ou N1	M1

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des rhabdomyosarcomes à cellules rondes peut se poser avec un carcinome à petites cellules ou un lymphome. La présentation clinique et surtout l'immunohistochimie permettront d'établir le diagnostic.

La variété embryonnaire du rhabdomyosarcome avec stroma myxoïde et le léiomyosarcome doivent être différenciés d'une tumeur fibromyxoïde pseudosarcomateuse. Cette lésion apparentée au nodule postopératoire à cellules fusiformes possède de nombreux synonymes dans la littérature (pseudotumeur inflammatoire, tumeur myofibroblastique inflammatoire). Elle peut survenir à tout âge et notamment chez l'enfant, parfois au décours d'une intervention chirurgicale ou instrumentale. Il s'agit d'une prolifération parfois atypique de myofibroblastes au sein d'un tissu myxoïde, richement vascularisé, parsemé d'une quantité variable de cellules inflammatoires. Les mitoses peuvent être nombreuses, jamais anormales. Cette lésion peut être mal limitée et infiltrante. Malgré des caractères microscopiques inquiétants, cette tumeur a dans la très grande majorité des cas une évolution bénigne. Les cellules myofibroblastiques sont marquées de façon inconstante par l'actine musculaire lisse et la desmine. Elles n'expriment pas la myogénine. L'expression possible des cytokératines par cette tumeur ne permet pas de la différencier formellement d'un léiomyosarcome. Environ la moitié d'entre elles expriment la protéine ALK1, expression parfois corrélée à une translocation (2 ; 5).

Tableau 6.
Classification en groupes de risque de rhabdomyosarcomes de l'enfant dans le cadre du protocole thérapeutique européen.

Bas risque	Histologie favorable, tumeur de 5 cm ou moins complètement réséquée, quel que soit le site, chez un enfant de moins de 10 ans
Risque standard	Histologie favorable ; chez un enfant âgé de plus de 10 ans ou une tumeur de plus de 5 cm complètement réséquée ; les ganglions ne sont jamais envahis
	Histologie favorable ; tumeur incomplètement réséquée dans un site favorable ; les ganglions ne sont jamais envahis
	Histologie favorable ; tumeur de 5 cm ou moins incomplètement réséquée chez un enfant âgé de moins de 10 ans ; le site non favorable ; les ganglions ne sont jamais envahis
Haut risque	Histologie favorable ; site non favorable ; incomplètement réséquée ; ganglion négatif ; chez un enfant âgé de plus de 10 ans ou une tumeur de plus de 5 cm
	Histologie favorable ; ganglions positifs
	Histologie défavorable ; ganglions négatifs
Très haut risque	Histologie défavorable avec ganglion positif – stade métastatique
Histologie favorable : rhabdomyosarcome embryonnaire	
Sites favorables : orbite non paraméningée, génito-urinaire non vessie-prostate (paratesticulaire, vagin, utérus), tête et cou non paraméningée	
Sites paraméningés : cavum, cavités nasales, sinus (ethmoïdal, maxillaire, sphénoïdal), oreille moyenne et mastoïde, fosse ptérygomaxillaire et toutes les localisations envahissant une région paraméningée	

Devant une prolifération tumorale prostatique d'allure sarcomateuse indifférenciée ou avec différenciation léiomyosarcomateuse, ostéosarcomateuse, chondrosarcomateuse ou rhabdomyosarcomateuse, il faut échantillonner la tumeur pour ne pas méconnaître un contingent carcinomateux. En effet, le carcinome sarcomatoïde est une variété rare de carcinome prostatique, de mauvais pronostic, associant un contingent carcinomateux et une composante sarcomatoïde ressemblant à un sarcome de haut grade. La nature épithéliale de la tumeur peut être affirmée par la mise en évidence par immunohistochimie de cytokératines et parfois de l'antigène spécifique de prostate dans les cellules tumorales.

Mode d'extension des sarcomes

Potentiel évolutif en fonction du type de tumeur

Les sarcomes prostatiques sont des tumeurs d'une grande malignité, bien supérieure à l'adénocarcinome prostatique. L'évolutivité des rhabdomyosarcomes est classiquement plus importante que celle des léiomyosarcomes et des fibrosarcomes. Au sein des rhabdomyosarcomes, la forme alvéolaire a un moins bon pronostic, comparée aux types embryonnaire et polymorphe [6]. Enfin, l'agressivité des lymphosarcomes dépend de leur type histologique [19].

Extension locorégionale et métastases

L'extension tumorale resterait longtemps locale, vers l'urètre, la vessie, les uretères, le rectum, le périnée et la paroi abdominale. La taille moyenne des tumeurs au moment du diagnostic varie de 7,4 cm (sarcomes de l'adulte) [18] à 14 cm [20], ce qui rend parfois difficile la détermination de leur origine (prostate, vessie, vésicules séminales, etc.).

La dissémination métastatique s'effectue par voie lymphatique et hématogène. L'apparition des métastases serait relativement tardive, même en cas de tumeur volumineuse. Leur fréquence au moment du diagnostic varie selon les auteurs de 20 à 40 %. Les rhabdomyosarcomes alvéolaires donneraient plus souvent des métastases ganglionnaires et viscérales que les autres rhabdomyosarcomes [6]. Les métastases siègent par ordre de fréquence décroissante au niveau du poumon, des os (de type ostéolytique, contrairement à l'adénocarcinome) et du foie, mais aussi au niveau des séreuses, du pancréas, du tube digestif, du cerveau, du rein et de la rate.

> “ *Points essentiels*
>
> Les sarcomes prostatiques sont des tumeurs d'une grande malignité, bien supérieure à l'adénocarcinome prostatique.
> L'extension tumorale reste longtemps locale avant de devenir métastatique par voie lymphatique et hématogène.

Diagnostic

Symptomatologie clinique

Dans 25 % des cas, le diagnostic est réalisé au stade métastatique [2, 4]. Dans le cadre du léiomyosarcome, la présentation clinique est plus typique avec la survenue d'une dysurie suspecte, d'aggravation rapide, chez un homme jeune. Elle s'installe en quelques mois, et peut conduire à une rétention aiguë d'urines [21]. Elle est fréquemment associée à un syndrome irritatif associant pollakiurie et impériosités mictionnelles. La dysurie peut être également associée à une hématurie lorsque la tumeur s'étend à la vessie. Une sensation de pesanteur périnéale avec ténesmes et épreintes est possible lorsque la tumeur devient volumineuse et comprime l'ampoule rectale. Une hémospermie peut parfois se rencontrer [22]. Selon le volume, la tumeur peut être palpée au niveau sus-pubien. Au toucher rectal, la prostate est augmentée de volume de façon symétrique ou asymétrique. Le plus souvent, la prostate est d'une consistance plus souple qu'un adénome, elle est indolore à la palpation. L'altération de l'état général n'est pas notée en début de maladie, survenant seulement au stade métastatique.

Le rhabdomyosarcome progresse plus rapidement que le léiomyosarcome. L'évolution particulière de cette affection dès les premiers mois de l'enfance s'accompagne de conditions particulières de découverte telles qu'une masse sus-pubienne chez le nourrisson, l'expulsion d'un fragment tumoral dans les changes [23], les signes cliniques d'une insuffisance rénale obstructive.

Examens paracliniques

Ils permettent de préciser la nature, le siège de la tumeur et son extension locale, régionale ou métastatique.

Au niveau biologique, il n'existe aucune spécificité de la numération formule sanguine, du bilan ionique ou des marqueurs tumoraux circulants. Le dosage du *prostate specific antigen* (PSA) est le plus souvent dans les limites de la normale, en dehors des carcinosarcomes du fait de la composante adénocarcinomateuse de ces tumeurs.



Figure 4. Tomodensitométrie pelvienne : volumineuse tumeur prostatique d'aspect hétérogène en coupe transversale.

Concernant l'imagerie, l'échographie transabdominale pelvienne et de l'arbre urinaire participe au diagnostic en mettant en évidence la tumeur, ses caractéristiques et son retentissement. La voie transrectale n'est utile que pour réaliser des biopsies prostatiques.

Certaines équipes considèrent la réalisation de biopsies prostatiques comme délétères pour le patient du fait de complications à type de dissémination tumorale sur le trajet de ponction, d'infection, de fistulisation rectale et de méningite carcinomateuse [22]. Elles sont cependant très utiles pour proposer un projet thérapeutique adapté et éliminer un diagnostic différentiel [2, 4]. Les prélèvements peuvent être réalisés par voie endorectale, périnéale ou par résection endoscopique.

La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est l'examen indispensable au bilan locorégional et métastatique (ganglionnaire, hépatique, pulmonaire et osseuse) de la tumeur prostatique. L'aspect des sarcomes est aspécifique et ne permet pas en dehors des tumeurs les plus volumineuses de s'orienter vers tel ou tel sous-catégorie de sarcome (Fig. 4).

L'IRM pelvienne est un atout pour préciser les rapports tumoraux et les extensions extraprostatiques pelviennes, c'est même pour certains le meilleur outil pour réaliser le bilan local [2].

L'urographie intraveineuse a perdu de son intérêt avec l'arrivée des scanners de dernière génération (Fig. 5).

La scintigraphie osseuse permet de mettre en évidence des métastases indétectables au scanner. Le PETscan peut également avoir un intérêt dans la recherche de localisations secondaires, il est encore en évaluation. Un scanner cérébral n'est nécessaire qu'à la mise en évidence d'une maladie métastatique.

Devant la présentation clinique d'un sarcome prostatique, limité à la glande, peuvent être évoqués plusieurs autres diagnostics que seul l'examen anatomopathologique permet d'exclure.

Chez un jeune patient sont évoqués, un kyste prostatique, une tumeur périnéale ou rectale et s'il présente des antécédents infectieux un abcès prostatique. Chez l'homme de plus de 40 ans, deux situations se distinguent : d'une part la tumeur souple pouvant faire évoquer un adénome prostatique ou un kyste de la glande séminale, et d'autre part la tumeur indurée qui oriente vers un adénocarcinome prostatique ou vers un aspect de prostatite chronique. Dans ces deux derniers cas la valeur du PSA permet d'orienter le diagnostic.

Devant un tableau de lésion tumorale allant au-delà de la capsule prostatique et ayant une extension vésicale à l'échographie, une tumeur vésicale est souvent évoquée. La résection transurétrale à visée histologique permet alors de faire le bon diagnostic.



Figure 5. Rhabdomyosarcome prostatique. Urographie intraveineuse : surélévation de la base de la vessie avec dilatation urétéropyélocalicielle.

> *Points essentiels*
>
> La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne reste l'examen indispensable au bilan locorégional et métastatique (ganglionnaire, hépatique, pulmonaire et osseuse) du sarcome de la prostate.

Traitement

Méthodes

Depuis l'avènement de traitements chimiothérapiques et radiothérapiques néoadjuvants dans l'arsenal thérapeutique, l'exérèse chirurgicale des tumeurs est moins mutilante et techniquement plus aisée [5, 24-27]. Une chimiothérapie néoadjuvante nécessite parfois dans le sarcome de la prostate une dérivation première des urines pour normaliser la fonction rénale. Une chirurgie tumorale complète aux marges négatives est indispensable et doit être l'objectif.

Traitement chirurgical

Il est le plus souvent précédé par de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie [5], notamment pour les tumeurs de plus de 5 cm ou à risque de marge chirurgicale. L'exérèse doit être monobloc, macroscopiquement et microscopiquement complète, emportant l'ensemble de la tumeur, sans la voir, avec des marges de 1 à 2 cm [28].

Dans le cadre d'un traitement curatif, les techniques chirurgicales sont essentiellement celles de la prostatectomie radicale et de la cystoprostatectomie avec entérocystoplastie de remplacement ou urétérostomie cutanée transiléale. En cas d'impossibilité de remplacement vésical et dans un but fonctionnel, il faut privilégier chez l'adolescent et l'adulte des dérivations urinaires continentes, étant donné l'espérance de vie allongée de ces patients. Chez le jeune enfant une dérivation simple doit être réalisée, il pourra être réalisé dans un second temps un montage continent [29].

Lorsqu'une cystectomie partielle est réalisée, l'indication d'une entérocystoplastie d'agrandissement dans le même temps opératoire est à discuter étant donné la possibilité d'une

radiothérapie locale secondaire et du risque de microvessie séquellaire [30].

En l'absence de traitement chirurgical la survie spécifique à 5 ans est très faible [2].

Traitement par gestes associés

Il s'agit de situations palliatives où le traitement consiste à libérer les voies urinaires supérieures dans les atteintes étendues.

Les options sont les dérivations palliatives urinaires comme la néphrostomie percutanée, l'urétérostomie cutanée transiléale, voire une dérivation digestive.

Chimiothérapie

Le pronostic de la maladie s'est nettement amélioré, depuis l'utilisation de molécules de chimiothérapie auxquelles les sarcomes sont sensibles, permettant d'atteindre un taux de survie globale de l'ordre de 70 % à 5 ans [31].

De tous les protocoles proposés, le plus utilisé est le VAC : vincristine (Oncovin®), actinomycine D et cyclophosphamide (Endoxan®). L'ifosfamide (Holoxan®) moins toxique que l'Endoxan® a tendance à le remplacer dans ce protocole. L'irinotécan (Campto®, inhibiteur de la topo-isomérase I) associé à la vincristine est en cours d'évaluation dans le rhabdomyosarcome comme alternative au VAC [32]. Ils sont administrés sous forme de cure avec un intervalle de temps de repos variant de 2 à 4 semaines, la durée totale du traitement dans le rhabdomyosarcome variant de 18 à 24 mois. D'autres molécules existent pour les chimiothérapies de seconde ligne avec des effets secondaires dose-dépendants. Il s'agit de la doxorubicine (Adriblastine®), du méthotrexate, de la bléomycine et du cisplatine (Cisplatyl®). De nouvelles molécules ciblées sur différents sous-types de sarcome sont en cours d'évaluation [28].

En traitement néoadjuvant, la chimiothérapie a plusieurs intérêts théoriques : le traitement précoce de micrométastases, la diminution de la diffusion métastatique au cours de la chirurgie, l'évaluation sur la pièce opératoire de la chimiosensibilité de la tumeur et l'amélioration de l'opérabilité des grosses tumeurs [28].

Radiothérapie

L'irradiation peut être délivrée par voie externe ou interstitielle. La voie interstitielle (curiethérapie) peut être réalisée en peropératoire ou en adjuvant. Elle permet une meilleure préservation du potentiel de croissance chez l'enfant et diminue l'irradiation des organes de voisinage.

La sensibilité des sarcomes à la radiothérapie est bonne. La radiothérapie est moins utilisée en traitement néoadjuvant dans les sarcomes de prostate depuis l'association de la chimiothérapie néoadjuvante à la chirurgie. Sexton et al. [2] ont cependant démontré une diminution significative du volume tumoral lors d'irradiation néoadjuvante, qu'ils n'ont pas constatée sous chimiothérapie seule. Ils ont démontré de même une amélioration de la qualité carcinologique de la chirurgie après irradiation préopératoire.

La radiothérapie adjuvante à une chirurgie complète ou à une chirurgie microscopiquement ou macroscopiquement incomplète n'a pas été évaluée rigoureusement dans les sarcomes de prostate alors que ses résultats sont prometteurs sur le contrôle local de la maladie dans les sarcomes rétropéritonéaux [33].

Une place de choix se trouve également dans le traitement des métastases et des récidives [24, 34].

Indications et résultats

Établir des recommandations de traitement des sarcomes de la prostate est très difficile pour les raisons suivantes :

- les sarcomes de la prostate sont des lésions rares ;
- la difficulté d'établir une classification anatomoclinique unanime ;
- le nombre insuffisant de cas colligés.

La revue de la littérature confirme l'hétérogénéité des séries et la différence de traitement dans la prise en charge d'une équipe à une autre et parfois au sein d'une même équipe.

L'amélioration des résultats est due d'une part à l'association de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie à la chirurgie et d'autre part au dépistage précoce. L'efficacité de certaines nouvelles techniques de diagnostic telles que l'immunohistochimie et la biologie moléculaire a permis d'affiner les attitudes thérapeutiques [5, 26, 34].

> **“ Points essentiels**
>
> En réduisant la taille de la tumeur, la radiochimiothérapie a permis de réaliser des gestes simples non mutilants.
> Dans le cadre d'un traitement curatif, les techniques chirurgicales sont essentiellement celles de la prostatectomie radicale et de la cystoprostatectomie avec entérocystoplastie.
> La place de choix de la radiothérapie se trouve particulièrement dans le traitement des métastases ainsi que des récidives locales.

Indications

Il est nécessaire de tenir compte du type histologique, du grade, de la taille et du stade tumoral pour définir le meilleur enchaînement thérapeutique. Le traitement chirurgical premier n'est pas la règle. Si le risque de marge chirurgicale est important, principal facteur pronostique, un traitement néoadjuvant après biopsie de la tumeur doit être entrepris. Sur une série de 21 patients Sexton et al. rapportent 67 % de survie à 5 ans pour les patients « marges négatives » lors de la chirurgie contre 0 % chez les « marges positives » [2].

Le protocole de chimiothérapie est le même pour les différents sarcomes [5]. L'utilisation de la chimiothérapie en cure de VAC est la règle, avec une évaluation de la réponse aux traitements à la douzième semaine (scanner ou IRM) [32].

La réponse radiologique n'est malheureusement pas toujours le reflet de la réponse réelle de la tumeur à la chimiothérapie. Sans diminution de taille, la tumeur est parfois à 95 % nécrotique [2, 27]. La radiothérapie est indiquée en association au traitement médical néoadjuvant dans les tumeurs volumineuses dont la taille ne régresse pas sous chimiothérapie [2].

En cas de réponse suffisante, la chirurgie peut être réalisée ; si elle avait eu lieu en première intention, une chirurgie de « second look » est bénéfique [32]. En cas de réponse totale, des biopsies à l'aiguille du site tumoral sont un moyen de vérifier l'absence de sarcome résiduel [32].

En cas d'absence de réponse à la chimiothérapie de première ligne, une cure de chimiothérapie supplémentaire de rattrapage est indiquée.

La chimiothérapie n'est interrompue qu'après l'obtention de la rémission, avec une durée du traitement allant de 18 à 24 mois.

La radiothérapie est indiquée en adjuvant si la rémission n'est pas obtenue après chimiothérapie [2]. L'apparition de métastases pose l'indication d'un nouveau cycle de chimiothérapie associé à une radiothérapie [5]. Une exérèse chirurgicale complémentaire répétée peut également être envisagée lors de récidives locales ou lors de métastase unique.

Résultats

Rhabdomyosarcomes

Le très mauvais pronostic des rhabdomyosarcomes de l'enfant est transformé par l'utilisation conjointe de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie [34, 35].

Ainsi, le taux de survie des rhabdomyosarcomes de l'enfant est passé de 25 % en 1970 à 65 % en 1995 à 5 ans [34].

Le bénéfice et l'efficacité de la chimiothérapie sont entre autres le fruit de la société internationale d'oncologie pédiatrique qui a élaboré et validé les protocoles du traitement des rhabdomyosarcomes [6].

Chez l'enfant. L'exérèse chirurgicale après la chimiothérapie et/ou la radiothérapie améliore le pronostic d'une manière significative [5]. La survie des patients tous stades confondus varie de 25 % à 90 % à 5 ans [34]. En 2006, il a été montré que le traitement chirurgical agressif basé sur la résection complète améliore le pronostic et permettrait d'atteindre des taux de survie allant jusqu'à 90 % [5].

Parmi les sarcomes, sont particulièrement de mauvais pronostic, le rhabdomyosarcome alvéolaire avec une survie à 5 ans de l'ordre de 5 % et les rhabdomyosarcomes embryonnaires ayant une survie à 5 ans de 26 % [5].

Chez l'adulte. Les résultats concernant l'adulte sont globalement inférieurs à ceux de l'enfant, avec des taux de survie variables d'une série à l'autre [2, 18, 27]. Les délais de survie ne dépassent pas 16 mois pour des patients atteints de rhabdomyosarcome embryonnaire [36]. Russo a montré un taux de survie de 19 % à 5 ans dans une population de 12 sarcomes [18] et Sexton répertorie un rhabdomyosarcome de haut grade, traité exclusivement médicalement, vivant à 105 mois [2].

Léiomyosarcomes

Les séries sont de faible contingent et très étendues dans le temps, les chiffres qu'elles nous donnent sont donc peu fiables. Ahlering rapporte un taux de survie de 75 % à 5 ans dans une série de 11 patients traités pour des léiomyosarcomes de prostate/vessie par l'association chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie [27]. En considérant les patients R0 après chirurgie Sexton [2] obtient 40 % de survie à 5 ans. En l'absence de traitement chirurgical le décès survient dans 100 % des cas.

Autres sarcomes

Le traitement des lymphosarcomes et des lymphomes malins repose essentiellement sur la radiothérapie. Concernant les fibrosarcomes, seule la chirurgie permet une guérison, principalement dans les formes localisées. Les quelques cas d'angiosarcomes ne permettent pas d'établir un schéma thérapeutique. Enfin, le pronostic des carcinosarcomes est constamment fatal quel que soit le traitement proposé, la survie dans la littérature variant de 1 à 6 mois [37].

■ Conclusion

Les sarcomes de la prostate sont des tumeurs rares et forment un groupe très hétérogène. Le pronostic de ces tumeurs, dépendant beaucoup de leur prise en charge initiale, nécessite une concertation multidisciplinaire dès que le diagnostic est suspecté. Du fait de la rareté des sarcomes prostatiques, les patients doivent, autant que possible, être inclus dans des protocoles de recherche.

■ Références

[1] Staerman F, Villers A, Molinie V, Peneau M, Richaud P. Tumeurs rares de prostate. *Prog Urol* 2000;**10**:37-54.

[2] Sexton WJ, Lance RE, Reyes AO, Pisters PW, Tu SM, Pisters LL. Adult prostate sarcoma: the M. D. Anderson cancer center experience. *J Urol* 2001;**166**:521-5.

[3] Rammeh Rommani S, Zermani R, Sfaxi M, Farah F, Zouari S, Chebil M, et al. Sarcome stromal de la prostate. *Prog Urol* 2006;**16**:381-3.

[4] Tazi K, el Fassi J, Karmouni T, Koutani A, Hachimi M, Lakrissa A. Prostatic leiomyosarcoma. *Prog Urol* 2001;**11**:86-9.

[5] Hayes-Jordan A, Doherty DK, West SD, Raney RB, Blakely ML, Cox CS, et al. Outcome after surgical resection of recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;**41**:633-8.

[6] Newton Jr. WA, Soule EH, Hamoudi AB, Reiman HM, Shimada H, Beltangady M, et al. Histopathology of childhood, intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II: clinicopathologic correlation. *J Clin Oncol* 1988;**6**:67-75.

[7] Hall EJ, Wuu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IRMT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;**56**:83-8.

[8] Audet JF, Ruiz L, Sebe P, Totobenazsara JL, Paule B, Lagrange JL. Néoplasies induites par la radiothérapie pour cancer de la prostate : présentation d'un cas de sarcome pelvien. *Prog Urol* 2004;**14**:420-2.

[9] Korodi Z, Wang X, Tedeschi R, Knekt P, Dillner J. No serological evidence of association between prostate cancer and infection with herpes simplex virus type 2 or human herpes virus type 8: a nested case-control study. *J Infect Dis* 2005;**191**:2008-11.

[10] Cussenot O, Fournier G. Oncogénétique et rhabdomyosarcomes urogénitaux. *Prog Urol* 2000;**10**:925-31.

[11] Fletcher CD. In: *Diagnostic histopathology of tumors*. London: Churchill Livingstone; 2000. p. 733-82.

[12] World Health Organization Classification of tumors. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002 (427p).

[13] World Health Organization Classification of tumors. *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004 (359p).

[14] Herawi M, Epstein JI. Specialized stromal tumors of the prostate: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;**30**:694-704.

[15] Lawrence W, Gehan EA, Hays DM, Beltangady M, Maurer HM. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS II). *J Clin Oncol* 1987;**5**:46-54.

[16] Ghavimi F, Herr H, Jereb B, Exelby PR. Treatment of genitourinary rhabdomyosarcoma in children. *J Urol* 1984;**132**:313-9.

[17] Hajdu S. In: *Pathology of soft tissue tumours*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1979. p. 227-96.

[18] Russo P, Brady MS, Conlan K, Hadju SI, Fair WR, Herr HW, et al. Adult urological sarcoma. *J Urol* 1992;**147**:1032-7.

[19] Tannenbaum M. Sarcomas of the prostate gland. *Urology* 1975;**5**:810-4.

[20] Smith BH, Dehner LP. Sarcoma of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1972;**58**:43-50.

[21] Chen HJ, Xu M, Zhang L, Zhang YK, Wang GM. Prostate sarcoma: a report of 14 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005;**11**:683-5.

[22] Huang YC, Wang JY, Lin PY, Chin CC, Chen CS. Synchronous prostate stromal sarcoma and gastrointestinal stromal tumor of rectum. *Urology* 2006;**68**:672.

[23] Perry MJ, Cahill DJ, Denham PL, Naerger HG. Embryonal rhabdomyosarcoma passed per urethra. *J Urol* 2002;**167**:2167.

[24] Valiquette L. In: *Chirurgie urologique et gynécologique*. Paris: Masson; 1992. p. 112-21.

[25] Mondaini N, Palli D, Saieva C, Nesi G, Franchi A, Ponchietti R, et al. Clinical characteristics and overall survival in genitourinary sarcomas treated with curative intent: a multicenter study. *Eur Urol* 2005;**47**:468-73.

[26] Cheville JC, Dundore PA, Nascimento AG, Meneses M, Kleer E, Farrow GM, et al. Leiomyosarcoma of the prostate: report of 23 cases. *Cancer* 1995;**76**:1422-7.

[27] Ahlering TE, Weintraub P, Skinner DG. Management of adult sarcomas of the bladder and prostate. *J Urol* 1998;**140**:1397-9.

[28] Fayette J, Blay JY, Ray-Coquard I. Les sarcomes des tissus mous : bonnes pratiques médicales pour une prise en charge optimale. *Cancer Radiother* 2006;**10**:3-6.

[29] Lerner SP, Hayani A, O'Hollaren P, Winkel C, Ohori M, Harberg FJ, et al. The role of surgery in the management of pediatric pelvic rhabdomyosarcoma. *J Urol* 1995;**154**:540-5.

[30] Duel BP, Hendren WH, Bauer SB, Mandell J, Colodny A, Peters CA, et al. Reconstructive options in genitourinary rhabdomyosarcoma. *J Urol* 1996;**156**:1798-804.

[31] Bergeron C, Claude L, Ranchère-Vince D. Sarcome des tissus mous chez l'enfant et l'adolescent : ce qu'il faut retenir en 2006. *Oncologie* 2006;**8**:563-7.

[32] Ferrer FA, Isakoff M, Koyle MA. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma: past, present and future. *J Urol* 2006;**176**:1283-91.

[33] Youssef E, Fontanesi J, Mott M, Kraut M, Lucas D, Mekhael H, et al. Long-term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**54**:514-9.

[34] Merguerian PA, Agarwal S, Greenberg M, Bagli DJ, Khoury AE, McLorie GA. Outcome analysis of rhabdomyosarcoma of the lower urinary tract. *J Urol* 1998;**160**:1191-4.

[35] Mottola A, Selli C, Carini M, Natali A, Gambacorta G. Leiomyosarcoma of the prostate. *Eur Urol* 1985;**11**:131-3.

[36] Waring PM, Newland RC. Prostatic embryonal rhabdomyosarcoma in adults. A clinicopathologic review. *Cancer* 1992;**69**:755-62.

[37] Nazeer T, Barada JH, Fisher HA, Ross JS. Prostatic carcinosarcoma: case report and review of literature. *J Urol* 1991;**146**:1370-3.

F. Dubois, Interne des Hôpitaux.
Service d'urologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France.

A. Croué, Praticien hospitalier.
Service d'anatomopathologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France.

F. Ouacel, Praticien hospitalier.
Chirurgie infantile viscérale, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France.

D. Chautard, Praticien hospitalier.
Service d'urologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France.

J.-P. Saint-André, Professeur des Universités - praticien hospitalier.
Service d'anatomopathologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France.

A.-R. Azzouzi, Maître de conférences des Universités - praticien hospitalier (arazzouzi@chu-angers.fr).
Service d'urologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dubois F., Croué A., Ouacel F., Chautard D., Saint-André J.-P., Azzouzi A.-R. Sarcomes de la prostate. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-560-E-10, 2008.



18-561-A-10

Irradiation du cancer de la prostate

F. Pène, A. Toledano, M. Labidi, W. Ksouri

L'irradiation du cancer de la prostate est progressivement passée d'un traitement dit 2D, utilisant des faisceaux orthogonaux, à des techniques conformationnelles (RT-3D) basées sur la connaissance en tous points de la dose dans les lésions tumorales et les tissus sains environnants. La révolution informatique ainsi que celle des appareils de traitement ont permis de franchir l'étape supplémentaire de la modulation d'intensité (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité). Parallèlement, les progrès de l'imagerie ont rendu cette radiothérapie plus sûre car intégrant des contrôles en temps réel ou en léger différé. Toutes ces connaissances techniques ont été immédiatement « converties » en gain thérapeutique pour les patients, leur donnant des taux de stérilisation tumorale améliorés et une tolérance à court et à moyen terme excellente. Cette innovation a intégré l'association avec des techniques plus anciennes, telle la curiethérapie, évoluant également grâce à l'informatique et l'imagerie. Parallèlement, l'association avec des moyens médicaux tels que l'hormonothérapie et la classification de la maladie en catégories opérationnelles pronostiques ont débouché sur des taux de survie comparables à ceux de la chirurgie radicale avec peu de séquelles. L'escalade de dose et la recherche d'hypofractionnements adaptés sont maintenant les nouveaux horizons. Pour autant, certains patients à mauvaise forme histologique échappent toujours partiellement à ces améliorations et la recherche est toujours de mise dans ce cancer.

Mots-clés : Cancer de la prostate ; Escalade de dose ; RCMI ; IGRT ; Hypofractionnement ; Curiethérapie

Plan

Introduction

La radiothérapie du cancer de la prostate s'inscrit comme une des grandes options curatrices du traitement de cette affection au stade localisé ou locorégional. Le principe de ce traitement est de détruire par les radiations ionisantes les cellules tumorales (effet postmitotique sur l'acide désoxyribonucléique [ADN] et à un moindre degré, effet apoptotique sur la membrane cellulaire) sans altérer les cellules des organes voisins que l'on désigne par le terme d'organes à risque (OAR). Cette possibilité de discrimination entre cellules tumorales et normales repose entre autres sur une meilleure oxygénation des tissus sains par rapport à la tumeur, leur permettant une meilleure récupération entre deux séances. En effet, du fait même de la croissance tumorale, la néoangiogenèse, pourtant importante, ne suffit jamais à assurer à un instant T une vascularisation suffisante de l'ensemble des cellules tumorales. De ce fait, le fractionnement des séances de radiothérapie est profitable à la récupération des tissus sains tout en provoquant – par ce mécanisme le plus souvent, mais pas uniquement – la décroissance des cellules tumorales de façon logarithmique (en semaines) jusqu'à disparition totale dans les cas favorables.

Mais ce sont surtout les grandes innovations technologiques des trois dernières décennies qui garantissent le faible taux de complications au niveau des OAR permettant une « escalade de dose » et les taux de guérison importants de ce cancer. Ces taux de réussite ont continué d'évoluer dernièrement par l'implémentation de nouveaux traitements, variantes technologiques des précédents, telle la radiothérapie avec modulation d'intensité, ou l'arrivée de traitements particulaires tels les protons.

L'irradiation des cancers de la prostate a commencé dans les années 1960 sous l'impulsion du Dr Malcolm Bagshaw [1] à Stanford, Californie ; mais la technologie des trois décennies suivantes est restée stagnante (radiothérapie 2D) et a limité les traitements à des doses de 60 à 65 grays (un gray [Gy] est l'unité de dose utilisée pour mesurer les traitements par irradiation et correspond à l'énergie d'un joule déposé dans un kilogramme de matière) ne pouvant donner des taux de guérison très élevés, avec 53 % de survivants à dix ans [2], versus 79 % à la même époque par prostatectomie radicale.

Ces résultats relativement médiocres limitaient ce traitement à des indications postopératoires et/ou chez des patients âgés ou fatigués, récusés pour la prostatectomie radicale, seule thérapeutique vraiment curatrice de l'époque.

Volume 7 > n°3 > juillet 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(14)63981-9

La révolution informatique des années 1990 a fait évoluer la radiothérapie 2D en 3D, substituant aux deux dimensions du plan le volume. La connaissance des doses en tous points des faisceaux d'irradiation a permis leur maîtrise, puis leur augmentation jusqu'à 76 à 81 Gy, et par là-même l'amélioration du pronostic des patients irradiés, faisant de ce traitement une technique compétitive au regard des meilleurs résultats chirurgicaux actuels.

Nous allons voir ci-après les évolutions de ces techniques et leurs nombreux débouchés actuels que l'avenir départagera. Puis les applications cliniques nous permettront d'envisager le traitement sous ses différentes formes : avec ou sans hormonothérapie, postopératoire, pelvienne lorsque le risque d'atteinte ganglionnaire existe. L'étude des doses nous montrera que la dose quotidienne (par fraction ou séance), si elle connaît une norme, 2 Gy le plus souvent, peut varier, entraînant un étalement (durée totale de la radiothérapie) plus ou moins long (de quatre à huit semaines pour un traitement curateur, du simple au double). Enfin, plus que jamais, le suivi pendant le traitement lui-même, avec son contrôle de qualité, et à long terme, nous semble devoir être mis en exergue.

Techniques

Radiothérapie 2D

Elle a longtemps été la règle dans le traitement du cancer de la prostate. Cette radiothérapie irradiait généralement l'ensemble du pelvis jusqu'à une dose totale de 45 Gy par quatre faisceaux orthogonaux (deux antéropostérieurs, deux latéraux) (Fig. 1A, B). Les repères permettant de définir ces quatre faisceaux étaient osseux : limite supérieure fixée le plus souvent à l'interligne L5-S1, parfois L4-L5 pour inclure les ganglions iliaques primitifs, limites latérales à 1,5 cm ou 2 cm en deçà des contours osseux du bassin radiologique (les repérages se faisant en radiologie « standard », avant l'ère des tomodensitométries ou scanners), limite inférieure 1 cm sous la limite inférieure du trou obturateur ; étaient inclus dans les faisceaux initiaux la prostate elle-même, mais aussi les ganglions de drainage, iliaques externes, internes, obturateurs, présacrés [3]. Étaient également inclus un volume important d'intestin grêle, le rectum jusqu'à la charnière rectosigmoïdienne et la vessie, encore que l'usage de faisceaux latéraux limitait son irradiation. La deuxième partie du traitement délivrait 15 à 20 Gy, pour une dose totale de 60 à 65 Gy. Elle utilisait également quatre faisceaux orthogonaux réduits (Fig. 1C, D) – deux antéropostérieurs et deux latéraux – se limitant cette fois à la prostate elle-même, mais avec des dimensions craniocaudales importantes par rapport au volume prostatique réel (6 à 7 cm) faute de moyens de repérage suffisamment précis au moment du centrage (où l'on définit les volumes à traiter) et encore moins lors des séances de traitement elles-mêmes. Quant à la dosimétrie, « manuelle » (par opposition à l'actuelle, informatisée) faite coupe par coupe par des physiciens spécialisés, elle ne pouvait donner les doses délivrées que dans deux à trois plans du volume irradié (au centre des faisceaux, parfois en limite supérieure et/ou inférieure), compte tenu du temps nécessaire à sa réalisation.

Ces faisceaux pelviens élargis restent toujours usités dans le cadre de la radiothérapie pelvienne, pour irradier les aires ganglionnaires [3] en même temps que la prostate, dans les formes à mauvais pronostic, notamment les formes histologiques peu ou pas différenciées (adénocarcinome Gleason 8, 9 et 10). De la même façon, cette irradiation est le traitement de référence toujours actuel pour les patients présentant un risque ganglionnaire élevé en l'absence de curage ganglionnaire pelvien étendu.

Radiothérapie 3D

Elle représente le standard de traitement actuel [4]. Elle repose sur un centrage scannographique en coupes fines (environ 80 au total, espacées de 3 à 15 mm le plus souvent) avec ou sans injection vasculaire (la première modalité offre une meilleure visualisation de la vessie et des axes ganglionnaires le long des vaisseaux quand une irradiation des aires de drainage lymphatiques est nécessaire [5]). Le centrage se fait vessie pleine (ainsi que le traitement) pour réduire le pourcentage de paroi de cet organe inclus dans les faisceaux conformationnels d'irradiation. Puis la reconstruction des volumes à irradier (la prostate) et à éviter (rectum, vessie, têtes fémorales) étant réalisée par les logiciels de « la console » du scanographe-simulateur, le temps médical de délinéation (contourage) des différents volumes peut s'effectuer. Ce temps est manuel pour la tumeur, automatique ou semi-automatique pour les OAR (grâce à une « bibliothèque » informatique que possèdent les logiciels, s'adaptant de façon précise aux différentes morphologies). Ainsi sont définis le GTV (*gross tumor volume*) puis le CTV (*clinical tumor volume*, GTV augmenté des marges anatomiques de la tumeur, liées à l'impossibilité de voir de façon précise même par les moyens d'imagerie sophistiqués – imagerie par résonance magnétique [IRM] et imagerie fonctionnelle, tomographie par émission de positons [TEP] -scan avec ses différents traceurs – les extensions tumorales microscopiques) et le plus opérationnel, le PTV (*planning tumor volume*) où sont ajoutées les marges d'incertitude liées au mouvement de l'organe et aux aléas du repositionnement. Dans le cancer de la prostate, où le scanner-simulateur nous montre l'organe (la prostate) et non la tumeur (visualisée sur l'IRM seulement), la délinéation est donc celle d'un CTV accompagné des marges ci-dessus définies pour aboutir au PTV.

Une fois ces volumes délinéés, la balistique des faisceaux peut être décidée, le plus souvent quatre à cinq faisceaux coplanaires. La dosimétrie computérisée va alors donner la dose point par point à la fois au GTV (ou aux GTV : en cas d'irradiation ganglionnaire, il y aura un GTV « tumeur » et un GTV « ganglion ») et aux OAR délinéés, ce qui fait un nombre de données et de courbes isodoses trop important à « traiter » par l'esprit humain. À cela la réponse a été la création d'histogrammes dose-volume (HDV) [6] où chaque point d'une courbe représente le volume (en ordonnée) de l'organe considéré recevant une dose au moins égale à la dose lue en abscisse. Tout l'art du radiothérapeute est donc de maximaliser le ratio dose T/OAR afin d'éviter les effets délétères immédiats (rectite, cystite, érythème cutanéomuqueux) et tardifs (rectite et cystite radiques avec leurs saignements à répétition, plus rarement sténoses, fistules digestives et nécrose des têtes fémorales) [7].

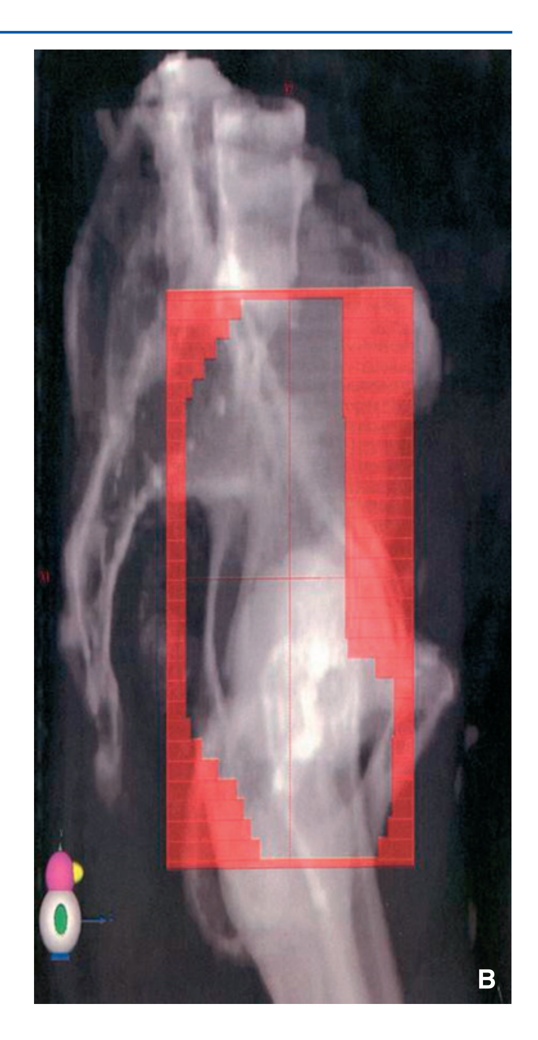
La radiothérapie 3D a établi sa supériorité sur la radiothérapie 2D par deux essais de phase III séparés de dix ans [8, 9] ; le premier, publié en 1997, a gardé une dose identique de 64 Gy dans les deux bras « conventionnel » 2D et « conformationnel » 3D, et montré une toxicité moindre dans le bras 3D. Cette « faisabilité » établie, le second, publié en 2007, a comparé une escalade de dose de 10 Gy (64 Gy dans le bras 2D versus 74 Gy en RT-3D) avec des effets secondaires identiques, donc une même tolérance à dose supérieure en faveur de la RT-3D. Cette *tolérance meilleure à dose identique et identique à dose supérieure* a fait de la technique 3D le standard actuel à la dose de 74 Gy. Au-delà, nous sommes dans le domaine de l'escalade de dose.

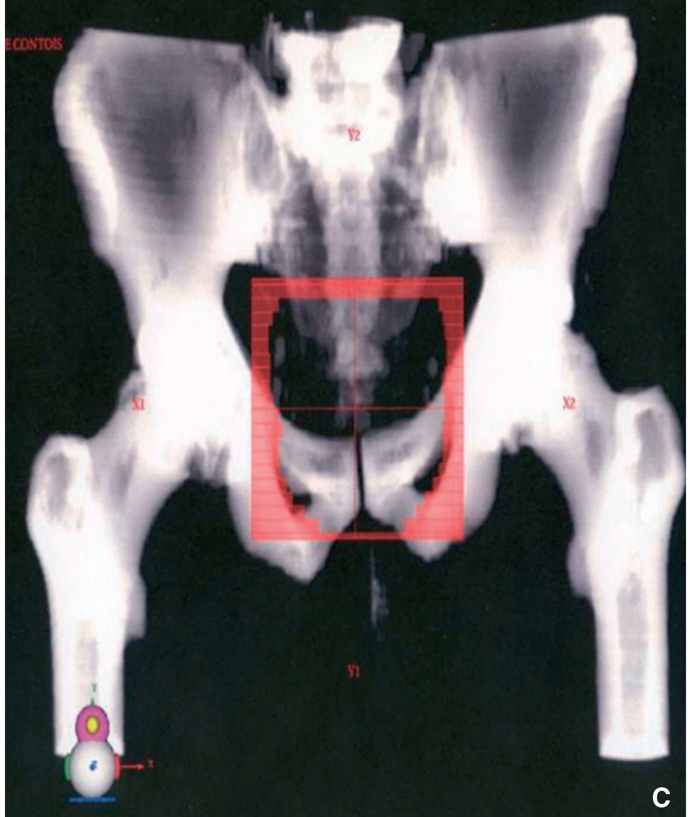
Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) (Fig. 2)

Elle se différencie de la radiothérapie conformationnelle 3D par son étape de planification inverse [10]. Celle-ci consiste à donner dans un premier temps, à l'inverse de ce que la radiothérapie a fait depuis toujours et avant même de préciser la dose à délivrer à la tumeur, des contraintes de doses à ne pas dépasser aux OAR. La dose tumorale sera fixée par un algorithme mathématique (*logarithmic tumor control probability*, LTCP), une fois les objectifs de doses posés sur les OAR satisfaits. Le Tableau 1 donne un exemple de contraintes de doses aux OAR en cas d'irradiation prostatique en mode SIB (*simultaneous integrated boost* ou complément de boost intégré) ; il n'y a plus comme en RT-2 ou 3D plusieurs temps dosimétriques (grands faisceaux, faisceaux réduits), même lorsqu'on utilise des faisceaux plus petits (boosts) pas toujours coplanaires, pour augmenter la dose dans un endroit précis de la tumeur. Les algorithmes mathématiques utilisés intègrent l'ensemble du traitement jusqu'à sa fin, quel que soit le centre du volume des différents faisceaux.

La balistique est ensuite optimisée grâce à des systèmes de calcul de dose tumorale par logiciels de planification multicritères (tel le Monaco-IMRT® [*intensity-modulated radiation therapy*]) pour positionner au mieux les différents faisceaux. Ces systèmes







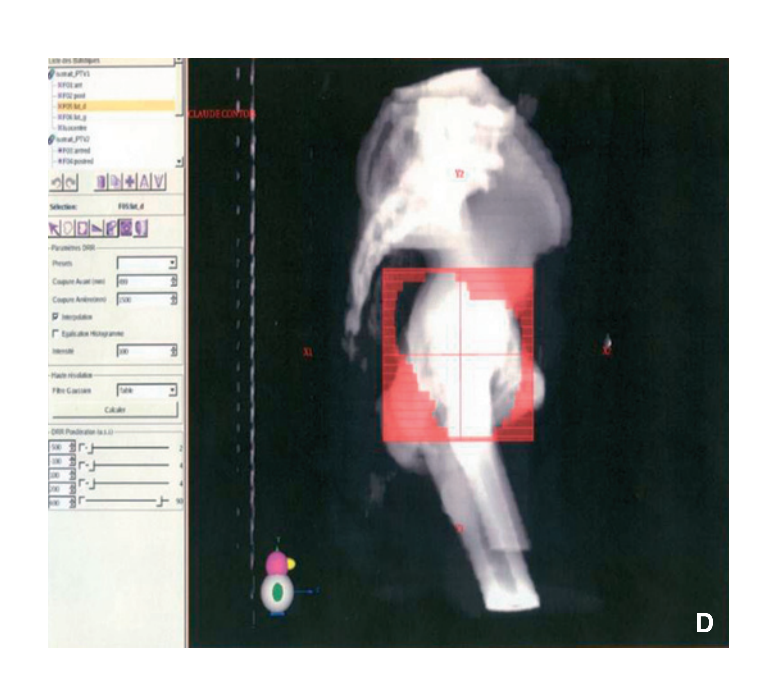


Figure 1.
A. Radiothérapie 2D, faisceaux pelviens antéropostérieurs.
B. Faisceaux latéraux.
C, D. Faisceaux réduits.

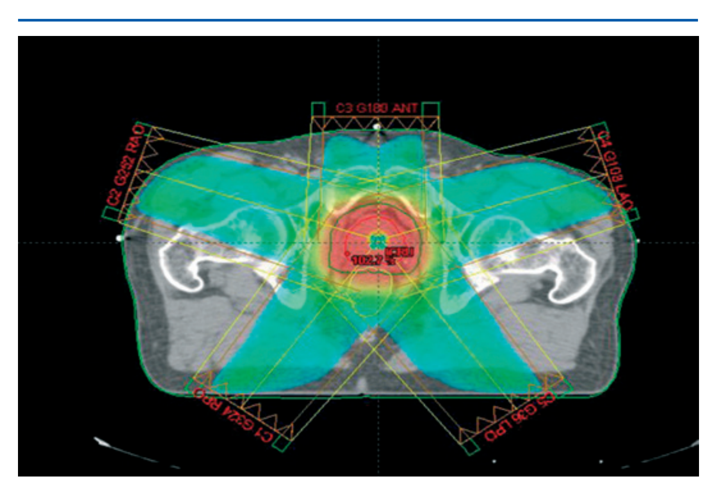


Figure 2. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité utilisant cinq faisceaux ; on remarque que, contrairement à la radiothérapie 3D, les faisceaux ne « s'opposent » plus (l'entrée de l'un n'est plus le faisceau de sortie de l'autre) et adoptent une géométrie en étoile.

d'optimisation pourraient rapidement être remplacés par de nouveaux, entièrement automatisés, tel l'iCycle® [11], entre autres.

Deux modes d'irradiation sont ensuite disponibles pour réaliser matériellement ces objectifs : statique et dynamique.

Pour l'irradiation statique, les lames du collimateur multilames motorisé (qui assurent le « cache » des zones à protéger par rapport à celles à traiter) sont statiques pendant le temps de passage des photons (fluence) et se déplacent à l'arrêt de l'irradiation (système dit « step and shoot »). Pour l'irradiation dynamique, la modulation d'intensité est obtenue par le déplacement continu des lames durant l'irradiation. Les intérêts et désavantages respectifs de ces deux techniques sont encore à l'étude [10].

Ainsi, la RCMI permet l'adaptation de doses élevées à des volumes complexes, la diminution des doses aux OAR et, de ce fait, une escalade de dose sur les organes à traiter – ici, la prostate. Son autre avantage manifeste par rapport aux techniques plus anciennes est son exceptionnelle bonne tolérance à la fois urinaire et digestive.

Radiothérapie guidée par l'image, ou IGRT

Elle se définit comme une radiothérapie conformationnelle (RC-3D ou RCMI) couplée à des moyens d'imagerie permettant de vérifier la position des faisceaux par rapport à l'anatomie du patient, non plus « une fois pour toutes » lors de la validation initiale, mais durant toute la durée du traitement avant chaque séance, par imagerie 2D ou 3D.

Imagerie 2D

L'imagerie 2D est un système d'imagerie pouvant être réalisé à partir du faisceau de l'accélérateur linéaire d'électrons (faisceaux MV associés au détecteur PDIP [*portal dose imager prediction*] ou à partir d'un tube RX associé à son détecteur (appelé également OBI [*on-board imager*]). Ces deux systèmes sont « embarqués », c'est-à-dire font partie intégrante de l'appareil de traitement. Le système OBI peut être utilisé de deux façons, imagerie 2D par faisceaux orthogonaux, ou imagerie 3D : on l'appelle alors « cone-beam » [12, 13], produisant des images de contrôle appelées « CBCT » (*cone-beam computed tomodensitometry*)

Intégration de systèmes d'imagerie KV

L'intégration de systèmes d'imagerie KV soit à l'accélérateur (embarqué, par exemple VERO®), soit à la salle de traitement (exemple : ExactTract®), permet un repositionnement du patient, non plus seulement avant chaque séance, mais pendant. Ainsi peuvent être corrigés par exemple les effets du mouvement lié à la transmission de l'activité respiratoire. C'est ce qu'on appelle le « tracking », la forme actuelle la plus aboutie de l'IGRT [14].

À noter que le fait d'utiliser des imageries KV (CBCT ou KV-2D) permet de délivrer une dose d'irradiation (de type radiodiagnostique) bien inférieure à celle faite avec des imageries MV ; par ailleurs, toute cette précision est encore en cours d'évaluation médicoéconomique [13].

Implant de grains d'or dans la prostate

L'implant de grains d'or dans la prostate avant le centrage initial permet aussi [13] de rendre « visible » la prostate durant le traitement, et donc de « recaler » les faisceaux sur ces grains en s'affranchissant à la fois des mouvements transmis faisant fluctuer le CTV, et des repères osseux, peu opérationnels pour situer l'organe. Cette technique présente peu d'inconvénients (risques

Tableau 1.
Exemple de contraintes de dose (D) sur les volumes (V) cibles et les organes à risque en radiothérapie avec une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans un cancer de la prostate.

Organes	Valeur moyenne	Contraintes 76 Gy	Contraintes 78 Gy
PTV1	$D_{min} \geq$	55	56
	$D_{max} \leq$	79	81
	D 95 % ≥	72	74
PTV2	$D_{min} \geq$	70	72
	$D_{max} \leq$	78	80
	D 95 % ≥	72	74
Paroi rectale	$D_{max} \leq$	72	74
	V74	≤ 5 %	≤ 5 %
	V70	≤ 25 %	≤ 25 %
	V60	≤ 45 %	≤ 45 %
	V50	≤ 50 %	≤ 50 %
Paroi vésicale	$D_{max} \leq$	76	78
	V70	≤ 25 %	≤ 25 %
	V65	≤ 50 %	≤ 50 %
Fémur	V55	≤ 5 %	≤ 5 %
	V50	≤ 10 %	≤ 10 %
Crêtes iliaques	V30	≤ 50 %	≤ 50 %
Grêle	D_{max}	≤ 50	≤ 50
	V40	≤ 30 %	≤ 30 %
	V30	≤ 40 %	≤ 40 %
Enregistrement (valeurs) périnée	V40	Valeur observationnelle	Valeur observationnelle

PTV : *planning tumor volume*.

Figure 3. Appareil robotisé rotationnel appelé CyberKnife®.

septiques mineurs, coût des grains d'or restant en place définitivement) et peut améliorer une technique conformationnelle 3D sans nécessiter d'investissements coûteux. Il ne faut surtout pas confondre ces grains, simples moyens de repérage permettant l'IGRT, avec les grains (d'iode 125 par exemple) radioactifs d'une curiethérapie de prostate.



CyberKnife®

Signalons aussi la possibilité, encore en cours d'évaluation, de traiter les cancers de la prostate par CyberKnife® (Fig. 3). Cet appareil permet de traiter diverses tumeurs avec une grande précision grâce à la mobilité de son bras robotisé ; de plus, la tolérance parfaite des séances par ce type d'appareil autorise l'irradiation en mode hypofractionné, en cinq à dix séances, là où il en faut 37 pour une dose totale de 74 Gy.

Stereotaxic Body Radiation Therapy

La Stereotaxic Body Radiation Therapy (SBRT) est également une nouvelle modalité de traitement délivrant une très haute dose d'irradiation en cinq fractions, avec une très grande précision grâce à une combinaison d'immobilisation du patient, d'IGRT et de planification dosimétrique. Elle est encore peu utilisée du fait de son coût mais la concentration de son traitement (une semaine versus sept à huit semaines en RCMI) pourrait rendre cette technique « cost-effective » dans les décennies à venir [15, 16].

Curiethérapie

Elle est surtout connue comme méthode de traitement pouvant rivaliser avec les meilleurs taux de guérison chirurgicaux [17] des tumeurs de bon pronostic avec très peu de séquelles urinaires et sexuelles (à ce jour la méthode donnant le taux d'impuissance séquellaire à dix ans le plus faible, 28 %) : c'est ce qu'on appelle la curiethérapie à bas débit de dose (LDR [*low-dose rate*]). Cette technique existe depuis les années 1970, dans sa variante la plus utilisée, l'implantation permanente de grains d'iode [17, 18]. C'est une bêtathérapie essentiellement n'exigeant ni chambres plombées, ni hospitalisation longue, ni ablation du matériel radioactif. Elle repose sur l'apport d'une échographie transrectale permettant la mise en place de ces grains « sous contrôle de la vue ». Mais, ici aussi, ce sont les progrès des logiciels permettant la visualisation des grains et des structures anatomiques en 2D et 3D, le traitement d'images, la dosimétrie 3D, l'obtention d'isodoses et de HDV qui ont pu donner tout son développement à cette méthode. Seuls trois isotopes peuvent être utilisés pour ce type de traitement : l'iode 125 (le plus employé), le palladium 103 et le césium 131.



La curiethérapie à haut débit de dose (HDR [*high-dose rate*]) utilise l'iridium 192 (γ-élément) sous forme de « boost », de complément après une radiothérapie externe 3D ou RCMI, permettant ainsi « une escalade de dose » et donnant d'excellents chiffres de contrôle local [19, 20]. La dose utilisée pour ces boosts varie de 10, 15 à 19 Gy en une application, mais il existe d'autres variantes [19], par exemple deux applications chacune de 10 Gy à une semaine d'intervalle. Il s'agit d'une curiethérapie qui s'adresse

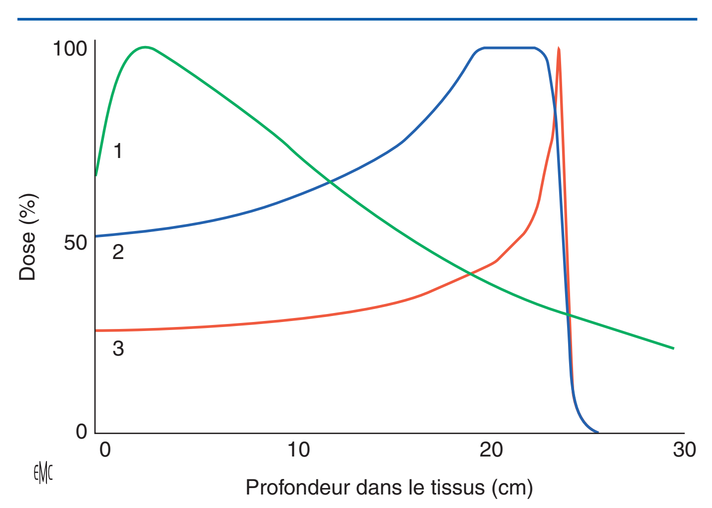


Figure 4. Pic de Bragg (2 et 3) et comparaison avec la courbe de rendement en profondeur des photons de haute énergie (1). Avant la profondeur choisie pour le traitement, très peu d'énergie est déposée, et en arrière du pic de Bragg, pas du tout ; cela permet des radiothérapies hautement conformationnelles. 1. Faisceau de photons de haute énergie : 6 mV ; 2. faisceau de protons modifiés : 250 MeV ; 3 : faisceau de protons natifs : 250 MeV.

cette fois aux tumeurs à risque élevé ou intermédiaire, où le pronostic local n'est pas toujours bon et le pronostic vital engagé, et l'escalade de dose, de 74 à 80 Gy est désormais la règle. Il peut parfois être difficile d'atteindre ces fortes doses uniquement en radiothérapie externe, avec des risques de séquelles rectales ou vésicales. L'alternative pourrait être de limiter les doses délivrées en radiothérapie externe (46 à 56 Gy ?) et de les compléments par curiethérapie HDR, en théorie moins porteuse de risques graves tardifs au niveau des OAR. Seuls des essais thérapeutiques permettront d'affiner ces stratégies. Un essai de ce type vient d'être publié en 2013 [21] par une équipe australienne et conclut en faveur du boost HDR pour les résultats immédiats en termes d'échec biochimique ($p < 0{,}01$). Mais le bras de référence ne comportait qu'une irradiation externe limitée à 74 Gy, trop faible pour que l'on puisse parler d'escalade de dose.

La question du traitement exclusif de ces tumeurs de mauvais pronostic ou intermédiaires par curiethérapie HDR en plusieurs fractions (un peu par analogie avec les traitements exclusifs par curiethérapie LDR des tumeurs de bon pronostic) vient d'être posée [22]. Seuls des essais phase III comparant cette curiethérapie HDR à la RCMI ou aux stratégies combinées RCMI + HDR permettraient de conclure ; mais il faudra pour cette indication très nouvelle s'assurer de l'absence totale d'atteinte de la capsule et de la péricapsule, ce qui n'est pas toujours facile à certifier, notamment dans les tumeurs de haut grade, avec atteintes périneurale et périvasculaire fréquentes.

Protons

Les protons représentent la technique la plus récente dans le traitement du cancer de la prostate bien qu'ils aient été utilisés en cancérologie depuis 50 ans [23] pour des tumeurs (sarcomes de la base du crâne, mélanomes choroïdiens) nécessitant de fortes doses locales mais situées de façon critique par rapport à des organes arégénératifs tel le tissu neurologique ou la rétine. Car, de par leur nature particulière, les protons ont une distribution de dose différente des photons (électromagnétiques), avec un pic, le « pic de Bragg » (Fig. 4), délivrant « naturellement » une radiothérapie hautement conformationnelle très localisée. Avant les années 2000, la protonthérapie n'était accessible que dans quelques centres au monde. Mais si, en France, la protonthérapie n'existe que dans deux sites (Orsay près de Paris et Nice), de nombreux centres ont été implantés aux États-Unis depuis cette dernière décennie, visant à devenir le premier traitement en nombre et en choix des patients pour le cancer de la prostate, grâce à leur faible irradiation de la vessie, du rectum et des bandelettes neurovasculaires. De ce fait, la recherche sur la survie globale, sur la survie sans récidive,

sur l'escalade de dose, sur l'hypofractionnement et sur la qualité de vie progresse vite. Les résultats précoces sont assez prometteurs. Le Proton Radiation Oncology Group (PROG) a conduit un essai thérapeutique (le 95-09) d'escalade de dose avec des résultats comparables [24, 25] à ceux de la RCMI et de la curiethérapie LDR. Il est impossible à ce jour de savoir si ce traitement deviendra « cost-effective » car il ne possède pas un grand avantage en termes de limitation du nombre de séances, contrairement par exemple à la SBRT [26].

■ Applications cliniques

Radiothérapie ou hormonoradiothérapie ?

Pour répondre à cette question, il faut d'abord connaître les classifications « opérationnelles » du cancer de la prostate [27–29] dont la plus utilisée est celle de D'Amico (Tableau 2). Le principe de ces différentes classifications est de croiser trois critères préthérapeutiques (stade, *prostate-specific antigen* [PSA], degré de différenciation cellulaire exprimé par le score de Gleason). Ainsi peut-on établir des stades pronostiques, bons, intermédiaires et mauvais, souvent appelés à haut risque [30].

Le premier essai thérapeutique, toujours la référence pour les tumeurs de mauvais pronostic, est l'essai 22863 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [31] publié en 1997 par Bolla et actualisé en 2010 [32]. Cet essai a établi, sur 415 patients à haut risque, que le pronostic était meilleur de façon significative dans le bras combiné avec hormonothérapie longue (trois ans) par analogues de la *luteinizing hormone releasing hormone* (LHRH) débutée en même temps que l'irradiation. L'hormonoradiothérapie améliore à la fois le contrôle local ($p < 0{,}000l$) et la survie globale ($p = 0{,}0004$). Cette différence se retrouve à dix ans sans augmentation de la toxicité cardiovasculaire. Depuis lors, ce traitement combiné long est devenu le « gold standard » des formes à mauvais pronostic.

En 2004, un essai conçu pour les formes intermédiaires, utilisant un traitement combiné avec hormonothérapie courte de six mois, a été publié par D'Amico [33]. Deux cent six patients ont été randomisés avec une survie globale ($p = 0{,}04$) et sans récidive améliorées à 4,5 ans ($p = 0{,}002$) en faveur du bras combiné par rapport à la radiothérapie 3D exclusive.

Seuls désormais les patients présentant tous les critères de bon pronostic sont traités par radiothérapie exclusive, avec des taux de survie de 80 % à dix ans (Fig. 5). Les formes à risque intermédiaire ont une survie comparable avec l'adjonction d'une hormonothérapie par analogues de la LHRH de six mois, encore que tend à se profiler une nouvelle catégorie de patients, « intermédiaire fort », avec PSA compris entre 15 et 20, et Gleason 7 (4 + 3), se rapprochant des formes à mauvais pronostic avec une hormonothérapie adjuvante préconisée de 12 à 18 mois [33] ; les formes de mauvais pronostic « caractérisé » gardent quant à elles, malgré l'amélioration que leur apporte l'hormonothérapie longue en survie globale (59 % versus 38 % bras radiothérapie seule à dix ans) un pronostic médiocre. Le travail d'escalade de dose qui leur est consacré depuis la décennie 2000 en RCMI, avec ou sans curiethérapie HDR, a pour le moment plus profité aux patients de pronostic « intermédiaire-bon » à PSA inférieur à 5 et Gleason 6 et/ou 7 (3 + 4) [34, 35].

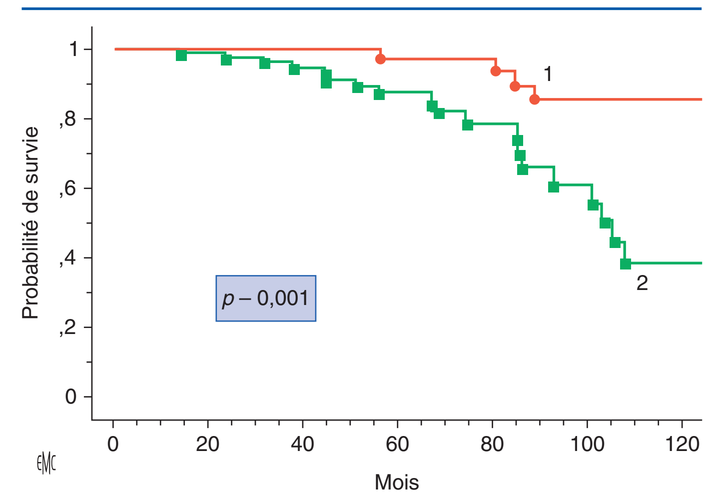


Figure 5. Probabilité de survie à dix ans en fonction du groupe pronostic [35] sans hormonothérapie. 1. Groupe de bon pronostic ; 2. groupe de mauvais pronostic.

Escalade de dose

Les plus récents travaux [34] établis sur dix années de suivi de RCMI avec escalade de dose à 81 Gy montrent une amélioration de la survie sans récidive (86 %) et de la survie biochimique (79 %) par rapport aux contrôles historiques sans amélioration de la survie globale. La première méta-analyse publiée [36] *on-line* reprenant cinq essais d'escalade de dose (*Dutch escalation dose trial* CKO 96-10 [68 Gy versus 78 Gy], GETUG 06 [70 Gy versus 80 Gy], MD Anderson 2011 [70 Gy versus 80 Gy], MRC RT-01 [70 Gy versus 80 Gy] et PROG [70 Gy versus 79 Gy]) montre également que les hautes doses sont supérieures en termes de baisse de la mortalité spécifique ($p = 0{,}03$) mais pas en survie globale. De plus, cette amélioration ne permet pas de se passer des indications d'hormonothérapie adjuvante posées durant les deux décennies précédentes (Fig. 6), avec une différence de 40 % à dix ans [37] en survie sans rechute biochimique dans les mauvais risques. Cependant, l'escalade de dose peut conduire à une différence significative [38] en survie globale à cinq ans ($p = 0{,}01$) par rapport aux séries rétrospectives de doses conventionnelles pour les histologies défavorables (Gleason ≥ 8). Fait important : ces escalades de dose ne donnent pas de réactions aiguës ou tardives à dix ans [34] plus importantes que les doses conventionnelles (5 % de grade 3 pour la toxicité urinaire, 1 % pour la toxicité rectale, pas de grade 4).

Ratio α/β et essais d'hypofractionnement

La radiothérapie clinique s'inscrit dans un modèle biologique linéaire-quadratique dont le coefficient α définit la tangente à la première partie de la courbe, dite épaulement (tangente à pente négative à l'origine, linéaire) et β la tangente à l'incurvation continue que constitue la deuxième partie de la courbe (quadratique). Le rapport α/β définit donc la radiosensibilité d'un tissu et sert d'appréciation aux divers essais d'hypofractionnement. Mais ce coefficient n'est pas connu a priori et, s'il s'aide de travaux expérimentaux, sa connaissance progresse surtout par l'exploitation de divers essais proposant des équivalents de

Tableau 2.
Stratification des risques pronostiques sur trois critères : *prostate-specific antigen* (PSA) préthérapeutique, stade et grade histopronostique de Gleason (de 2 à 10) permettant de classifier les cancers en trois groupes [27–30].

PSA préthérapeutique	Stade	Gleason	Classification opérationnelle
Inférieur à 10 ng/ml	T1b à T2a	2 à 6 [29] Gleason 7 [27]	Bon pronostic
Compris entre 10 et 20 [27] ou 15 à 30 [28]	T2b, T2c [28, 29]	Gleason 7 [27–29]	Pronostic moyen ou intermédiaire
Supérieur à 20 ng/ml	T2c [27] ≥ T2 [28] ≥ T3 [29]	Gleason ≥ 8 [27] Gleason 8, 9,10 [28, 29]	Mauvais pronostic

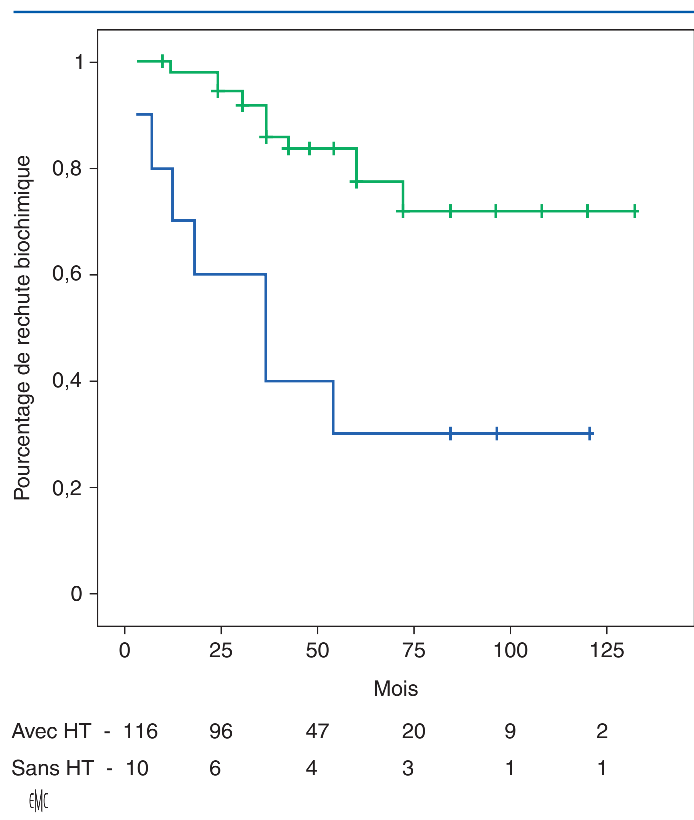


Figure 6. Survie sans rechute biochimique à dix ans de patients traités avec radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et escalade de dose avec (78 %) ou sans (30 %) hormonothérapie (HT) additionnelle [37].

dose au normofractionnement ; par exemple 52,5 Gy en quatre semaines et 20 fractions de 2,75 Gy, sous certaines hypothèses, équivaut à 66 Gy en 33 fractions de 2 Gy [39] ; ce dernier traitement est donc appelé BED2 (dose biologique équivalant à un traitement normofractionné délivrant 2 Gy/fraction). Mais la dose totale hypofractionnée équivalant biologiquement à un traitement normofractionné de 2 Gy quotidiens peut varier dans ses effets immédiats et tardifs avec l'hypothèse α/β prise en compte : d'une BED2 de 80 à 75 Gy pour des rapports α/β respectifs de 0,47 à 4,14. Plus la dose par fraction en radiothérapie hypofractionnée est élevée, plus la BED2 varie avec le ratio choisi : ainsi, si la dose par fraction dans le bras hypofractionné est de 8 Gy par séance (comme en SBRT), sous ces mêmes hypothèses d'α/β de 0,47 à 4,14 la BED2 variera de 87 à 137 Gy [39]. Seuls les essais en cours avec l'exploitation des taux de guérison et d'éventuelles complications tardives permettront de mieux préciser ce ratio α/β. Mais le travail se fait lentement ; certains essais n'ont pas de bras contrôle et sont donc inexploitables sur le plan radiobiologique. D'autres ont un bras contrôle qui comprend une curiethérapie HDR. Sur les cinq essais publiés comprenant deux bras comparatifs de radiothérapie externe, deux utilisaient des techniques 2D et donc des doses normofractionnées faibles. Seules trois études récentes publiées donnaient dans le bras contrôle des doses supérieures ou égales à 78 Gy [40] avec des techniques récentes (RCMI, IGRT), mais leur recul est faible. Pourtant, l'impact de ces essais sur un choix éventuel de radiothérapie hypofractionnée, avec ses répercussions sur le nombre de transport, le choix de nouveaux appareils de traitement de plus en plus sophistiqués et donc chers, et par là-même le coût total de cette pathologie, la première en incidence dans les pays développés, est considérable [41].

Radiothérapie de la prostate ou radiothérapie pelvienne ?

Le rôle de la radiothérapie pelvienne est difficile à préciser bien qu'elle puisse en théorie améliorer le pronostic des patients où le risque ganglionnaire est supérieur ou égal à 15 %. En moyenne, ce risque est de 8 %, inférieur ou égal à 3 % dans les formes à bon pronostic, 14 % dans les formes à pronostic intermédiaire et surtout 20 % dans les formes de mauvais pronostic avec un score de Gleason 8, 9 et 10 [42]. L'essai thérapeutique 94-13 du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a tenté de répondre à cette question [43] : il s'agissait d'un essai à quatre bras d'hormonothérapie courte (quatre mois d'analogues de la LHRH) adjuvante ou néoadjuvante (randomisée) associée à une radiothérapie pelvienne ou prostatique (randomisée elle aussi). Après un recul moyen de 44 mois, la survie globale était la même dans les quatre bras, mais la survie sans récidive et l'absence de rechute biochimique étaient supérieures dans le groupe combiné avec radiothérapie pelvienne [44] par rapport au groupe prostate seule (respectivement $p < 0,03$ et $p < 0,009$), même si cette différence était « effacée » par la combinaison hormonale, adjuvante ou néoadjuvante. Cet essai n'étant pas conçu pour étudier séparément les formes à risque ganglionnaire élevé, il ne peut donc pas signer l'abandon de la radiothérapie pelvienne dès lors qu'une hormonothérapie longue est décidée, même si les analyses statistiques a posteriori n'ont pu mettre en évidence un effet indépendant de l'hormonothérapie dans les formes à histologie défavorable. Et, de fait, la radiothérapie pelvienne semble garder sa place dans les indications où le risque ganglionnaire est supérieur à 20 % (Gleason ≥ 8) ou même 30 % (Gleason ≥ 8 + PSA ≥ 20) [45]. Cette irradiation peut ne pas remplacer dans tous les cas un curage pelvien étendu particulièrement lorsqu'on regarde le (mauvais) caractère prédictif de la tomodensitométrie pour les éventuelles atteintes ganglionnaires dans les formes dites à haut risque [42].

Radiothérapie postopératoire

Trois essais randomisés postopératoires de l'EORTC [46], du groupe ARO [47] et du SWOG [48] ont conclu que la radiothérapie postopératoire immédiate comparée à la surveillance seule augmentait la survie sans récidive et la durée de rémission biochimique avec des différences significatives par rapport au groupe contrôle. Cette différence était d'autant plus significative que les critères postopératoires étaient de mauvais pronostic. Ainsi, dans l'essai de l'EORTC [46], en cas de marges positives, de pT3, d'atteinte des vésicules séminales, la différence en survie biochimique sans rechute à dix ans est de 23 % (62 % versus 39 % ; $p = 0,0001$). Pour Wiegel [47], en cas de marges positives, la différence est de 18 % à 53 mois (72 % versus 54 % ; $p < 0,0001$). Quant au SWOG [48], c'est le seul groupe à avoir retrouvé une action sur la survie globale à 12 ans (52 % versus 41 % ; $p = 0,02$). Néanmoins, dans chacun de ces essais, en comptant les patients n'ayant pas fait de rechute, guéris par la seule chirurgie, et ceux au contraire ayant métastasé sans rechute locorégionale, environ 50 % d'entre eux ont eu une radiothérapie postopératoire inutile, sachant que les taux de complications rectales ou digestives dans ces essais n'étaient pas nuls (14 % en moyenne versus 7 % pour le groupe surveillance, patients traités à l'époque avec une technique 2D). D'autre part, parmi les patients des bras « surveillance » ayant rechuté, 30 % ont pu recevoir une radiothérapie « de sauvetage » dont environ la moitié avec succès. C'est pourquoi trois essais sont actuellement en cours, RADICALS (*radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery*) [49], GETUG-17 (Groupe d'étude des tumeurs urogénitales) [50], RAVES (*radiotherapy adjuvant versus early salvage*) [51], posant la question de la chronologie de la radiothérapie postopératoire, immédiate ou différée à la rechute biochimique. Les techniques ayant changé (la radiothérapie postopératoire se faisant aussi en 3D), les doses ont donc augmenté, de 60 à 64 Gy dans les trois essais « historiques » à 66 Gy, les moyens de détection de la rechute n'étant plus les mêmes (notamment dosage du PSA par méthodes ultrasensibles), leurs conclusions sont très attendues. En attendant ces résultats, et aussi vraisemblablement ceux d'une méta-analyse des trois essais « historiques », il est recommandé d'irradier en postopératoire les patients pT3, à marges positives, dont le PSA est supérieur ou égal à 0,1, redonnant à 30 à 70 % de ces patients une seconde chance de guérison, et de surveiller ceux qui présentent des facteurs de risque postopératoires plus favorables.

De nouveaux questionnements pour l'avenir

Devant une telle évolution, deux réflexions s'imposent :

- une réflexion conceptuelle : nous savons que, lors d'irradiations, deux effets radiobiologiques coexistent : le premier, déterministe, conduit à la mort cellulaire et comporte peu de risques mutagènes et cancérigènes ; le second, stochastique, est porteur de mutations aléatoires et de risques cancérigènes. La RCMI, multipliant le nombre de faisceaux délivrant chacun des doses faibles, risque d'augmenter un peu ce risque stochastique et le suivi à long terme de ces irradiations nouvelles s'impose [52] ;
- une réflexion purement pratique : avec les nouvelles technologies, IGRT et hypofractionnement notamment, les doses que l'on pourrait atteindre, de façon certes localisée, laisse songeur : 90 Gy, plus même si l'on parle en BED2 (100 Gy, voire beaucoup plus). Jamais autant la nécessité d'une assurance qualité irréprochable ne s'est imposée à nous [53].

À ces deux conditions – stricte assurance qualité et suivi à long terme (plus de dix ans) des patients traités – nous pourrons continuer à faire évoluer nos traitements avec des taux de guérison toujours croissants et une toxicité de plus en plus réduite.

■ Conclusion

Les progrès réalisés dans le domaine de l'irradiation du cancer de la prostate ont été considérables, sous-tendus par la révolution informatique, mais aussi par les bouleversements technologiques qu'ont connus l'imagerie et les appareils de traitement ces 15 dernières années.

L'application de ces nouveautés relativement rapide au domaine clinique s'est fait portée par la volonté et l'enthousiasme de nombreuses équipes, souvent de manière collaborative.

Mais les changements à venir ne sont pas moins intéressants avec l'informatisation croissante de la balistique et les progrès de l'hypofractionnement. Néanmoins, il ne faut pas croire (faire croire ?) que tout est fait : les formes de cancer de la prostate à mauvais pronostic restent toujours un challenge pour le radiothérapeute, l'articulation avec les moyens diagnostiques, soit de bilan, soit de suivi, peut encore être améliorée. L'expression de la dose lors d'hypofractionnements et son équivalence avec des traitements normofractionnés sont loin d'être satisfaisantes, surtout pour les doses les plus élevées, liée en cela aux nécessaires progrès de la radiobiologie dont les connaissances sont réinterrogées par de nouveaux modèles cellulaires et tissulaires. Enfin, le radiothérapeute travaille dans la cité, et la réduction des coûts, soit thérapeutiques, soit ceux générés par les déplacements ou la gestion d'éventuels effets secondaires, ne doit pas lui être indifférente.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

■ Références

[1] Goffinet DR, Bagshaw MA. Radiation therapy of prostate carcinoma: thirty-year experience at Stanford University. *Prog Clin Biol Res* 1990;**359**:209–22.

[2] Bagshaw MA, Cox RS, Hancock SL. Control of prostate cancer with radiotherapy: long-term results. *J Urol* 1994;**152**:1781–5.

[3] Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;**52**:29–37.

[4] Sale CA, Yeoh EE, Scutter S, Bezak E. 2D versus 3D radiation therapy for prostate carcinoma: a direct comparison of dose volume parameters. *Acta Oncol* 2005;**44**:348–54.

[5] Créhange G, Chen CP, Hsu ML, Kased N, Coakley FV, Kurhanewicz J, et al. Management of prostate cancer patients with lymph node involvement: a rapidly evolving paradigm. *Cancer Treat Rev* 2012;**38**:956–67.

[6] Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W, et al. Dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**:71–8.

[7] Kurtman C. Toxicity outcome after three-dimensional conformal radiotherapy for early stage prostatic cancer. *Radiat Med* 2001;**19**:89–92.

[8] Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, Law M, Dearnaley DP, Horwich A, et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy: a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol* 1997;**42**:121–36.

[9] Dearnaley DP, Sydes MR, Langley RE, Graham JD, Huddart RA, Syndikus I, et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). *Radiother Oncol* 2007;**83**:31–41.

[10] Chauvenet B, Body JM, Barthe J. Perspectives en métrologie de la dose face aux évolutions techniques de la radiothérapie. *Rev Fr Metrol* 2009;**117**:41–9.

[11] Voet PW, Dirkx ML, Breedvels S, Fransen D, Levendag P, Heijmen BJ. Toward fully automated multicriterial plan generations: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;**85**:866–72.

[12] Louvel G, Le Prisé É, Boisselier P, Manens JP, Lafond C, Bellec J, et al. Radiothérapie guidée par l'image (IGRT). *Cancer Radiother* 2008;**12**:712.

[13] Pommier P, Morelle M, Perrier L, de Crevoisier R, Laplanche A, Dudouet P, et al. Prospective economic evaluation of image-guided radiation therapy for prostate cancer in the framework of the national programme for innovative and costly therapies assessment. *Cancer Radiother* 2012;**16**:444–51.

[14] Quan EM, Li X, Li Y, Wang X, Kudchadker RJ, Johnson JL, et al. A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;**83**:1169–78.

[15] Zaorsky NG, Studenski MT, Dicker AP, Gomella L, Den RB. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: is the technology ready to be the standard of care? *Cancer Treat Rev* 2013;**39**:212–8.

[16] Arcangeli S, Scorsetti M, Alongi F. Will SBRT replace conventional radiotherapy in patients with low-intermediate risk prostate cancer? A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;**84**:101–8.

[17] Park DS. Current status of brachytherapy for prostate cancer. *Korean J Urol* 2012;**53**:743–9.

[18] Crook J. The role of brachytherapy in the definitive management of prostate cancer. *Cancer Radiother* 2011;**15**:230–7.

[19] Morton G, Loblaw A, Cheung P, Szumacher E, Chahal M, Chung H, et al. Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiother Oncol* 2011;**100**:463–7.

[20] Agoston P, Major T, Frohlich, Szabo Z, Lovev J, Fodor J, et al. Moderate dose escalation with single-dose brachytherapy boost for clinically localized intermediate- and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients. *Brachytherapy* 2011;**10**:376–84.

[21] Khor R, Duchesne G, Tai KH, Foroudi F, Chander S, Van Dyk S, et al. Direct 2-arm comparison shows benefit of high-dose-rate brachytherapy boost vs external beam radiation therapy alone for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;**85**:679–85.

[22] Zamboglou N, Tselis N, Baltas D, Buhleir T, Martin T, Milickovic N, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;**85**:672–8.

[23] Hoppe B, Henderson R, Mendenhall WM, Nichols RC, Li Z, Mendenhall NP. Proton therapy for prostate cancer. *Oncology* 2011;**25**:644–50 [652].

[24] Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;**28**:1106–11.

[25] Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy. *JAMA* 2012;**307**:1611–20.

[26] Gora J, Stock M, Lutgendorf-Caucig C, Georg D. Is there an advantage in designing adapted patient-specific PTV margins in intensity modulated proton beam therapy for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;**85**:881–7.

[27] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;**280**:969–74.

[28] Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, Sobczak ML, Asbell SO, Rajan R, et al. Radiation Therapy Oncology Group Trial 9902 Phase III multiinstitutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel estamustine and oral etoposide combined with long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-O2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;**73**:672–8.
[29] The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer V.I. 2011 National Comprehensive Cancer Network, Inc.
[30] Rosenthal SA, Sandler HM. Treatment strategies for high-risk locally advanced cancer. *Nat Rev Urol* 2010;**7**:31–8.
[31] Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserilin. *N Engl J Med* 1997;**337**:295–300.
[32] Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;**11**:1066–73.
[33] D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:821–7.
[34] Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt M, Kollmeier M, et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2011;**117**:1429–37.
[35] Chautard D, Cellier P, Dalifard I, Pabot du Chatelard P, Chaussis F, Vielle B, et al. Suivi biologique du cancer de la prostate traité par radiothérapie exclusive : valeur pronostique du PSA préthérapeutique, du PSA Nadir et de la demi-vie du PSA. *Prog Urol* 2002;**12**:421–8.
[36] Viani GA, da Silva LG, Stefano EJ. High-dose conformal radiotherapy reduces prostate cancer-specific mortality: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;**83**:e619–25.
[37] Fonteyne V, Lumen N, Villeirs G, Ost P, De Meerleer G. Clinical results after high-dose intensity-modulated radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Adv Urol* 2012;**2012**:368528.
[38] Pahlajani N, Ruth KJ, Buyyounouski MK, Chen DY, Horwitz EM, Hanks GE, et al. Radiotherapy doses of 80 Gy and higher are associated with lower mortality in men with Gleason score 8 to 10 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;**82**:1949–56.
[39] Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;**85**:89–94.
[40] Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler JJ. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;**81**:1271–8.
[41] Macías V, Biete A. Hypofractionated radiotherapy for localised prostate cancer. Review of clinical trials. *Clin Transl Oncol* 2009;**11**:437–46.
[42] Briganti A, Capitanio U, Abdollah F, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, et al. Assessing the risk of lymph node invasion in patients with intermediate risk prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. A novel prediction tool. *Prostate* 2012;**72**:499–506.
[43] Roach 3rd M, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtoy M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvis versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 94-13. *J Clin Oncol* 2003;**21**:1904–11.
[44] Lawton CA, DeSilvio M, Roach 3rd M, Uhl V, Kirsch R, Seider MJ, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;**69**:646–55.
[45] Mantini G, Tagliaferri L, Mattiucci GC, Balducci M, Frascino V, Dinapoli N, et al. Effect of whole pelvic radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and long-term deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;**81**: 721–6.
[46] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;**380**:2018–27.
[47] Wiegel T, Bottke, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;**27**:2924–30.
[48] Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;**181**:956–62.
[49] Parker C, Clarke N, Logue J, Payne H, Catton C, Kynaston H, et al. RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery). *Clin Oncol* 2007;**19**:167–71.
[50] Richaud P, Sargos P, Henriques de Figueiredo B, Latorzeff I, Mongiat-Artus P, et al. Postoperative radiotherapy of prostate cancer. *Cancer Radiother* 2010;**14**:500–3.
[51] Sundaresan P, Turner S, Kneebone A, Pearse M, Butow P. Evaluating the utility of a patient decision aid for potential participants of a prostate cancer trial (RAVES-TROG08.03). *Radiother Oncol* 2011;**101**:521–4.
[52] Zelefsky MJ, Pei X, Teslova T, Kuk D, Magsanoc JM, Kollmeier M, et al. Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer: incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention. *BJU Int* 2012;**110**:1696–701.
[53] Stasi M, Bresciani S, Miranti A, Maggio A, Sapino V, Gabriele P. Pretreatment patient-specific IMRT quality assurance: a correlation study between gamma index and patient clinical dose volume histogram. *Med Phys* 2012;**39**:7626–34.

F. Pène.
A. Toledano (alain.toledano@gmail.com).
M. Labidi.
W. Ksouri.
Centre de radiothérapie Hartmann, 4, rue Kleber, 92300 Levallois-Perret, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Pène F, Toledano A, Labidi M, Ksouri W. Irradiation du cancer de la prostate. EMC - Urologie 2014;7(3):1-9 [Article 18-561-A-10].

VI - Testicules - Epididyme Vésicules Séminales - Scrotum



Développement génital normal et pathologique

A. Binet, D. Gorduza, A. Kallas Chemaly, C.-L. Gay, L. Margain, A. Scalabre, P. Mouriquand

Le développement génital normal est un phénomène complexe dépendant de différents acteurs dont la présence, la synchronisation temporelle et la durée d'action conditionnent sa mise en place optimale. Une modification pendant ce processus complexe et fragile peut éventuellement entraîner une anomalie de la différenciation sexuelle. Après l'exposé concernant les différentes étapes du développement génital normal, cet article présente en détail les anomalies de la différenciation sexuelle.

Mots-clés : Embryologie ; Développement génital féminin ; Développement génital masculin ; Différenciation sexuelle ; Anomalies de la différenciation sexuelle

Plan

■ Introduction

Le développement du système génital chez l'humain peut être défini comme la succession d'événements pendant lesquels le fœtus, initialement indifférencié, va acquérir progressivement des caractéristiques masculines ou féminines au niveau gonadique, du tractus génital interne, des organes génitaux externes (OGE) et d'autres organes dont le cerveau.

Deux points sont à soulever dans le développement de l'appareil génital : l'existence d'un stade indifférencié jusqu'à la fin de la sixième semaine de grossesse et cela malgré la détermination sexuelle chromosomique de l'individu ; l'interaction étroite et conjointe du développement de l'appareil génital et de l'appareil urinaire à partir d'ébauches quasi communes.

■ Embryologie de la différenciation sexuelle normale

Détermination du sexe chromosomique : X ou Y

Lors de la fécondation, un ovocyte porteur d'un chromosome X fusionne avec un spermatozoïde porteur d'un chromosome X ou Y. Le sexe chromosomique est ainsi le résultat de cette association : XX ou XY [1], déterminant l'enchaînement en cascade de la différenciation sexuelle anatomique.

Formation de la gonade primitive bipotente

La gonade primitive bipotentielle indifférenciée se met en place de la quatrième à la sixième semaine de gestation, à partir de la crête urogénitale, dérivée du mésoblaste intermédiaire. Elle est composée de deux parties : le cordon néphrogène, qui donne naissance à l'appareil urinaire, et la crête génitale, soulevant la paroi dorsale de la cavité cœlomique et constituant l'ébauche de la gonade. Cette proximité embryologique explique l'importante corrélation entre les malformations de l'appareil urinaire et de l'appareil génital. Au sein du mésenchyme, des crêtes urogénitales vont se multiplier avec invaginations épithéliales, aboutissant à la formation des cordons sexuels primitifs [2].

Les cellules germinales primordiales sont d'origine épiblastique. Elles migrent en extra-embryonnaire dans la vésicule vitelline jusqu'aux crêtes urogénitales et vont coloniser ces cordons sexuels primitifs. Elles se destinent à former les gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes).

Ainsi sont constituées les gonades primitives bipotentielles à la fin de la sixième semaine de gestation [2].

Les mécanismes moléculaires qui dirigent les migrations cellulaires ne sont pas encore connus. Deux gènes sont cependant bien identifiés et ont un rôle essentiel [3] :

- *WT1* (*wilms tumor 1*), oncogène du bras court du chromosome 11, est impliqué dans le développement rénal et gonadique. Il joue un rôle de facteur de transcription, exprimé très précocement dans les cellules somatiques des crêtes urogénitales, puis ultérieurement dans les cellules rénales et les cellules de Sertoli chez le mâle ou de la granulosa chez la femelle. Il est indispensable à la morphogenèse du système urinaire et génital. Il apparaît comme étant un régulateur de la transcription de *SRY* ;
- *SF1* (*steroidogenic factor 1*), situé sur le chromosome 9, est un récepteur nucléaire impliqué dans la formation et la différenciation de la gonade et de la surrénale. Des mutations de *SF1* chez l'humain conduisent à des tableaux variables avec une dysgénésie gonadique pure, un phénotype féminin, et parfois une

Volume 10 > n°1 > janvier 2017
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)69947-8

insuffisance surrénalienne mais non systématiquement associée. On le retrouve dans les cellules de tous les tissus impliqués dans la stéroïdogenèse : dans les cellules de Leydig du testicule, et les cellules ovariennes responsables de la production d'hormones stéroïdiennes.

Les cellules primordiales gonadiques gardent leur pluripotentialité grâce à un processus de méthylation précoce de l'ADN jusqu'à leur migration dans les crêtes. Ainsi, jusqu'à la fin de la sixième semaine, la gonade présente une morphologie similaire dans les deux sexes avec un caractère bipotentiel. Elle est constituée de deux contingents cellulaires d'origines différentes qui exercent réciproquement des effets inducteurs.

Détermination gonadique

La différenciation des gonades dépend directement de la présence ou de l'absence de certains gènes du chromosome Y. Ainsi chez le garçon, la présence du chromosome Y entraîne le développement des testicules, sous l'influence des gènes *SRY* et *SOX9*. Ces derniers induisent au sein de l'ébauche gonadique la différenciation des cellules de Sertoli constituant le premier événement de l'organogenèse testiculaire [2]. Ces cellules provenant de l'épithélium cœlomique pluripotent, aboutissent à terme à la formation des tubes séminifères avec les cellules germinales primordiales qu'elles englobent. Elles produiront l'hormone antimüllérienne (AMH). Au sein du mésenchyme et dès la huitième semaine se différencie un contingent cellulaire qui aboutit à la formation des cellules de Leydig, sécrétant la testostérone.

Le mésenchyme sépare les cordons testiculaires et se condense. Il sépare ainsi incomplètement le testicule en lobules et, à l'extérieur, forme l'albuginée isolant l'épithélium cœlomique des cordons sexuels.

Par la suite, les cordons sexuels se différencient en tubules séminifères, pleins jusqu'à la puberté, où ils vont alors se creuser d'une lumière. Les cellules germinales se multiplient de leur côté en subissant des divisions mitotiques, mais n'entrent pas en méiose avant la puberté.

Les canalicules efférents, issus de la différenciation de plusieurs tubules mésonéphrotiques (5 à 12) au cours de la neuvième semaine, vont se connecter au rete testis au cours du troisième mois. Ces canalicules relient ainsi le rete testis avec les conduits mésonéphrotiques qui aboutiront à terme à l'épididyme et au canal déférent. Ces derniers, issus de la partie crâniale du canal de Wolff, se développent directement sous l'influence de la testostérone dès la huitième semaine.

Entre le troisième mois et le terme de la grossesse, les testicules descendent depuis la région lombaire vers le futur scrotum sous l'action conjuguée de la croissance et de facteurs hormonaux. Issu de la dégénérescence du mésonéphros, le gubernaculum testis apparaît au cours de la septième semaine et connecte le testicule à la région des bourrelets labioscrotaux (donnant à terme le scrotum).

En parallèle, une évagination péritonéale dénommée « processus vaginal » se forme. Le testicule va glisser le long de cette dernière à travers le canal inguinal, dans sa position définitive. Ainsi, entre la septième et la 12e semaine, le gubernaculum attire le testicule vers le bas, avec une entrée dans le canal inguinal entre le troisième et le septième mois pour pénétrer dans le scrotum autour du neuvième mois. Cette position intrascrotale peut être plus précoce, fonction de l'entrée dans le canal inguinal, puisqu'il est extrêmement fréquent de retrouver des enfants nés prématurément avec des testicules en place. En s'allongeant ainsi en direction caudale, le processus vaginal repousse les différentes couches de la paroi abdominale, formant ainsi une évagination en forme de doigt de gant au niveau du futur canal inguinal. À terme, ce processus disparaît. Sa persistance conduit à la formation du canal péritonéovaginal dont la traduction directe de sa persistance anormale est la hernie inguinoscrotale ou l'hydrocèle.

Chez la fille, l'absence du chromosome Y induit le développement ovarien, probablement sous l'influence des gènes *DAX1* et *WNT4*. Cette différenciation est plus tardive que la différenciation testiculaire, et débute aux alentours de la huitième semaine.

L'absence d'expression du gène *SRY* aboutit à la régression des cordons sexuels par l'absence même de signaux. Ce phénomène passif est probablement conjoint aux signaux actifs issus du gène *WNT4* qui a un rôle antitesticulaire en inhibant certaines étapes de sa différenciation. D'autres gènes, notamment *FOXL2* et *SOX9*, sont probablement impliqués.

Les cordons sexuels se désagrégeant dans la région corticale, des amas de cellules isolées vont entourer les ovogonies, qui se multiplient de manière synchrone. Dès le cinquième mois, les ovocytes ont déjà achevé la prophase de la première division méiotique et sont entourés par une couche unistratifiée de cellules en provenance des cordons sexuels : les cellules folliculaires. L'ovocyte primaire entouré par les cellules folliculaires est appelé follicule primordial.

Les ovaires subissent par la suite une descente, depuis leur origine initialement abdominale jusque dans la cavité pelvienne.

Si la découverte des gonosomes remonte à 1921, la découverte du gène *SRY* situé sur le bras court du chromosome Y et son implication centrale dans la détermination sexuelle n'a pu être mise en avant qu'en 1985. *SRY* s'exprime alors pendant cette période de détermination dans les cellules somatiques des crêtes génitales masculines. Il encode la formation d'une protéine qui possède un domaine *high mobility group* (HMG) permettant de modifier la conformation de la chromatine de ces cellules, avec pour conséquence une action sur l'expression d'autres gènes aboutissant à la formation testiculaire et des organes génitaux masculins. À ce jour, les cibles de *SRY* restent inconnues tout comme ce qui gravite en amont et en aval de *SRY* [3].

Bien entendu, la détermination gonadique ne se résume pas uniquement à la présence et l'action ou non du gène *SRY*. D'autres gènes sont ainsi impliqués avec notamment des gènes situés sur les autosomes 9, 11, 17 et 19. Leur action serait préalable à celle de *SRY* et en dehors de sa cascade. Parmi eux, *WT1* et *SF1* déjà cités, mais également *DAX1* et *SOX9* [4].

Ainsi, *SOX9*, situé sur le chromosome 17, est exprimé dans les crêtes génitales des deux sexes et aurait une action dans l'activation du gène de l'AMH. La mutation du gène *SOX9* entraîne chez les sujets 46,XY une réversion du sexe [4]. Ainsi, l'analyse cytogénétique de patients atteints d'anomalies du développement génital (*disorders of sex development* [DSD]) 46,XY a été corrélée à des réarrangements impliquant la bande 9p24 ; d'autres sont porteurs de réarrangements de régions des chromosomes 8 et 10.

Le gène *DAX1*, retrouvé sur le chromosome X, s'exprime dans les crêtes génitales. *DAX1* inhibe l'action de *SF1*. La surexpression entraîne la différenciation testiculaire [4].

Comme le démontrent les nombreux travaux de Jost et al., cette détermination gonadique, appelée également différenciation sexuelle primaire, dépend essentiellement de facteurs hormonaux, à la différence de la sexualisation phénotypique également appelée différenciation sexuelle secondaire [5]. Cette action hormonale directe oriente l'embryon vers la formation d'un appareil génital masculin, avec notamment l'action de la testostérone dès la sixième semaine sécrétée par les cellules interstitielles de Leydig, de l'AMH dès la septième semaine par les cellules de Sertoli [6]. La différenciation spontanée, sans signal hormonal, se fait vers l'appareil génital féminin. Elle se présente ainsi comme un phénomène précoce et actif, alors que la différenciation féminine apparaît tardive et passive. Cette passivité est actuellement remise en cause avec l'expression de certains gènes rendant ce phénomène de féminisation également « actif ».

Différenciation des organes génitaux internes

Cloaque

À la troisième semaine de gestation, l'embryon comporte une région terminale commune au canal intestinal et au canal urogénital appelée le cloaque. Son abouchement extérieur est délimité par la membrane cloacale. Entre la quatrième et la sixième semaine, le cloaque se segmente en deux parties : le sinus urogénital (ventral) et le rectum (dorsal). La membrane cloacale se sépare elle-même en deux membranes : urogénitale et anale (Fig. 1) [7].

Le mésoblaste intermédiaire se détache des somites selon un gradient céphalocaudal en trois structures successives :

- le pronéphros, structure régressant en totalité dès la quatrième semaine ;

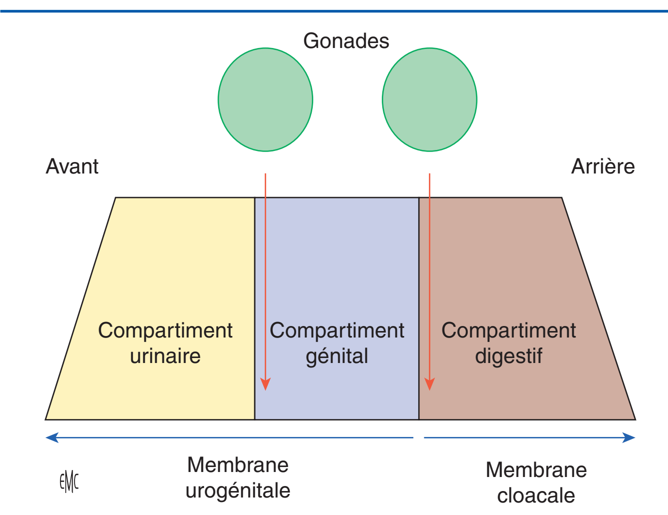


Figure 1. Septalisation des trois compartiments lors de la division du cloaque (d'après [7]).

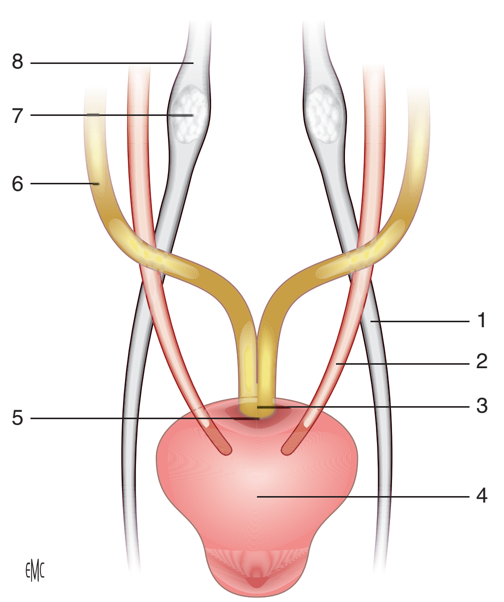


Figure 2. Interaction canaux de Wolff, canaux de Müller et cloaque. 1. Gubernaculum ovarii ; 2. canal de Wolff ; 3. canal utérovaginal ; 4. sinus urogénital ; 5. tubercule de Müller ; 6. canal de Müller ; 7. gonade ; 8. ligament diaphragmatique.

- le mésonéphros, appelé communément corps de Wolff, qui se métamérise en partie. Les tubules de ses néphrotomes s'abouchent dans un canal longitudinal externe dénommé canal mésonéphrotique ou canal de Wolff. Ce mésonéphros régresse également dès la huitième semaine. Au pôle supérieur du mésonéphros, l'épithélium cœlomique s'invagine en doigt de gant pour former les canaux de Müller ;
- le métanéphros, qui donne à terme le rein définitif.

Ainsi, jusqu'à la septième semaine, les voies génitales sont représentées par deux systèmes de canaux pairs, quel que soit le sexe de l'individu : les canaux de Wolff et les canaux de Müller.

Les canaux de Wolff se développent sur le versant dorsal du cordon néphrogène, à la hauteur du 9e somite, sous la forme de cordons cellulaires mésenchymateux initialement solides. Ils se dissocient du cordon néphrogène et se trouvent alors sous l'épithélium cœlomique épaissi à cet endroit.

Les canaux de Müller s'enfoncent dans le mésonéphros en dehors des canaux de Wolff progressant caudalement. Sur la partie moyenne de leur trajet, les canaux de Müller partagent leur membrane basale avec les canaux de Wolff. Au pôle inférieur du mésonéphros, le canal de Müller croise le canal de Wolff en se dirigeant vers la ligne médiane. Il rencontre son homologue opposé auquel il s'accole. Ils fusionnent à leur extrémité caudale (Fig. 2).

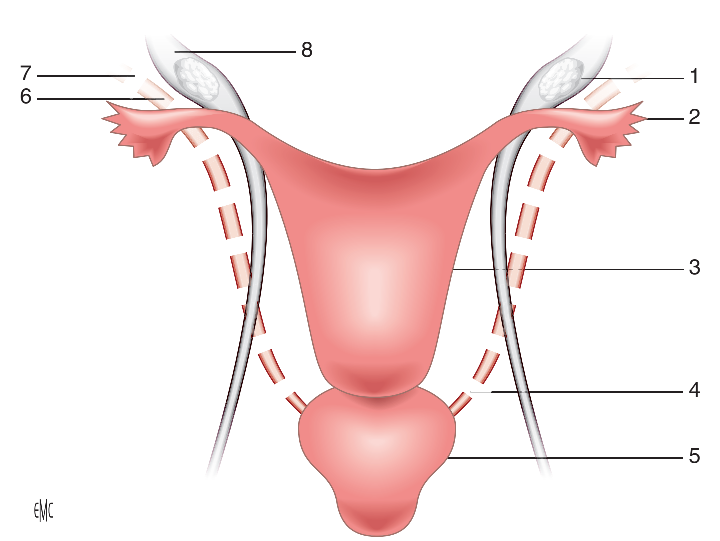


Figure 3. Formation de l'appareil génital féminin. 1. Gonade ; 2. trompe utérine ; 3. futur utérus ; 4. canal de Gartner ; 5. sinus urogénital ; 6. paroophoron ; 7. époophoron ; 8. ligament lombo-ovarien.

Masculin

La différenciation des voies génitales masculines est marquée par deux phénomènes :

- la régression des canaux de Müller (canaux paramésonéphrotiques) ;
- le développement et la différenciation des canaux de Wolff (canaux mésonéphrotiques).

Les cellules de Sertoli, par l'intermédiaire de l'AMH qu'elles sécrètent, entraînent la régression du canal paramésonéphrotique de Müller entre la huitième et la dixième semaine de gestation.

Des reliquats mülleriens peuvent persister chez le sujet de sexe masculin au niveau du pôle supérieur du testicule sous forme d'appendix testis (hydatide sessile) et sous forme d'une expansion de l'urètre postérieur, appelée utricule prostatique, dans le colliculus seminalis (veru montanum).

Entre la huitième et la 12e semaine de gestation, la testostérone produite par les cellules de Leydig stimule la transformation du canal mésonéphrotique de Wolff en canal déférent, vésicule séminale et épididyme. Le mésonéphros (le rein primitif métamérique) dégénère complètement vers le quatrième mois, laissant comme reliquats les tubes épigénitaux (canaux efférents) et paragénitaux (paradidyme ou organe de Giraldès).

À la différence des vésicules séminales, la prostate et les glandes bulbo-urétrales de Cowper se développent à partir de la portion pelvienne du sinus urogénital entre la dixième et la 12e semaine de gestation. Ceci nécessite la présence d'une hormone, la dihydrotestostérone (DHT), qui a une affinité aux récepteurs des androgènes dix fois plus importante que la testostérone. La transformation de la testostérone en DHT nécessite une enzyme, la 5α-réductase (type 1 sécrétée par le foie, type 2 par les testicules).

Féminin

Les canaux de Müller vont se maintenir et donner, pendant la septième semaine les trompes utérines, l'utérus et les deux tiers supérieurs du vagin. Le tiers inférieur du vagin provient de la portion pelvienne du sinus urogénital.

Les reliquats du canal de Wolff sont l'époophoron et le paroophoron localisés au mésentère ovarien, et les kystes du canal de Gartner situés proche de l'introïtus et la paroi antérolatérale du vagin.

Les parties distales des canaux de Müller fusionnent à la paroi postérieure du sinus urogénital. S'ensuit la formation d'un tube en direction crâniale nommé canal utérovaginal. Il donne l'utérus, le col et la partie supérieure du vagin. Les parties non fusionnées des canaux de Müller donnent les oviductes (trompes), et les ouvertures supérieures en forme d'entonnoir deviennent l'infundibulum (Fig. 3).

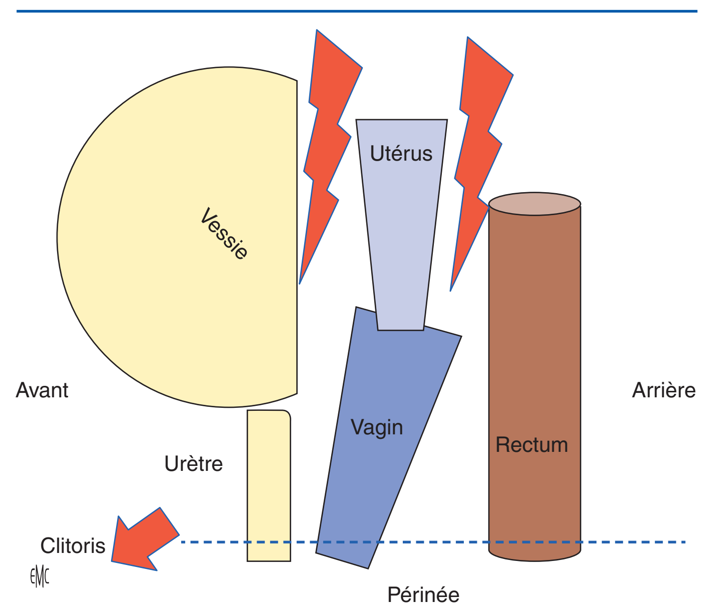


Figure 4. Schématisation de la division du cloaque chez la fille (d'après [7]).

Les compartiments génitaux et urinaires se séparent ensuite pour s'ouvrir séparément au niveau périnéal (Fig. 4) [7].

> *Point fort*
>
> Résumé de la différenciation des voies génitales internes :
> • pour le sexe masculin, les voies génitales internes dérivent des canaux de Wolff, donnant à terme épididymes, canaux déférents, vésicules séminales et canaux éjaculateurs ;
> • pour le sexe féminin, les voies génitales internes dérivent des canaux de Müller qui donnent à terme les trompes et leur pavillon, l'utérus et la partie supérieure du vagin.

Différenciation des organes génitaux externes

Organes génitaux externes indifférenciés

Comme pour le développement des organes génitaux internes (OGI), il existe une phase précoce identique concernant le développement des OGE chez les deux sexes au cours du troisième mois de gestation.

Ainsi, progressivement et dès la troisième semaine, la membrane cloacale est repoussée en direction caudale par la formation de la paroi abdominale sous-ombilicale.

À la fin de la cinquième semaine, la membrane cloacale se voit parée sur ces deux bords latéraux de plis cloacaux, condensation du mésenchyme dans la région du cloaque, qui se rejoignent à l'extrémité antérieure pour former le tubercule génital (TG). Ces bourrelets génitaux se développent et vont se transformer à terme en lèvres ou en scrotum.

Au cours de la septième semaine, la membrane cloacale se partage en une membrane urogénitale à la partie ventrale, et une membrane anale à la partie dorsale (Fig. 4). Les plis cloacaux les bordant prennent alors comme dénomination pli urogénital et pli anal. Latéralement aux plis urogénitaux apparaît une nouvelle paire de plis, les bourrelets labioscrotaux. À la fin de cette septième semaine, la membrane urogénitale se rompt et fait communiquer la cavité amniotique avec le sinus urogénital. Le septum urorectal se développe et va descendre vers le cloaque (Fig. 5).

La formation du TG est ainsi atteinte à 14 semaines de gestation pour devenir le phallus chez le mâle et le clitoris chez la femelle. Le clitoris et le pénis sont alors de taille égale. Après la 14e semaine, la croissance du TG est tout à fait linéaire : 0,7 mm par semaine (Fig. 6).

Féminin

Chez le sujet de sexe féminin, le TG s'élargit très peu, formant le clitoris. Les structures du périnée ne fusionnent pas au niveau de la ligne médiane. Les plis urogénitaux deviennent les petites lèvres, et les bourrelets labioscrotaux forment les grandes lèvres qui se rencontrent postérieurement au niveau de la fourchette.

Masculin

Chez les garçons, sous l'effet des androgènes, les OGE masculins se développent à partir du troisième mois, avec la formation et la fusion des bourrelets labioscrotaux qui vont former le scrotum et en parallèle la croissance du pénis.

Fenêtre de masculinisation

L'urètre est le résultat d'un double processus : la croissance centrifuge du segment horizontal du sinus urogénital sous le TG et la tubulation centrifuge de la plaque de l'urètre. Cette canalisation permet la formation du tube urétral où des interactions entre l'épithélium et le mésenchyme sont essentielles au développement du TG en pénis. Ce processus n'est possible que si les androgènes en quantité suffisante entrent en action entre huit et 14 semaines de gestation (période appelée « fenêtre de programmation de la masculinisation »). Toute carence hormonale pendant cette période peut induire un hypospade. Si le défaut d'androgènes se produit plus tard, il peut affecter la croissance du pénis.

Croissance du tubercule génital (anténatale, postnatale, à la puberté)

Croissance anténatale du tubercule génital. Au cours de la période prénatale, quatre protagonistes jouent un rôle essentiel dans la construction du TG et dans la différenciation sexuelle [8] : le fœtus, le placenta, la mère et l'environnement.

Le fœtus intervient en première ligne avec ses gènes, ses hormones produites par ses gonades, et les tissus cibles avec leurs récepteurs hormonaux et des protéines. La testostérone joue ainsi un rôle essentiel dans la croissance du pénis. Cette hormone est produite par les cellules de Leydig des testicules sous l'impulsion initialement de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) placentaire pendant la première partie de la gestation et plus tard par la *luteinizing hormone* (LH) fœtale.

Le placenta a un rôle important durant les 14 premières semaines de gestation, la sécrétion de testostérone du fœtus étant dépendante de l'hCG placentaire. L'insuffisance placentaire augmenterait ainsi la prévalence de l'hypospade. Par le biais de sa production en aromatase transformant les androgènes en estrogènes, il est également impliqué dans la croissance du TG et protège ainsi les individus de sexe féminin contre les effets virilisants des androgènes fœtaux.

La mère peut avoir un impact également sur le processus de différenciation ; plusieurs maladies maternelles (tumeurs sécrétantes) ou traitements pris durant la grossesse ont été signalés comme affectant la construction et/ou la croissance du TG.

Enfin, l'environnement joue un rôle important dans la croissance du TG et dans l'étiologie de l'hypospade ou du micropénis. Il pourrait expliquer la détérioration de la santé reproductive masculine.

Croissance postnatale du tubercule génital.

De la naissance à la minipuberté. À la naissance, une production élevée de testostérone se produit chez le nouveau-né de sexe masculin en raison d'une brève poussée de sécrétion de LH. Après 24 à 36 heures de vie, le niveau de testostérone tombe avant de réascensionner à j10–j15. À ce moment, les contrôles centraux hormonaux du nouveau-né redémarrent, avec une sécrétion de FSH et LH générant une stimulation des androgènes. Cette période, où les concentrations plasmatiques des gonadotrophines sont au niveau pubertaire, est classiquement appelée « minipuberté ».

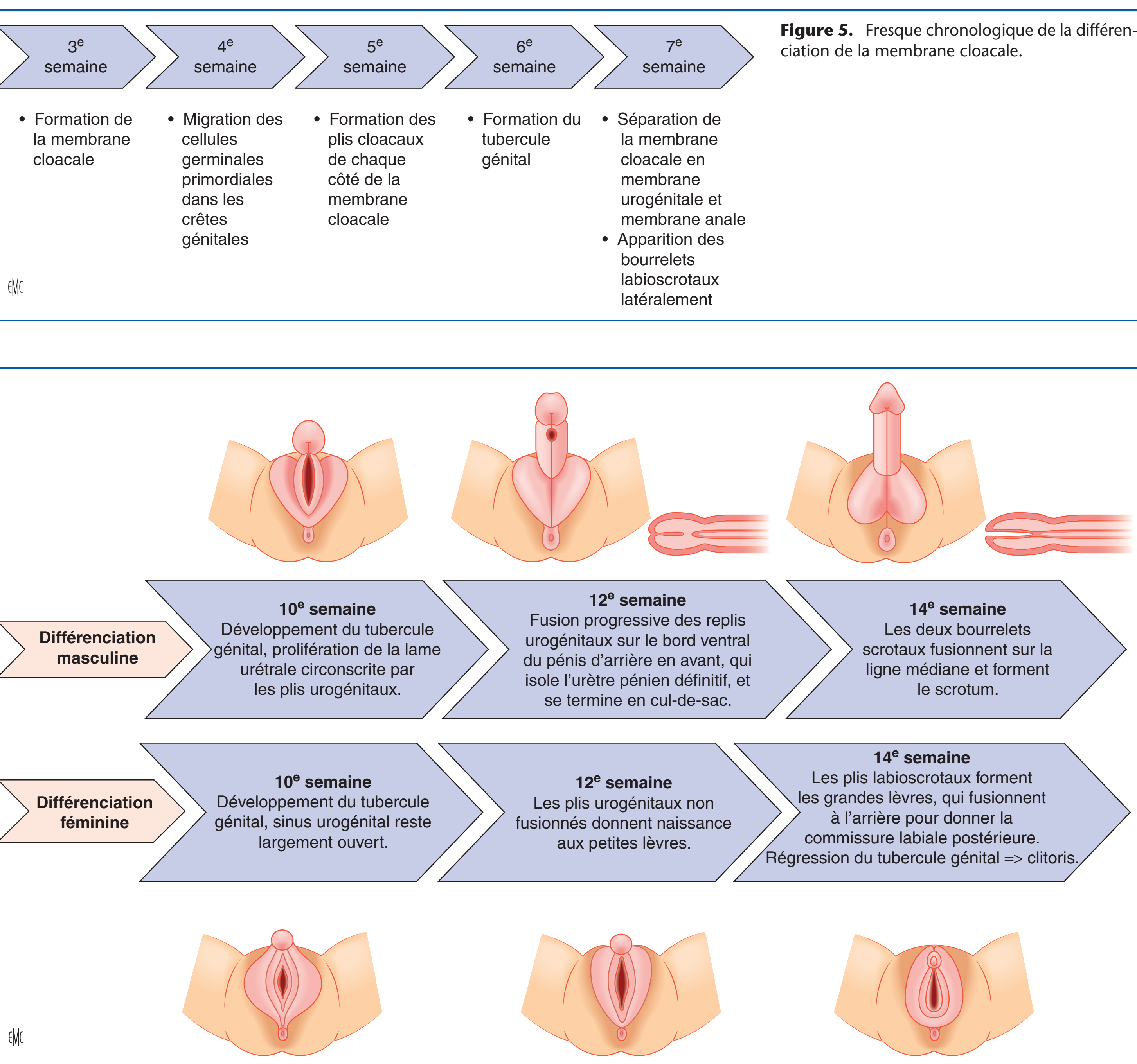


Figure 5. Fresque chronologique de la différenciation de la membrane cloacale.

Figure 6. Fresque chronologique de la différenciation des organes génitaux externes.

Elle va persister pendant 2 à 3 mois et sera suivie par un repos des cellules de Leydig avec une très faible production d'androgènes jusqu'à la puberté.

Cette forte imprégnation en stéroïdes joue un rôle (très probablement en association avec d'autres facteurs de croissance) dans l'augmentation de taille du pénis : en cas d'absence comme dans l'hypogonadisme hypogonadotrophique, la croissance postnatale du pénis est diminuée (Fig. 6).

Après la minipuberté jusqu'à la puberté. Bien que la production d'androgènes testiculaires soit indétectable dès l'âge de 6 mois, le TG poursuit sa croissance, impliquant ainsi d'autres voies que les androgènes pendant cette période telles que l'hormone de croissance (GH) et éventuellement des hormones surrénaliennes. Le TG est mesuré autour de 40 mm sur son rayon dorsal à 1 an et atteint généralement 60 mm avant la puberté.

À la puberté. L'augmentation du niveau de LH au moment de la puberté induit une production massive de testostérone testiculaire, convertie en DHT, dans les tissus cibles. Il y a une baisse concomitante de la sécrétion d'AMH. Les androgènes sont certainement le principal moteur de la croissance de TG pubertaire en association avec d'autres hormones comme l'hormone de croissance. Le pénis atteint sa taille adulte complète autour de l'âge de 16 ans.

■ Anomalies du développement génital

Définition des anomalies du développement génital

Les anomalies du développement génital (DSD) sont la traduction directe d'une perturbation pouvant survenir sur le sexe génétique (46,XX ou 46,XY), le sexe gonadique (testicules ou ovaires), le sexe biologique (profil hormonal et moléculaire) et le sexe phénotypique (aspect des OGE et/ou des OGI). En d'autres termes, les DSD sont un ensemble de maladies rares ayant comme caractéristiques communes une anomalie des OGI et/ou OGE, survenue in utero, et affectant leur aspect et/ou leur fonctionnement.

Ces pathologies sont caractérisées par une apparence ou une fonction inhabituelle des OGE et/ou des gonades, avec des conséquences possibles sur le développement psychosexuel, la fertilité et le risque de cancer.

Les progrès dans la génétique et les études moléculaires ont fait évoluer la dénomination de ces pathologies. Les termes employés historiquement tels que pseudohermaphrodisme, ambiguïté sexuelle ou inversion sexuelle étaient mal vécus par les patients et leurs familles. Ils étaient également source de confusion diagnostique.

Le terme DSD a été introduit récemment, suite à la mise en application d'une nouvelle nomenclature lors de la conférence de Chicago en 2005. Elle est fondée sur le profil chromosomique, gonadique et anatomique [9].

Cette nouvelle classification n'est pas parfaite car la population est très hétérogène, avec des anomalies complexes et variées, mais elle a été conçue pour homogénéiser la nomenclature et éviter les amalgames (Tableau 1) [9].

Classification des différentes anomalies du développement sexuel

Groupe 46,XY DSD

Le groupe 46,XY DSD réunit des pathologies très hétérogènes, dans lesquelles l'assignation du genre peut être débattue (Tableau 2).

La présentation clinique des 46,XY DSD est très variable, allant de l'absence de développement des caractères sexuels secondaires chez un adolescent masculin ou l'aménorrhée primaire chez l'adolescente de phénotype féminin complet, à l'ambiguïté génitale à la naissance, en passant par un aspect plus ou moins hypovirilisé (hypospade, micropénis, scrotum bifide et/ou absence de descente des gonades ou descente incomplète). Cette variation phénotypique s'explique en grande partie par l'intensité de la perturbation de la production ou de l'action des androgènes ainsi que par le timing d'apparition de ces dérèglements durant le développement sexuel.

L'hypospade masculin est une malformation génitale dont la fréquence est en constante progression (1/400). L'hypospade peut se définir comme une hypoplasie des tissus formant la face ventrale de la verge avec défaut de développement des tissus situés en aval de la division du corps spongieux. Trois anomalies sont classiquement associées [10] :

- un abouchement ectopique du méat urétral sur la face ventrale de la verge ;
- une coudure ventrale de la verge ;
- un prépuce en « tablier de sapeur » caractérisé par un excès de peau à la face dorsale de la verge auquel correspond une hypoplasie du tissu cutané à la face ventrale.

Embryologiquement, l'urètre pénien résulte de la tubulisation de la gouttière urétrale qui correspond en fait au segment horizontal du sinus urogénital. Cette tubulisation se fait de la base vers l'extrémité du TG. La contribution ectodermique dans la constitution de l'urètre est minime comme l'a montré l'étude de Penington [11]. Les hypospades les plus sévères correspondent à un arrêt précoce (vers la 11e semaine de gestation) du processus de tubulisation, alors que les hypospades les plus distaux se forment plus tardivement, aux alentours du quatrième mois.

L'épispade est une affection beaucoup plus rare que l'hypospade puisqu'elle touche un enfant sur 100 000. Elle est caractérisée par l'ouverture de l'orifice urétral externe sur la face dorsale du pénis.

D'un point de vue embryologique, cette malformation résulte d'une anomalie de la migration du mésoderme entre l'ectoderme et le cloaque au cours de la quatrième semaine. Selon son degré, elle aboutit soit à une exstrophie de vessie avec épispadias, soit à un épispadias isolé.

Anomalies du développement gonadique

Il existe plusieurs types d'anomalie du développement gonadique.

Tableau 1.
Nouvelle nomenclature (d'après [9]).

Ancienne classification : intersexe	Nouvelle classification : DSD
Pseudohermaphrodisme masculin	46,XY DSD
Pseudohermaphrodisme féminin	46,XX DSD
Hermaphrodisme vrai	Ovotesticulaire DSD
Homme XX ou réversion sexuelle XX	46,XX testiculaire DSD
Réversion sexuelle XY	46,XY dysgénésie gonadique complète

DSD : *disorders of sex development*.

Tableau 2.
Principaux groupes étiologiques des 46,XY DSD.

Anomalies du développement gonadique : dysgénésies gonadiques	Complètes	Mutations Duplications	*SRY*, *DMRT1*, *DMRT1* *DAX1*, *WNT4*	
	Partielles	Mutations	*SF1*, *WT1*, *SOX9*	
	Régression testiculaire			
Anomalies de la biosynthèse et de l'action des androgènes	Anomalies de la biosynthèse et de l'action des androgènes	Anomalies de la régulation de la biosynthèse de la testostérone	Mutation du récepteur de la LH (aplasie des cellules de Leydig) Mutation de LH	
		Anomalies de la biosynthèse du cholestérol	Déficit en 7-déhydrocholestérol réductase (syndrome SLO)	
		Anomalies de la biosynthèse de la testostérone (testostérone basse)	Hyperplasie lipoïde des surrénales Déficit en 3β-HSD de type 2 Déficit en 17α-hydroxylase/17,20 desmolase Déficit en 17β-HSD de type 3 Déficit en POR	
		Anomalies du métabolisme de la testostérone	Déficit en 5α-réductase de type 2	
		Anomalies de l'action des androgènes	Avec mutation du récepteur aux androgènes	Insensibilité totale Insensibilité partielle
			Sans mutation du récepteur aux androgènes	Isolées Associées à des malformations Associées à un RCIU
Autres	Hypospades sans insensibilité aux androgènes Exstrophie vésicale			

LH : *luteinizing hormone* ; SLO : syndrome de Smith-Lemli-Opitz ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; HSD : hydroxystéroïde deshydrogénase.

Agénésie gonadique. L'absence complète du tissu gonadique ou l'existence des bandes fibreuses « streak gonade » peut être décrite chez les sujets à caryotype 46,XY avec des OGI et OGE féminins [12, 13]. Des anomalies des gènes impliqués dans le développement de la gonade bipotentielle sont actuellement supposées.

« **Vanishing testis** ». Des cas de « vanishing testis » bilatéraux, situation où les testicules se développent (et sécrètent ainsi l'AMH entraînant la régression des canaux de Müller) puis involuent, ont été décrits. L'importance de l'atteinte des OGE dépend du moment, dans le développement embryonnaire génital, auquel les testicules disparaissent. Ainsi, les OGE ne sont pas toujours parfaitement virilisés, et les enfants peuvent présenter un hypospade et/ou un micropénis. La biologie est identique avec un taux hormonal bas (AMH et stéroïdes sexuels).

Dysgénésie gonadique. Décrite pour la première fois en 1955 dans sa forme complète par Swyer [14], la prévalence de la dysgénésie gonadique est estimée à 1 pour 100 000 naissances [15]. La gonade dysgénésique (GD) ne sécrète pas ou peu d'AMH (entraînant la persistance des structures müllériennes). La sécrétion basse voire absente de la testostérone pendant la vie fœtale explique le défaut de virilisation des OGE. Le phénotype de ces individus est variable, allant d'un aspect féminin typique à un phénotype masculin hypovirilisé. Le bilan hormonal révèle un taux bas des hormones (AMH et stéroïdes sexuels), et l'histologie des gonades montre des testicules dysplasiques voire des *streaks*. Des mutations génétiques de *SRY* notamment peuvent expliquer cette situation, tout comme des mutations d'autres gènes impliqués dans la détermination sexuelle (*WT1*, *DHH*, *NR5A1*, *SOW9*, *GATA4*, *FOG2*/*ZFPM2*, *MAPK9*, *SOX9*, *DMRT1* et *DMRT2*) [16]. Des réarrangements chromosomiques incluant les délétions chromosomiques 9p et les duplications de Xp22 ont également été évoqués [17]. Dans cette population de dysgénésie gonadique, le risque de dégénérescence cancéreuse de ces gonades est non négligeable et nécessite d'être pris en considération dans la prise en charge.

Enfin, des syndromes de persistance des canaux de Müller (PMDS) peuvent également être décrits. Ce diagnostic se pose généralement à l'âge adulte au cours d'un bilan d'infertilité ou chez l'enfant au cours d'une cure d'ectopie testiculaire. Le syndrome PMDS est une forme rare de DSD caractérisée par la présence chez un sujet masculin d'un utérus, des trompes et de la partie supérieure du vagin avec des OGE masculins aux caractères virilisés. Peu de cas sont rapportés dans la littérature (environ 200). Le caryotype est de type 46,XY, la pathogénie s'explique par un déficit en AMH ou par une résistance tissulaire à son action par anomalies des récepteurs.

Anomalies de la biosynthèse et/ou de l'action des androgènes

Les stéroïdes sexuels sont issus du cholestérol, et les étapes de synthèse initiale sont communes avec les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes. Certaines mutations génétiques des enzymes et protéines impliquées dans les voies de synthèse initiale entraînent une insuffisance surrénalienne, un DSD et une insuffisance gonadique.

Parmi les causes retrouvées, on peut citer :

- les défauts de production de la testostérone : déficit en 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD), 17β-HSD, 17,20-lyase, 17α-hydroxylase qui sont responsables d'un défaut de développement génital associé à un degré variable d'insuffisance surrénalienne. Les mécanismes moléculaires font intervenir l'activité 17,20-lyase de la CYP17α1 dans la biosynthèse des androgènes ;
- les défauts de production de la DHT par déficit en 5α-réductase ;
- les défauts de réceptivité aux androgènes : les syndromes d'insensibilité complète (CAIS) ou partielle (PAIS) aux androgènes.

Sur le plan anatomique, l'ensemble de ces troubles ont en commun l'absence de développement de l'utérus et du vagin dans sa portion supérieure, l'AMH étant normalement sécrétée par les testicules. L'utricule prostatique peut être plus ou moins développé. L'aspect des OGE est variable ; on peut retrouver un aspect parfaitement féminin, mais aussi une hypovirilisation variable : hypospade, micropénis ou scrotum bifide avec des testicules non descendus.

Dans le déficit en 5α-réductase, décrit pour la première fois en 1974, l'absence de conversion de la testostérone en DHT entraîne une absence de virilisation des OGE à la naissance pour la plupart des patients.

Dans les CAIS, pour lesquels il existe une sécrétion normale d'androgènes mais une inaction totale, il y a une absence de virilisation in utero et pubertaire. Dans les formes partielles (PAIS), on retrouve des anomalies génitales plus ou moins sévères à type de micropénis, d'hypospade, ou une infertilité seulement.

L'orientation étiologique face à un DSD en rapport avec une anomalie de la biosynthèse ou de l'action des androgènes se fait grâce aux dosages hormonaux.

Ainsi, un taux de testostérone et de DHT bas associé à une AMH normale et une augmentation de la delta 4-androstènedione oriente vers un déficit en 17β-HSD.

Un taux normal de testostérone, de DHT et d'AMH doit faire rechercher un PAIS.

Enfin un rapport testostérone/DHT élevé – traduisant un taux de testostérone normal ou élevé et un taux de DHT effondré – associé à une AMH normale oriente vers un déficit en 5αRD2.

En fonction de l'étiologie incriminée et de la prise en charge médicochirurgicale (gonadectomie ou non, traitement hormonal substitutif ou non), l'évolution à l'âge adulte est extrêmement variable :

- dans les déficits en 17β-HSD : il n'y a pas de testostérone en période fœtale et néonatale, mais il existe une bonne sensibilité au traitement substitutif par les androgènes. Puis à la puberté, la mise en route d'une voie de biosynthèse annexe explique la virilisation des OGE à la puberté et l'apparition de caractères sexuels secondaires masculins plus ou moins développés si le sujet n'a pas été gonadectomisé dans la petite enfance car élevé dans le sexe féminin ;
- dans les déficits en 5αRD2 : l'inefficacité de l'enzyme durant la vie fœtale est responsable d'OGE peu voire pas masculinisés à la naissance. À la puberté cependant, une deuxième enzyme (la 5αRD1) se met à fonctionner et conduit à une virilisation secondaire plus ou moins importante. On peut ainsi voir apparaître un changement de voix, un développement musculaire, une pilosité faciale, un accroissement du TG avec des érections ;
- dans les insensibilités partielles aux androgènes, la verge grandit plus ou moins après traitement par testostérone et lors de la puberté. Ces patients présentent très souvent une gynécomastie à partir de la puberté qui nécessite habituellement une mastectomie ;
- enfin, dans les CAIS, l'absence totale de réponse aux androgènes rend le phénotype parfaitement féminin, avec à la puberté un développement mammaire (par conversion de la testostérone sécrétée à un taux élevé en estrogènes) et l'absence de pilosité axillaire et pubienne.

Groupe 46,XX DSD

Les troubles du développement des organes génitaux avec un caryotype 46,XX sont largement dominés par les excès d'androgènes d'origine fœtale dans le cadre des hyperplasies congénitales des surrénales. Ces patients présentent sur le plan chromosomique un caryotype 46,XX. Il s'agit d'un déficit enzymatique, dans la grande majorité des cas (95 %) de la 21-hydroxylase. Ce déficit est la conséquence d'une mutation autosomique récessive du gène *CYP21A2*.

Ce trouble enzymatique entraîne une insuffisance de production des hormones gluco- et minéralocorticoïdes et une hyperproduction des androgènes surrénaliens dont la testostérone. Il en résulte donc une insuffisance surrénalienne chronique avec un risque de décompensation aiguë. Ce syndrome de « perte de sel » peut être le mode de révélation de cette pathologie (en l'absence de dépistage qui est pourtant systématique en France) chez une fille extrêmement masculinisée ayant un aspect de garçon sans gonade palpable. En effet, sur le plan phénotypique, la conséquence anatomique directe de ce déficit est la virilisation des organes génitaux. Le degré de virilisation chez ces patients

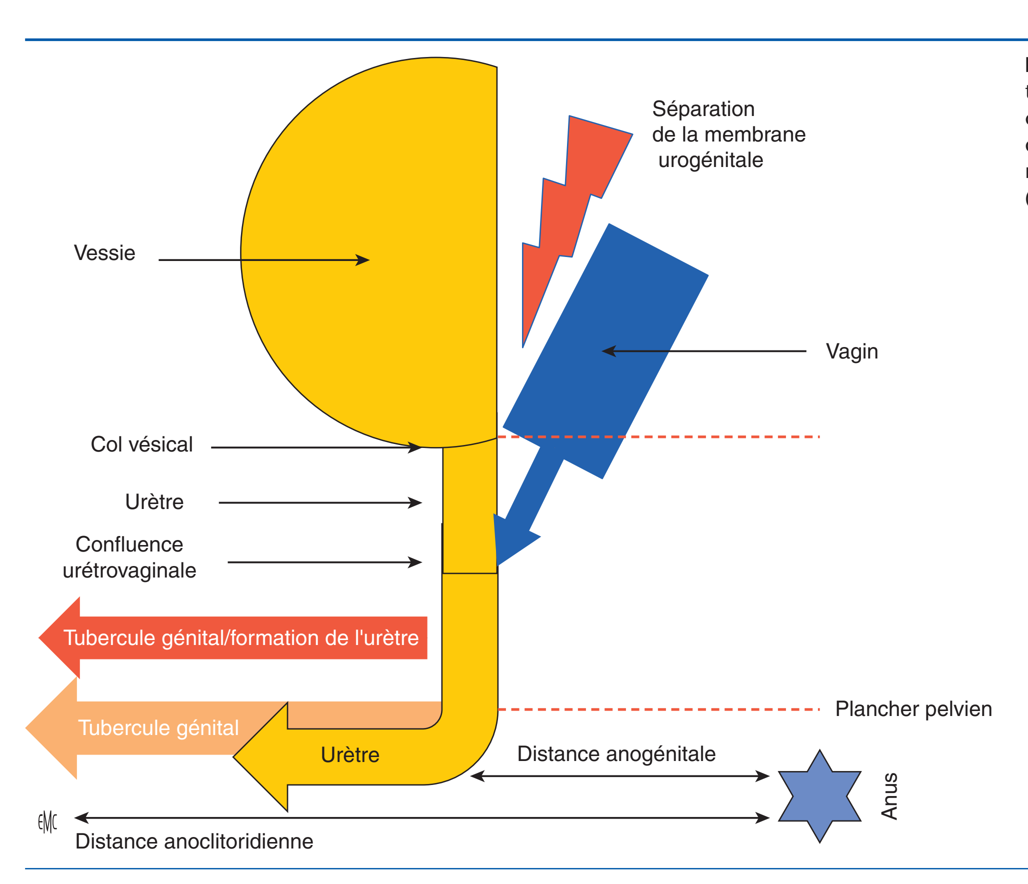


Figure 7. Conséquences anatomiques schématisées chez les patientes 46,XX HCS (hyperplasie congénitale des surrénales) : défaut de séparation des compartiments génito-urinaires, allongement de l'urètre distal et du tubercule génital (d'après [7]).

est variable et dépend du type de mutation et du degré du déficit enzymatique. L'hyperproduction de testostérone entraîne chez ces individus (Fig. 7) [7] :

- le blocage du processus de division du cloaque et de la descente du vagin donnant naissance à un orifice périnéal unique ;
- l'augmentation de la taille du TG ;
- la stimulation de la croissance de l'urètre en aval de la confluence vagino-urétrale ;
- l'augmentation de l'épaisseur du plancher périnéal et du squelette pelvien ;
- la fusion et la scrotalisation des bourrelets génitaux.

Ces patientes avec des OGE virilisés présentent systématiquement des OGI féminins avec présence d'un utérus et des deux ovaires. Le sexe civil assigné au diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est féminin, et la mise en adéquation du sexe anatomique et du sexe civil assigné est réalisée précocement pour la plupart des équipes [18].

D'autres anomalies enzymatiques surrénaliennes peuvent être à l'origine d'une virilisation des OGE chez un fœtus 46,XX, notamment les blocs en 11-hydroxylase et, dans une moindre mesure, les blocs en 3β-déshydrogénase (11p13) (Fig. 8).

D'autres excès d'androgènes peuvent être à l'origine de 46,XX DSD. Ainsi, le déficit en aromatase peut aussi être responsable d'une virilisation des OGE du fœtus féminin (et de sa mère) par l'absence de conversion périphérique de testostérone en estrogène.

Dysgénésie gonadique mixte

La dysgénésie gonadique mixte (DGM) ou *turner mosaic syndrome with Y chromosome material* (TMSY) est un groupe hétérogène de différentes anomalies chromosomiques, gonadiques, et d'anomalies phénotypiques. Il s'agit le plus souvent d'un caryotype mosaïque 45,X/46,XY en différentes proportions.

Elle se caractérise habituellement par la présence d'un testicule dysgénétique d'un côté et d'une *streak* gonade, ou beaucoup plus rarement par l'absence de la gonade de l'autre côté.

Ces patients présentent des degrés variables de virilisation des OGE avec un aspect souvent asymétrique : grande lèvre d'un côté versus scrotum de l'autre, et souvent une gonade palpable de nature testiculaire. Les structures müllériennes peuvent persister du côté de la *streak* gonade et/ou de dérivés wolffiens de l'autre côté.

Sur le plan biologique, il existe une grande variabilité du taux de l'AMH et de la testostérone en fonction du degré de dysgénésie du testicule.

Ovotesticulaire DSD

Le caryotype des ovotesticulaires DSD est la conséquence d'altérations au niveau des gonosomes pouvant donner des mosaïques (environ 20 %) à deux populations cellulaires résultant de la fusion de deux zygotes de sexe différent. Environ 80 % [19] des patients ont un caryotype 46,XX. Pour ce caryotype, l'analyse moléculaire montre la présence de *SRY* dans une minorité des cas, ce qui laisse supposer l'existence d'une mutation liée à l'X ou à un autosome qui serait responsable du développement testiculaire.

Plusieurs mécanismes sont probablement impliqués dans cette pathologie et restent encore mal compris à l'heure actuelle. Le développement gonadique est alors caractérisé par la présence de tissu testiculaire (tubules séminifères) et ovarien (follicules) dans la même gonade (ovotestis) ou dans deux gonades différentes (ovaire et testicule), mais toutes les combinaisons comprenant ovotestis, ovaire et/ou testicule sont possibles. Le phénotype peut être très variable mais associe habituellement une malformation des OGE avec un aspect asymétrique des bourrelets génitaux et de la position des gonades. L'aspect des OGI est variable, correspondant le plus souvent à la gonade adjacente. Un vagin anormal est souvent présent, l'utérus, lorsqu'il est là, est habituellement hypoplasique. Ce sont des situations complexes qui soulèvent des questions difficiles concernant notamment l'assignation du genre et la chirurgie de reconstruction.

DSD non hormonales

Dans les DSD non hormonales, la sécrétion hormonale est normale. L'exstrophie cloacale peut ainsi être citée dans ce cadre. Il s'agit d'une pathologie malformative très rare, due à un défaut de la migration du mésoderme pendant le développement des canaux urogénital et anal chez un enfant 46,XY.

Sur le plan anatomique, il existe un défect de la paroi abdominale responsable de l'extériorisation des deux hémivessies exstrophiées (séparées par le cæcum) et d'un urètre épispade.

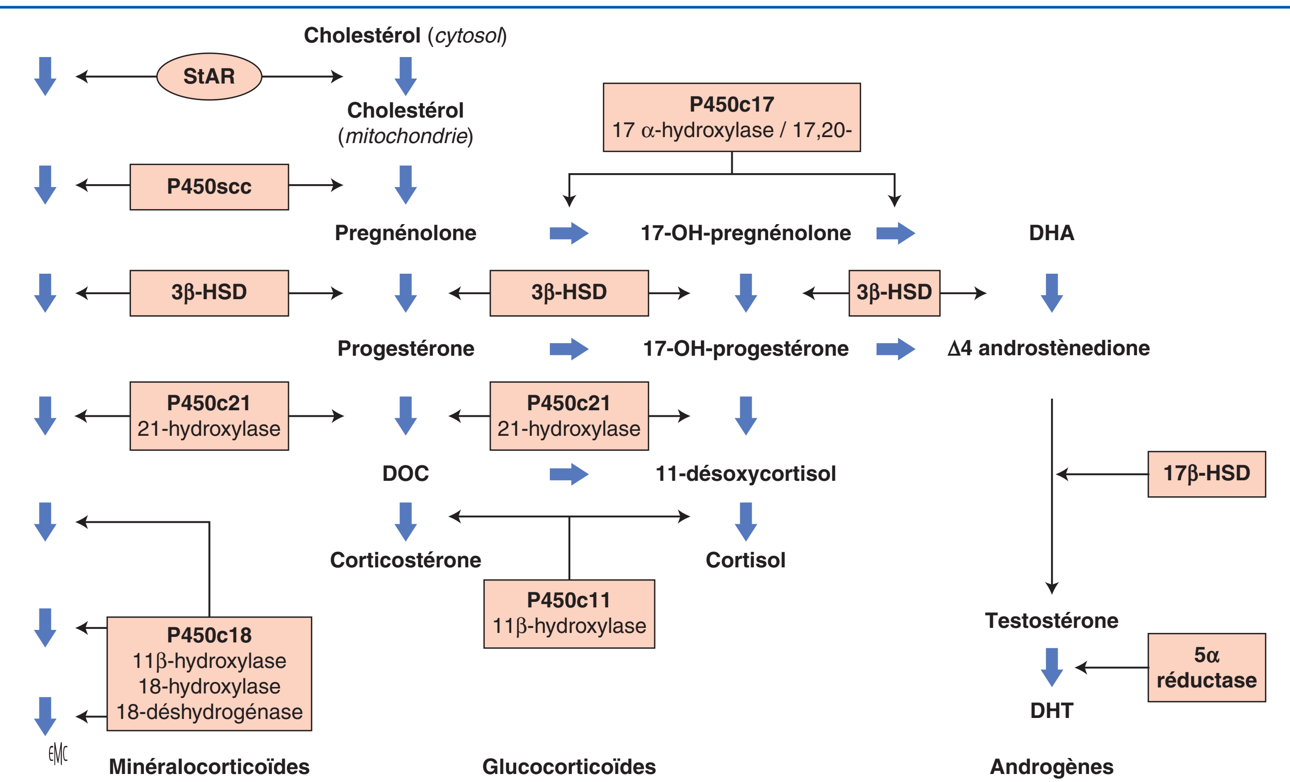


Figure 8. Synthèse des hormones surrénaliennes. DHA : déhydroépiandrostérone ; DHT : dihydrotestostérone ; DOC : déoxycorticostérone ; HSD : hydroxystéroïde deshydrogénase.

Le bourgeon génital est par conséquent de très petite taille. Habituellement, les testicules sont descendus et normaux histologiquement.

■ Conclusion

La mise en place et le développement des OGE et OGI est un phénomène complexe mettant en interaction différents acteurs moléculaires. Ainsi, les anomalies du développement sexuel sont multifactorielles : elles peuvent être liées à des facteurs environnementaux, à des facteurs d'origine génétique ou à des facteurs d'origine hormonale.

Le gène *SRY* principalement et d'autres gènes sont nécessaires à la formation des testicules et à la cascade détermination-différenciation sexuelle masculine. Cependant, la différenciation génitale féminine n'est probablement pas un phénomène totalement passif et fait intervenir des gènes multiples au moment de la détermination gonadique.

Même si on commence à avoir des clefs quant à la compréhension de leurs mises en place, les bases moléculaires et génétiques de la plupart des anomalies génitales observées dans les tableaux malformatifs ne sont pas encore expliquées à ce jour.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Catala M. [« The first stages of the human egg » by Auguste d'Eternod published one hundred years ago in the Comptes Rendus de l'Association des Anatomistes]. *Morphologie* 2014;**98**:65–85.

[2] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The developing human: clinically oriented embryology*. Philadelphia: Elsevier; 2015.

[3] Morel Y, Roucher F, Mallet D, Plotton I. Genetic of gonadal determination. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014;**75**:32–9.

[4] Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet* 2004;**5**:509–21.

[5] Jost A. [Physiological study of the embryonic sex differentiation and interpretation of various sexual abnormalities]. *Schweiz Med Wochenschr* 1957;**87**:275–8.

[6] Beau C, Vivian N, Münsterberg A, Dresser DW, Lovell-Badge R, Guerrier D. In vivo analysis of the regulation of the anti-Mullerian hormone, as a marker of Sertoli cell differentiation during testicular development, reveals a multi-step process. *Mol Reprod Dev* 2001;**59**:256–64.

[7] Gorduza D, Tardy-Guidollet V, Robert E, Gay CL, Chatelain P, David M, et al. Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46,XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures. *J Pediatr Urol* 2014;**10**:941–7.

[8] Mouriquand P. Etiological aspects of hypospadias. *Dialogues Pediatr Urol* 2007;**28**:4–7.

[9] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006;**2**:148–62.

[10] Mure PY, Vigier S, Gorduza D, Demede D, Mouriquand P. Chirurgie des hypospades. *EMC - Techniques chirurgicales - Urologie* 2011:1–17 [Article 41-340].

[11] Penington EC, Hutson JM. The urethral plate–does it grow into the genital tubercle or within it? *BJU Int* 2002;**89**:733–9.

[12] Mendonca BB, Barbosa AS, Arnhold IJ, McElreavey K, Fellous M, Moreira-Filho CA. Gonadal agenesis in XX and XY sisters: evidence for the involvement of an autosomal gene. *Am J Med Genet* 1994;**52**:39–43.

[13] De Marchi M, Campagnoli C, Ghiringhello B, Ponzio G, Carbonara A. Gonadal agenesis in a phenotypically normal female with positive H-Y antigen. *Hum Genet* 1981;**56**:417–9.

[14] Swyer GI. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form. *Br Med J* 1955;**2**:709–12.

[15] Bashamboo A, McElreavey K. Gene mutations associated with anomalies of human gonad formation. *Sex Dev* 2013;**7**:126–46.

[16] Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46, XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;**70**:173–87.

[17] Bastian C, Muller JB, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fékété C, Bignon-Topalovic J, McElreavey K, et al. Genetic mutations and somatic anomalies in association with 46,XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 2015;**103**:1297–304.

[18] Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg* 2016;**51**:465–8.

[19] Paula GB, Ribeiro Andrade JG, Guaragna-Filho G, Sewaybricker LE, Miranda ML, Maciel-Guerra AT, et al. Ovotesticular disorder of sex development with unusual karyotype: patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;**28**:677–80.

A. Binet (aurelien.binet1@gmail.com).
D. Gorduza.
A. Kallas Chemaly.
Service de chirurgie urogénitale, viscérale, thoracique, néonatale et transplantation, Hôpital Femme-Mère-Enfant, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France.

C.-L. Gay.
Service d'endocrinologie pédiatrique, diabète et maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Femme-Mère-Enfant, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France.

L. Margain.
A. Scalabre.
P. Mouriquand.
Service de chirurgie urogénitale, viscérale, thoracique, néonatale et transplantation, Hôpital Femme-Mère-Enfant, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Binet A, Gorduza D, Kallas Chemaly A, Gay CL, Margain L, Scalabre A, et al. Développement génital normal et pathologique. EMC - Urologie 2017;10(1):1-10 [Article 18-601-C-10].



Hémospermies

A. Houlgatte, X. Game, X. Durand

La présence de sang dans le sperme caractérisant l'hémospermie constitue, par l'angoisse qu'elle entraîne, un motif fréquent de consultation. Le plus souvent sans gravité, elle justifie rarement d'un bilan spécifique. Son caractère récidivant ou son importance peuvent cependant conduire à proposer un bilan étiologique exhaustif permettant l'analyse des différentes pathologies en cause.

Mots clés : Hémospermie ; Vésicules séminales ; Prostate

Plan

Introduction

La présence de sang dans le sperme représente en général un motif d'inquiétude, tant pour le patient que pour sa partenaire, bien que son origine soit le plus souvent bénigne. Sa persistance justifie néanmoins la réalisation d'un bilan étiologique où les données cliniques s'associent à celles d'une imagerie actuellement plus performante. S'il existe de nombreuses causes bénignes d'hémospermie, la recherche d'une affection maligne sous-jacente peut néanmoins constituer une préoccupation. Il faut également prendre en compte son origine parfois simplement iatrogène avant d'envisager d'entreprendre un bilan plus approfondi.

Clinique

L'interrogatoire retient les circonstances de survenue de cette hémospermie ainsi que le caractère accidentel à opposer aux épisodes répétitifs. La notion d'examen urogénital récent, de biopsies de la prostate, voire de radiothérapie est précisée, pouvant ainsi orienter vers une cause iatrogène. Les antécédents infectieux récents sont retenus, de même que la notion de séjour récent à l'étranger ou de rapports sexuels non protégés. La prise de traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire de même que l'association à d'autres saignements, en particulier une hématurie, sont également notées.

L'examen clinique est locorégional mais également général à la recherche d'un facteur favorisant. L'examen urogénital intéresse les organes génitaux externes à la recherche essentiellement d'une atteinte épididymaire, qu'il s'agisse de nodules kystiques ou d'une pathologie infectieuse. L'examen du méat urétral recherche une lésion susceptible d'expliquer cette hémospermie. Le toucher rectal est systématique à la recherche d'une tumeur prostatique, de même qu'il évalue les vésicules séminales. Il demeure néanmoins insuffisant pour affirmer l'origine de ces hémospermies.

Bilan paraclinique

Examens paracliniques

Ils ont pour but, en particulier chez le sujet jeune, d'éliminer les maladies infectieuses en s'orientant notamment vers la recherche de maladies sexuellement transmissibles. Les prélèvements urétraux sont réalisés dans le but d'isoler les germes banals. Un examen cytobactériologique des urines ainsi qu'une spermoculture sont également demandés. Pour la recherche de *Chlamydia trachomatis*, la *polymerase chain reaction* (PCR) sur le premier jet d'urine est actuellement l'examen de référence. La culture s'avère difficile, le sérodiagnostic peu sensible et peu spécifique. La mise en évidence de *Mycoplasma genitalium* ne relève également que de la PCR.

La notion d'exposition spécifique conduit à rechercher la présence de bacilles de Koch (BK) ou d'œufs de bilharziose dans les urines ou dans le sperme.

Lorsque le contexte général conduit à évoquer certaines causes systémiques, un bilan d'hémostase ainsi qu'un bilan

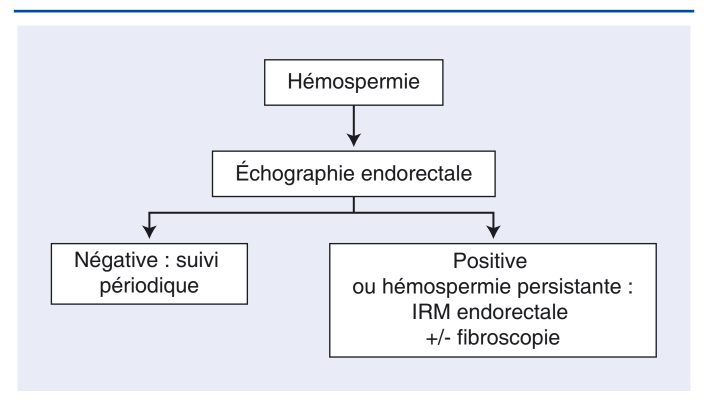


Figure 1. Arbre décisionnel. Imagerie dans la prise en charge de l'hémospermie. IRM : imagerie par résonance magnétique.

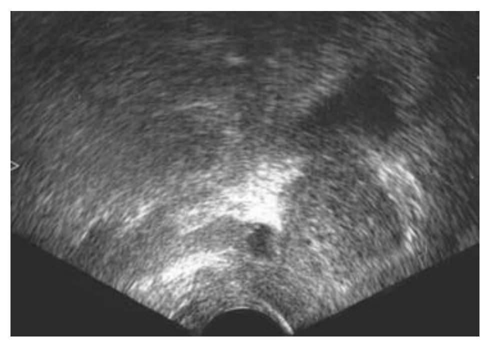


Figure 2. Kyste d'une vésicule séminale.

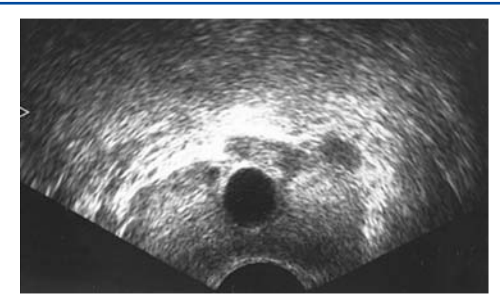


Figure 3. Dilatation kystique de l'utricule.

hépatique sont réalisés. Dans ce contexte, il est également souhaitable de réaliser, chez un patient de plus de 50 ans, un dosage de *prostate specific antigen* (PSA), tel que le recommande l'Association française d'urologie.

Imagerie (Fig. 1)

Elle constitue une étape essentielle dans la démarche diagnostique, permettant actuellement une orientation étiologique plus précise. L'intégration plus récente de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) constitue un complément pour les hémospermies chroniques, apportant une plus grande précision d'imagerie (Tableau 1). Sur une série de 121 cas d'hémospermie, l'imagerie permet pour Papp un diagnostic étiologique dans 85 % des cas [1]. L'échographie endorectale constitue l'examen le plus simple, non invasif et efficace. L'utilisation de sondes biplans à haute fréquence 7 MHz rend cette exploration plus performante. Yagci, dans une étude portant sur 54 patients d'âge moyen 49,7 ans présentant une hémospermie, considère que l'échographie permet d'établir un diagnostic dans 94,5 % des cas [2]. Elle permet notamment de mettre en évidence des calcifications, des kystes des vésicules séminales, des dilatations des vésicules séminales ou des canaux éjaculateurs. Les kystes des vésicules séminales, larges masses hypoéchogènes, se situent en général à la base des vésicules pouvant refouler le col vésical (Fig. 2). La mise en évidence de calcifications au sein des canaux éjaculateurs nécessite une sonde biplan à haute fréquence. Furuya rapporte, sur une série de 138 cas explorés en échographie, un kyste médian de la prostate pour 30 cas [3] pouvant correspondre à une dilatation kystique de l'utricule (Fig. 3).

Au niveau de la prostate est essentiellement retenue la présence de calcifications ou d'éléments en faveur d'une prostatite. Yagci rapporte également comme cause rare une masse située au niveau d'une glande périurétrale de Cooper visible en échographie [2].

L'IRM est également utilisée pour préciser l'origine de ces hémospermies (Fig. 4). Une description d'un kyste de l'utricule prostatique est effectuée par Neustein dans le bilan d'une hémospermie chronique [4]. La présence de sang au sein des vésicules séminales ou de lésions kystiques se traduit par un hypersignal en T1 et un hyposignal en T2. L'étude de Cho, analysant les données de l'imagerie chez 17 patients, considère l'IRM plus performante que l'échographie, permettant un diagnostic dans l'ensemble des cas en utilisant une antenne endorectale. Cette voie permet une meilleure analyse anatomique de l'ensemble du tractus séminal avec une étude précise dans les différents plans spatiaux. Il est ainsi possible de distinguer les hémospermies en provenance des vésicules séminales liées essentiellement à l'existence de lésions kystiques de celles ayant pour origine les canaux éjaculateurs ou la prostate [5]. Dans une étude plus récente, Prando analyse les données de l'IRM endorectale chez 86 patients. Elle permet, contrairement à l'échographie, une analyse précise de la

Tableau 1.
Étiologies selon l'imagerie.

	Worischek et al. (1994) 26 cas	Cho et al. (1997) 17 cas	Yagci et al. (2004) 54 cas	Prando (2008) 86 cas
Étiologies (%)	92 %	100 %	94,5 %	60 %
Hémorragie (IRM)		58,8 %		21 %
Dilatation des vésicules séminales	30 %		22,2 %	
Calculs des vésicules séminales	15 %	47 %	20,3 %	7,7 %
Calculs des canaux éjaculateurs	15 %	23,5 %	38,8 %	4 %
Kyste des canaux éjaculateurs	15 %	29,4 %	11,1 %	
Dilatation des canaux éjaculateurs			33,3 %	
Anomalie des canaux de Müller	7 %	41,1 %		
Hypertrophie bénigne de la prostate			33,3 %	
Prostatite			11,1 %	
Kyste de l'utricule				19 %
Autres		11,7 %	1,8 %	

IRM : imagerie par résonance magnétique.

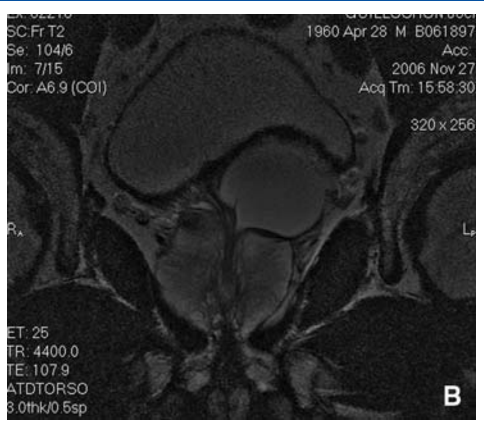


Figure 4. Dilatation d'une vésicule séminale en T2 (A, B). En B, vue axiale.

localisation du sang au sein des voies génitales, se traduisant par un hypersignal en T1 [6]. Les indications de cette technique d'imagerie peuvent se limiter actuellement aux hémospermies persistantes, sans cause évidente en échographie.

Fibroscopie

Lorsque l'imagerie ne permet pas le diagnostic, le bilan peut être complété par la réalisation de cet examen qui intéresse l'ensemble de la filière urétrale. Elle permet la visualisation directe de polypes, de lésions inflammatoires ou d'anomalies vasculaires urétrales. Elle confirme la saillie endo-urétrale de certains kystes prostatiques. Une visualisation du col vésical par rétrovision permet également de rechercher des télangiectasies à son niveau, susceptibles de constituer une cause de saignement, en particulier chez les patients sous aspirine ou anticoagulants.

■ Étiologie

L'hémospermie, longtemps considérée comme idiopathique, voit actuellement son origine de plus en plus souvent précisée, comme en témoignent les séries les plus récentes et ce, grâce à l'apport de l'imagerie, qu'il s'agisse de l'échographie endorectale ou plus récemment de l'IRM.

Hémospermie et affections tumorales

Bien que relativement rare, cette association constitue la principale crainte du patient. Ahmad, dans une revue de la littérature britannique portant sur 931 patients, rapporte une cause tumorale dans 3,5 % [7]. Elle peut concerner les différents organes de la filière urogénitale avec en premier lieu la prostate. L'étude de Fletcher portant sur un groupe de 81 patients présentant une hémospermie retrouve trois cancers de prostate au sein des étiologies tumorales [8]. Prando et Jones rapportent un seul cas sur chacune de leurs séries portant respectivement sur 86 et 70 patients [6, 9]. Papp, sur une série de 121 hémospermies, retrouve 14 affections tumorales [1]. Rubinowicz rapporte une association particulière avec un carcinome intraductal de la prostate [10].

Le lien entre cancer de prostate et hémospermie reste néanmoins à préciser, notamment en différenciant les cancers de la zone de transition vraisemblablement plus concernés par cette association.

Dans une étude récente, Han analyse, au sein d'une population ayant participé à une campagne de dépistage, l'association du cancer de la prostate avec une hémospermie rapportée par le patient sur les données d'un questionnaire [11]. L'incidence de l'hémospermie sur cette évaluation portant sur 26 126 volontaires est relativement faible, estimée à 0,5 % ; 139 d'entre eux ont signalé sa présence. Elle s'associe avec un cancer de la prostate dans 19 cas (13,7 %), taux significativement plus élevé que les 6,5 % de cancers diagnostiqués au sein de l'ensemble de ce groupe. Il est certain que l'augmentation de l'incidence liée en partie aux campagnes de dépistage explique la plus grande fréquence actuelle de cette association.

L'association avec une affection tumorale des vésicules séminales apparaît plus logique. Elle reste néanmoins relativement rare, l'association n'étant décrite que dans six cas, soit 16 % des 39 carcinomes des vésicules séminales rapportés par Benson [12].

L'association est encore plus rare lorsqu'il s'agit de cancers de la vessie, rapportée dans deux cas par Fletcher [8], ou de l'urètre dont le même auteur ne rapporte qu'un seul cas.

Hémospermie et maladies infectieuses ou inflammatoires

Les phénomènes inflammatoires et/ou infectieux à l'origine d'œdème ou d'irritation muqueuse peuvent expliquer certaines hémospermies en provenance des vésicules ou des canaux éjaculateurs. L'ensemble des maladies infectieuses, qu'elles soient virales ou bactériennes mais également parasitaires comme la bilharziose ou la schistosomiase, peuvent induire ces hémospermies [13, 14]. Ces étiologies sont le plus fréquemment rencontrées chez les sujets jeunes. Sur les spermocultures, on retrouve le plus classiquement : le virus herpétique, *Chlamydiae trachomatis*, *Enterococcus faecalis* et *Ureaplasma urealyticum*.

Hémospermie et anomalies vasculaires

Il s'agit de causes plus rares parmi lesquelles on retient la présence de varicosités au niveau des vésicules séminales. Cette hémospermie peut également être liée à des fragilités vasculaires au niveau de l'urètre prostatique, voire du col vésical. Plus rarement, il peut s'agir de malformations artérioveineuses ou d'hémangiomes de la prostate ou des vésicules séminales. Wang décrit cinq cas d'hémospermies d'origine artérielle associés à une hématurie en rapport avec un saignement provenant de l'artère pudendale interne [15].

Hémospermie et maladies de système

L'ensemble des maladies de système, sources d'hémorragie, peut expliquer la présence d'une hémospermie. On recherche notamment une maladie de Willebrand [16], une hémophilie, la notion de troubles acquis de la coagulation, en particulier dans le cadre de pathologies hépatiques. Une amylose des vésicules séminales est également décrite par Vandwalle [17]. L'hémospermie peut également avoir pour origine une hypertension artérielle. Elle peut être présente lors de différentes hémopathies dont les lymphomes [18].

Hémospermie et affection kystique

Différentes localisations de lésions kystiques peuvent expliquer une hémospermie. Il peut s'agir de kystes des vésicules séminales ou des canaux de Wolff mais l'entité la plus fréquente est représentée par les kystes médians de la prostate ou kyste des canaux de Müller au sein desquels la dilatation kystique de l'utricule occupe une place particulière selon Furuya [3]. L'étude de cet auteur portant sur 138 hémospermies isole 30 kystes médians de la prostate ; 19 d'entre eux ont fait l'objet d'une ponction échoguidée à l'aiguille 22 G, permettant une injection d'indigo carmin et de produit de contraste, objectivant une communication de ces kystes avec l'urètre prostatique dans 15 cas, correspondant à une dilatation kystique de l'utricule et les canaux déférents dans 11 cas. L'aspiration du liquide kystique dans 12 cas ramène du sperme et du vieux sang dans sept cas (58 %). Cette entité est à différencier du kyste de l'utricule de l'enfant ou méga-utricule associé avec certaines anomalies génitales dont l'hypospade et la cryptorchidie.

Hémospermie iatrogène

La réalisation de biopsies prostatiques par voie endorectale constitue actuellement la cause la plus fréquente d'hémospermie iatrogène en raison de l'augmentation de ces prélèvements dans le contexte du diagnostic précoce du cancer de la prostate. Makinen, dans une évaluation par questionnaire des complications des biopsies sur une série de 200 patients, retient la notion d'une hémospermie plus ou moins sévère dans 48,5 % des cas, soit chez 58 d'entre eux [19]. L'analyse de 5 676 questionnaires sur 5 802 biopsies réalisées lors de l'enquête européenne de dépistage réalisée par l'équipe de Schröder révèle la présence d'une hémospermie dans 50,4 % des cas, soit chez 2 858 patients [20]. Ce taux variable selon les séries s'explique en partie par un pourcentage différent selon les séries de patients ayant eu une activité sexuelle avec éjaculation pendant la période de suivi. Peyromaure précise cette notion en analysant la présence d'une hémospermie uniquement chez les patients ayant eu une activité sexuelle durant le mois suivant les biopsies et la retrouve chez 78,3 % d'entre eux [21]. Pour Naughton, la survenue d'une hémospermie semble corrélée avec le nombre de biopsies réalisées, présente dans 71 % des cas avec un protocole comprenant six biopsies pour 89 % avec 12 prélèvements [22].

Plus rarement, la présence d'une hémospermie est décrite après radiothérapie ou curiethérapie prostatique, ainsi qu'après manœuvres endoscopiques urétrales.

On peut également inclure dans cette catégorie les hémospermies post-traumatiques, qu'il s'agisse de traumatisme du périnée ou des organes génitaux externes, ainsi que celles survenant lors de rapports sexuels après une période d'abstinence prolongée.

■ Traitement

Il est fonction de l'importance, du caractère répétitif et de l'origine de l'hémospermie. Le plus souvent, l'abstention thérapeutique apparaît la plus justifiée avec une évolution spontanément favorable, en particulier en cas d'origine iatrogène, notamment après biopsies de prostate ou manœuvre endo-urétrales traumatiques.

Les étiologies infectieuses, microbiennes ou parasitaires justifient en revanche un traitement spécifique, qu'il s'agisse d'une antibiothérapie si possible adaptée à l'uro- ou la spermoculture, ou d'un traitement antiparasitaire en fonction de l'affection causale.

Une affection kystique peut nécessiter une prise en charge en l'absence de régression spontanée. La régression, voire la disparition des hémospermies est courante, justifiant fréquemment, en particulier pour Furuya, une simple surveillance, en particulier pour les kystes médians de l'utricule [3]. Néanmoins, sa persistance au-delà de 1 an peut conduire à une prise en charge thérapeutique ; en particulier lorsqu'il s'agit de lésions kystiques situées à proximité de l'urètre prostatique où la mise à plat est envisageable par voie transurétrale. Il semble que la simple incision à la lame froide de la partie saillante du kyste soit suffisante plutôt que la véritable résection prostatique.

La ponction-aspiration de certains de ces kystes est également possible sous contrôle échographique.

Les varicosités de l'urètre prostatique ou les lésions polypoïdes peuvent justifier un traitement endo-urologique allant de la simple fulguration à la résection endoscopique de certaines lésions.

Wang utilise une embolisation sélective de l'artère pudendale interne sur les données de l'angiographie chez cinq patients, avec un succès immédiat dans trois cas [15].

Un traitement cœlioscopique est également possible dans certaines étiologies, conduisant à proposer une vésiculectomie. Vandwalle effectue, par cette technique, une vésiculectomie pour amylose [17].

■ Conclusion

Si l'hémospermie doit le plus souvent être considérée comme une affection bénigne ne justifiant pas, la plupart du temps, de traitement spécifique, l'apport d'une imagerie récente plus performante amène à proposer, pour certaines étiologies, un traitement spécifique en cas de persistance suffisamment prolongée de ce symptôme.



■ Références

[1] Papp GK, Kopa Z, Szoba F, Erdei E. Aetiology of haemospermia. *Andrologia* 2003;**35**:317-20.

[2] Yagci C, Kupeli S, Tok C, Fitoz S, Baltaci S, Gogus O. Efficacy of transrectal ultrasonography in the evaluation of hematospermia. *J Clin Imaging* 2004;**28**:285-90.

[3] Furuya S, Kato H. A clinical entity dilatation of the utricule associated with hemospermia. *J Urol* 2005;**174**:1039-42.

[4] Neustein P, Hein PS, Goergen TG. Chronic hemospermia due to müllerian duct cyst: diagnosis by magnetic resonance imaging. *J Urol* 1989;**142**:828.

[5] Cho IR, Lee MS, Rha KH, Hong SJ, Park SS, Kim MJ. Magnetic resonance imaging in hemospermia. *J Urol* 1997;**157**:258-62.

[6] Prando A. Endorectal magnetic resonance imaging in persistent hemospermia. *Int Braz J Urol* 2008;**34**:171-9.

[7] Ahmad I, Krishna NS. Hemospermia. *J Urol* 2007;**177**:1613-8.

[8] Fletcher MS, Herzberg Z, Pryor JP. The aetiology and investigation of haemospermia. *Br J Urol* 1981;**53**:669-71.

[9] Jones DJ. Hemospermia: a prospective study. *Br J Urol* 1991;**67**:88-90.

[10] Rubinowicz PM, Solway MS, Lief M, Civantos F. Hemospermia and expressed tumor in the urethra: an unusual presentation of the ductal carcinoma of the prostate. *J Urol* 2000;**163**:915.

[11] Han M, Brannigan RE, Antenor JA, Roehl KA, Catalona KA. Association of hemospermia with prostate cancer. *J Urol* 2004;**179**:2180-92.

[12] Benson RC, Clarck WR, Farrow GM. Carcinoma of the seminal vesicle. *J Urol* 1984;**132**:483-5.

[13] Corachan M, Valls ME, Gascon J, Almeda J, Vilana R. Hematospermia: a new etiology of clinical interest. *Am J Trop Med Hyg* 1994;**50**:580-4.

[14] Vilana R, Corachan M, Gascon J, Valls E, Bru C. Schistosomiasis of the male genital tract: transrectal sonographic findings. *J Urol* 1997;**158**:1491-3.

[15] Wang L, Tsui K, Wong Y, Huang S, Chang P. Arterial bleeding in patients with intractable hematospermia and concomitant hematuria: a preliminary report. *Urology* 2006;**68**:938-41.

[16] Lemesh RA. Case report: recurrent hematuria and hematospermia due to telangiectasia in classic von Willebrand's disease. *Am J Med Sci* 1993;**306**:35-7.

[17] Vandwalle J, Dugardin F, Petit T, Surga N, Paul A, Petit J. L'hémospermie par amylose des vésicules séminales. Traitement par vésiculectomie cœlioscopique. À propos d'un cas. *Prog Urol* 2007;**17**:1382-4.

[18] Geoghegan JG, Bonavia I. Hemospermia as a presenting symptom of lymphoma. *Br J Urol* 1990;**66**:658-60.

[19] Mkinen T, Auvinen A, Hakama M, Stenman UH, Tammela TL. Acceptability and complications of prostate biopsy in population based PSA screening versus routine clinical practice: a prospective, controlled study. *Urology* 2002;**60**:846-50.

[20] Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;**60**:826-30.

[21] Peyromaure M, Ravery V, Messas A, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Boccon-Gibod L. Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients. *J Urol* 2002;**167**:218-21.

[22] Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. Pain and morbidity of transrectal guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. *J Urol* 2000;**163**:168-71.

A. Houlgatte, Professeur agrégé (houlgatte.urovdg@free.fr).
Service d'urologie, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France.

X. Game, Chirurgien urologue.
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire Purpan, place du Docteur-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France.

X. Durand, Chirurgien urologue.
Service d'urologie, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Houlgatte A., Game X., Durand X. Hémospermies. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-602-A-10, 2009.



Cryptorchidie. Ectopie testiculaire

C. Grapin-Dagorno, P.-O. Bosset, J. Boubnova, M.-E. Noche

L'ectopie testiculaire est la malformation génitale la plus fréquente du garçon. Le plus souvent isolée, elle s'intègre parfois dans un ensemble polymalformatif. On distingue différentes formes de gravité, en fonction de l'uni- ou de la bilatéralité, de la hauteur du testicule par rapport au canal inguinal, et de la présence d'anomalies associées. Sa pathogénie est multifactorielle, et met en jeu des facteurs génétiques et endocriniens. L'anomalie anatomique de position du testicule n'est que la partie la plus apparente d'un ensemble malformatif, qui comprend également des anomalies endocriniennes et histologiques, transitoires ou définitives, congénitales ou acquises, modérées ou majeures. On ne sait toujours pas si ces anomalies sont la cause ou la conséquence de l'anomalie de migration. De nombreuses formes cliniques d'ectopie existent, correspondant probablement à des étiologies distinctes. Globalement, plus un testicule est haut situé, plus il est anormal, et plus on rencontre d'anomalies associées. Le diagnostic est clinique, sans nécessité d'imagerie. Bilan endocrinien et caryotype ne s'imposent qu'en cas d'association malformative ou syndromique. La descente testiculaire peut se poursuivre dans les premiers mois de vie, et le traitement n'est envisagé qu'à partir de l'âge de 6 mois, ou de 1 an chez le prématuré. Il est exclusivement chirurgical et doit être achevé à l'âge de 1 an. L'intervention peut le plus souvent être réalisée en ambulatoire. Le choix de la technique dépend de la localisation du testicule. Malgré les progrès de la recherche fondamentale, plusieurs questions demeurent. Le mécanisme intime de la descente testiculaire est encore mal compris. Le devenir à long terme des enfants porteurs d'ectopie testiculaire est marqué par le risque d'hypofertilité, plus marqué en cas d'ectopie bilatérale, et par le risque de cancérisation de la gonade ectopique. L'abaissement testiculaire est indispensable pour restaurer le schéma corporel de l'enfant et pour permettre la surveillance du testicule, mais son impact réel reste controversé.

Mots-clés : Cryptorchidie ; Ectopie ; Endocrinologie pédiatrique ; Hypofertilité ; Cancer du testicule

Plan

Épidémiologie. Fréquence

Le terme « cryptorchidie » signifie étymologiquement : testicule « caché ». L'« ectopie testiculaire » correspond en fait stricto sensu à une migration du testicule en dehors du trajet normal, ce qui est exceptionnel.

En pratique, on regroupe sous le terme d'« ectopie testiculaire » l'ensemble des testicules non présents dans le scrotum, qu'ils soient palpables ou non. En anglais, le terme communément employé est *cryptorchidism*.

Il s'agit de la malformation génitale la plus fréquente du garçon. Le côté droit est le plus souvent atteint (55 % à droite, 25 % à gauche, et 20 % bilatérales). Son incidence est variable selon les études (1,6 % à 9 %), et selon les pays [1]. Elle est de l'ordre de 3 % à la naissance et de 1 % à 1 an. Il existe donc une possibilité de descente postnatale, qui coïncide avec la « mini-puberté » des premiers mois de vie, avec sécrétions de *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), de *follicle stimulating hormone* (FSH), de *luteinizing hormone* (LH), d'*insuline like 3* (ISLN3), et de testostérone [2]. La migration du testicule est possible jusqu'à l'âge de 6 mois chez l'enfant à terme, et jusqu'à 1 an chez le prématuré. Plus l'enfant est prématuré, plus la descente testiculaire peut être tardive. En dessous d'un poids de 2 500 g, elle est de

Volume 5 > n° 3 > juillet 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)46416-0

l'ordre de 20 % à 50 % ; elle est constante chez l'enfant pesant moins de 900 g et de moins de 28 SA [3]. La bilatéralité est également plus fréquente chez le prématuré (50 % à 75 %) que chez l'enfant à terme [4, 5]. En cas d'ectopie constatée à la naissance, le testicule aura achevé sa descente à l'âge de 1 an chez 91 % cent des prématurés et chez 70 % seulement des enfants nés à terme [6–8]. Passée cette période, l'incidence de l'ectopie reste ensuite identique jusqu'à la puberté en l'absence de traitement. En pratique, après l'âge de 1 an, l'espoir d'une migration spontanée reste vain.

Certaines études ont suggéré une augmentation de la fréquence de l'ectopie testiculaire, en raison de facteurs environnementaux. Cela n'est cependant pas prouvé de façon formelle [9]. D'autres facteurs, tels la prématurité et le tabagisme maternel, favorisent l'ectopie en entravant le développement placentaire.

Des différences nosologiques font probablement surestimer la réelle fréquence de l'ectopie. Certains testicules en position scrotale haute sont qualifiés par certains auteurs de normaux, alors que d'autres parlent d'ectopie. Si l'on exclut ces patients, la fréquence de l'ectopie est de l'ordre de 2 % à 3 % à la naissance [5].



■ Diagnostic

Avant la naissance

L'échographie anténatale permet de voir les testicules dans les bourses dès 23 semaines d'aménorrhée (SA) dans 6,6 % des cas pour certains auteurs [10], dès 25 SA pour d'autres [11]. À 32 SA, les testicules sont visibles dans les deux bourses chez 98 % des fœtus [10, 11]. Il existe une relation linéaire entre l'âge gestationnel et la taille du testicule, ce qui permet d'établir des courbes de normalité. La visualisation de testicules intrascrotaux entre 34 et 36 SA permet d'exclure une ectopie testiculaire [10].

L'exploration par imagerie par résonance magnétique (IRM) fœtale permet de voir des testicules intrascrotaux dès 25 SA dans 7,7 % des cas. Dans l'étude de Nemec, une descente testiculaire était vue d'un côté chez 62,5 % des fœtus à 27 SA, et des deux côtés chez 50 % des fœtus. De 30 à 39 SA, la descente testiculaire était achevée d'un côté dans 96,5 % des cas, et des deux côtés dans 95,7 % des cas [12].

La constatation d'un bourgeon génital contrastant avec une absence de testicules visibles doit faire rechercher un défaut de différenciation sexuelle (DDS). Il peut s'agir d'un pseudohermaphrodisme féminin, (en particulier une hyperplasie congénitale des surrénales), ou masculin (défaut de virilisation par hypopituitarisme, hypoandrogénie ou insensibilité aux androgènes). Il est nécessaire de proposer une amniocentèse, avec étude du caryotype, recherche du gène *SRY*, et bilan hormonal (17OHP, δ-4-androstènedione, testostérone, étude du métabolisme du cholestérol).

À la naissance

À la naissance, il est nécessaire de définir précisément la position des testicules, ce qui peut toujours être fait cliniquement, et doit être noté dans le carnet de santé. Cela permet de distinguer ultérieurement les vraies ectopies testiculaires, liées à une anomalie de la descente testiculaire, présentes dès la naissance, des autres causes de testicules non palpables (atrophie par torsion périnatale, testicule rétractile, ectopie secondaire). Il est nécessaire de connaître les antécédents familiaux, en raison des formes familiales. La palpation permet d'évaluer la présence ou l'absence du testicule, son volume, sa consistance, sa position et sa distance vis-à-vis du scrotum. Elle est bilatérale et comparative. On recherche une hernie associée. L'examen note la dimension de la verge, l'état du méat urétral, le développement du scrotum, la morphologie générale de l'enfant, à la recherche d'une dysmorphie. Un micropénis associé à une ectopie testiculaire bilatérale sans testicules palpables doit faire rechercher un DDF.

Chez le nourrisson

Il peut être difficile de palper le testicule lorsqu'il existe une hernie inguinale, et que le testicule est tantôt inguinal, tantôt intra-abdominal. On peut, à tort, porter le diagnostic de testicule non palpable. Il est nécessaire de masser le bas de la fosse iliaque vers le canal inguinal, ce qui suffit parfois à faire descendre le testicule en région inguinale et à le rendre palpable. L'interrogatoire doit rechercher un épisode d'inflammation aiguë de la bourse. On note l'état du scrotum, une éventuelle hypertrophie compensatrice controlatérale. Rappelons qu'il est nécessaire de porter le diagnostic d'ectopie testiculaire avant l'âge de 1 an, qui correspond à l'âge recommandé pour le traitement chirurgical de l'ectopie (voir infra).

Chez l'enfant

Les testicules sont faciles à palper lorsqu'ils sont inguinaux, sauf chez le grand enfant en surpoids. Lorsqu'il existe une obésité importante, il peut devenir ardu de localiser le testicule de façon certaine, surtout s'il est petit et haut situé. Le diagnostic d'ectopie testiculaire peut s'appuyer sur trois arguments : une ectopie constatée dès la naissance, un scrotum hypoplasique, un antécédent de prématurité, qui sont des critères prédictifs d'ectopie testiculaire (odds-ratio respectifs 21,4, 121,3 et 6,8) [13]. Dans ces cas, une échographie peut faciliter le diagnostic, à la seule condition qu'elle voie le testicule de façon formelle.

Quelle est la place de l'imagerie ?

Échographie

Lorsque le testicule est palpable, il est inutile de demander une échographie inguinale, qui n'apporte aucun enseignement complémentaire. Lorsque l'un ou les deux testicules ne sont pas palpables, il est inutile de demander une échographie abdominale, car la fiabilité de l'échographie dans cette indication est très faible : sensibilité de 45 % et spécificité de 78 % [14]. Elle n'a de valeur que positive lorsqu'elle met en évidence le testicule intra-abdominal et sert alors à évaluer sa hauteur. Quand aucun testicule n'est visualisé, elle n'est pas contributive, un petit testicule intra-abdominal étant difficile à visualiser. Seule la cœlioscopie permet alors d'affirmer avec certitude la présence ou l'absence du testicule [13, 15–18].

L'échographie peut être utile dans deux circonstances : pour rechercher la présence d'organes génitaux internes féminins en cas de DDS (déficit en *antimullerian hormone* [AMH] ou hyperplasie des surrénales), ou chez le sujet obèse. En dehors de ces cas particuliers, l'échographie a peu d'intérêt.

Scanner et imagerie par résonance magnétique

Le scanner est plus sensible que l'échographie dans la détection de testicules intra-abdominaux [19]. Cependant, il s'agit d'un examen très irradiant pour un bénéfice qui reste incertain. Il n'a pas sa place dans la recherche d'un testicule intra-abdominal.

Yeung a décrit une bonne sensibilité de l'IRM avec injection de gadolinium [20]. Cependant, d'autres études montrent que l'IRM n'est pas plus fiable que l'échographie (sensibilité, spécificité, et précision de 76 %, 100 %, 84 % pour l'échographie et de 86 %, 79 %, 85 % pour l'IRM) [21]. De plus, elle nécessite une sédation chez le petit enfant et reste un examen coûteux.

Ces examens peuvent méconnaître l'existence d'un testicule intra-abdominal. En pratique, ni l'IRM, ni le scanner ne sont réalisés dans cette indication en pratique courante.

Diagnostic différentiel : testicule « ascenseur », oscillant, exagération du réflexe crémastérien

La simple constatation d'une bourse vide au cours d'un examen pédiatrique ne doit pas faire poser trop rapidement le diagnostic d'ectopie testiculaire. En effet, dans bien des cas, en particulier à

l'âge scolaire, le testicule remonte lors de la palpation sous l'effet du réflexe crémastérien, véritable réaction de défense. Ce muscle crémaster joue deux rôles fondamentaux sur la température du testicule et sur la protection de celui-ci contre les traumatismes [22].

Il est nécessaire alors de palper doucement le canal inguinal, de haut en bas, sur son trajet normal. La découverte du testicule doit être suivie de son abaissement facile et sans traction dans la bourse, où il se maintient. Il est alors nécessaire de rassurer les parents sur l'absence de pathologie. L'échographie est non seulement inutile dans cette indication, mais également nuisible, car elle retrouve constamment le testicule en position inguinale, du fait du réflexe provoqué par l'examen. Un compte rendu affirmant l'existence d'une ectopie testiculaire peut jeter le trouble dans l'esprit de la famille, ou légitimer une intervention inutile. Nombre d'enfants sont certainement opérés de façon indue, ce qui explique que la fréquence des interventions pour ectopie soit environ le double de la fréquence attendue [23]. Une surveillance annuelle est cependant nécessaire, afin de dépister rapidement une fixation en position inguinale (cf. ectopie acquise). Certains auteurs pensent qu'il s'agit d'une situation pathologique : le gubernaculum testis (GT) a une insertion anormale en cas de testicule « ascenseur », et il existe fréquemment des anomalies controlatérales : ectopie testiculaire dans 42 % des cas dans la série de Kubota [24].



> *Point important*
>
> **Anomalies associées à l'ectopie**
>
> *Anatomiques*
> - Position du testicule - hypotrophie testiculaire
> - Anomalies de l'épididyme
> - Anomalies d'insertion du GT
> - Persistance du canal péritonéovaginal
>
> *Histologiques*
> - Diminution du nombre et de la taille des cellules germinales
> - Retard à la transformation gonocytes – spermatogonies – spermatocytes
> - Épaississement de la paroi des tubes
> - Dégénérescence de la paroi des tubes
> - Dégénérescence des cellules de Sertoli
>
> *Endocriniennes*
> - Atténuation de la « mini-puberté » des 6 premiers mois (disparition du pic de LH)

> *Mise au point*
>
> **Quand faut-il demander une exploration endocrinienne ?**
> - L'exploration endocrinienne n'est indiquée qu'en cas d'absence bilatérale de testicule palpable, d'association à une autre anomalie génitale (hypospadias postérieur, ou micropénis). À la naissance, il est alors urgent d'éliminer un pseudohermaphrodisme féminin lié à une hyperplasie congénitale des surrénales, avec risque de perte de sel.
> - En cas d'ectopie unilatérale ou bilatérale avec testicules palpables et verge normale, aucune exploration n'est nécessaire.
> - Il n'y pas de nécessité, en première intention, de réaliser des examens biologiques devant l'absence d'un testicule si le contexte clinique est normal et si les organes génitaux externes sont normaux.

■ Formes cliniques

Les formes cliniques sont distinguées selon la localisation du testicule ectopique, et selon leur association à d'autres anomalies. Enfin, l'ectopie peut être acquise, n'apparaissant qu'au cours de l'enfance.

Localisation du testicule ectopique

Plusieurs formes anatomiques existent [2]. Dans environ 80 % des cas, le testicule est palpable [25]. Le ou les testicules sont retrouvés par la palpation, ce qui rend inutile toute autre exploration radiologique ou biologique. Le testicule est situé à la partie haute du scrotum (45 %), en région inguinale (30 %), dans le canal inguinal (20 %), très rarement en position réellement ectopique périnéale ou fémorale (5 %) [25].

Beaucoup plus rarement, le testicule n'est pas palpable (20 % des cas). Lorsque l'anomalie est bilatérale, il est nécessaire de demander un caryotype et un bilan endocrinien avec test de stimulation *human chorionic gonadotropin* (hCG) pour détecter une sécrétion de testostérone [2]. Une ectopie bilatérale avec testicules non palpables doit faire rechercher un DDS, en particulier s'il existe un hypospadias associé. Un bilan endocrinien et génétique est alors indiqué. Elle peut aussi s'intégrer dans un syndrome malformatif.

Dans cette situation, il peut s'agir soit d'un testicule en position abdominale, soit d'une absence de testicule.

Testicule en position abdominale

La méthode privilégiée pour l'exploration d'un testicule non palpé est la cœlioscopie exploratrice, réalisée à l'âge de 1 an, avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 95 % [2].

Le testicule peut être retrouvé sur le trajet entre le pôle inférieur du rein et l'orifice inguinal. Plus le testicule est haut situé, plus les anomalies anatomiques sont fréquentes. Il existe très fréquemment une anomalie de l'épididyme et du déférent avec déconnexion épididymotesticulaire, retrouvée dans 30 % à 50 % des cas [26]. La fusion splénogonadique est exceptionnelle [27].

Absence de testicule

Cette dernière peut correspondre à deux étiologies : une agénésie testiculaire, ou une perte du testicule par torsion anté- ou périnatale. Dans ce dernier cas, on voit un pédicule spermatique grêle s'engager dans le canal inguinal accompagné d'un déférent également grêle. En cas d'agénésie, aucune structure n'est retrouvée.

Formes associées

Dans 80 % des cas, l'ectopie testiculaire est isolée, sans autre anomalie ni malformation. Mais l'ectopie testiculaire est fréquente dans de nombreux syndromes malformatifs. Inversement, 20 % environ des ectopies testiculaires s'intègrent dans un syndrome malformatif, d'autant plus qu'elles sont bilatérales. Il peut s'agir de syndromes de DDS, d'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, ou d'autres associations malformatives plus rares.

On peut citer [3] : le syndrome de Prune-Belly (aplasie musculaire abdominale, mégavessie, méga-uretères et ectopie testiculaire bilatérale), le syndrome de Noonan (anomalies faciales, retard de développement, anomalies cardiaques, anomalies de la coagulation et ectopie testiculaire), le syndrome de Prader-Willy (retard de développement, hypogonadisme et obésité), le syndrome de Kalman-de-Morsier (anosmie, hypo-virilisation et déficit en *luteinizing hormone-releasing hormone* [LH-RH]), la cœlosomie inférieure (anomalie de fermeture de la paroi, exstrophie vésicale).

Certains auteurs ont souligné l'association à des anomalies urologiques, en particulier les valves de l'urètre postérieur, et ont recommandé la pratique systématique d'échographies rénales [28, 29]. Cette attitude n'est pas consensuelle.

Ectopie acquise

La « remontée » d'un testicule normalement descendu au cours de la première année de vie est possible, mais très rare (estimé à 2 % des cas). Il peut s'agir d'un testicule « ascenseur » qui se fixe secondairement en position haute, ce qui illustre la nécessité d'une surveillance de ces testicules. Cette situation est rencontrée vers l'âge de 8 à 10 ans. Tout se passe comme si le testicule restait retenu par un cordon insuffisamment extensible, fixé dans le rétropéritoine, et le scrotum s'éloignant de lui avec la croissance. Le canal péritonéovaginal est le plus souvent fermé dans ces cas, contrairement à ce que l'on constate dans l'ectopie primaire [30].

■ Conséquences de l'ectopie testiculaire

Conséquences à court terme

Image corporelle

Dès l'âge de 3 ans, l'image corporelle se forme chez l'enfant. L'absence d'un testicule peut alors avoir un retentissement psychologique important, induisant des troubles du comportement. En cas d'agénésie testiculaire, il est important d'informer la famille et l'enfant de la possibilité de mise en place de prothèse testiculaire à but esthétique. Celle-ci se pose dans un second temps à l'adolescence lorsque le scrotum de ce dernier est développé, l'orchidopexie se réalisant vers 18 mois-2 ans.

Complications mécaniques

Les complications mécaniques sont rares. Il peut s'agir de :

- la torsion sur testicule ectopique, de diagnostic difficile. Elle survient le plus souvent chez l'adulte jeune ; son étiologie reste obscure. La recherche d'un cancer du testicule est indispensable, car l'association de la torsion du testicule ectopique avec des cancers testiculaires est retrouvée dans environ 60-65 % des cas [31]. Le type histologique le plus fréquemment retrouvé est alors le séminome [31] ;
- l'étranglement herniaire sur testicule ectopique : il entraîne une ischémie testiculaire. La constatation d'une hernie inguinale associée à une ectopie testiculaire doit conduire à une intervention rapide, y compris chez le nouveau-né. En cas de hernie inguinale associée, l'opération vise à traiter la hernie et l'ectopie testiculaire associée ;
- le traumatisme de la gonade ectopique, exceptionnel.

Conséquences à long terme

Ce sont ces dernières qui conditionnent le traitement des ectopies testiculaires par leur gravité. Il s'agit de l'hypofertilité, et du risque de cancérisation.

Hypofertilité et ectopie

L'hypofertilité est la résultante des anomalies constatées en cas d'ectopie testiculaire : anomalies de l'épididyme et de la voie excrétrice [32], anomalies des cellules germinales. La gonade ectopique est d'autant plus pathologique qu'elle siège plus haut.

Anomalies histologiques du testicule

La malposition testiculaire est constamment associée à des lésions histologiques avec une diminution du nombre de cellules germinales (pouvant entraîner une azoospermie) et de cellules de Leydig. Des antécédents de cryptorchidie sont retrouvés chez 20 % des hommes azoospermes [33]. Inversement, les patients atteints d'une cryptorchidie bilatérale non traitée sont le plus souvent azoospermes : jusqu'à 89 % des cas dans certaines séries [34].

L'une des étapes clés de la maturation des cellules germinales a lieu vers l'âge de 5 mois, ce qui nécessite un certain taux de testostérone. Le meilleur indicateur de fertilité après l'orchidopexie est la transformation des gonocytes en cellules spermatogonies Ad et non, comme on le pensait auparavant, par le nombre brut de cellules germinales [34, 35].

Certaines anomalies génétiques congénitales impliquées dans la descente testiculaire (mutation des gènes *INSL3* et *RXFP2*) n'entravent pas la spermatogenèse [33].

On retrouve une perte significative de 2 % par mois de cellules germinales et de 1 % par mois de cellules de Leydig pour les testicules qui restent non descendus [36], ce qui pousse à opérer les cryptorchidies le plus rapidement possible, idéalement avant l'âge de 2 ans [33]. Cependant, dans les cas des cryptorchidies unilatérales, l'hypofertilité future semble indépendante de la prise en charge thérapeutique et l'orchidopexie ne l'améliorerait pas de façon significative [33].

Cette perte de fertilité n'est pas compensée par la descente normale du testicule controlatéral. Au total, environ la moitié des patients traités pour ectopie dans l'enfance ont une quantité totale de spermatozoïdes par éjaculat inférieure à la normale [37].

Le risque d'hypofertilité est beaucoup plus important en cas d'ectopie bilatérale. En cas d'antécédent d'ectopie, on retrouve chez l'adulte une concentration normale de spermatozoïdes dans un tiers des cas, quand l'atteinte est bilatérale, et dans deux tiers des cas en cas d'atteinte unilatérale. L'âge du traitement chirurgical semble plus important qu'en cas d'ectopie unilatérale : les enfants opérés entre 10 mois et 4 ans ont un sperme de qualité normale dans 76 % des cas versus ceux opérés entre 4 ans et 14 ans ou le sperme n'est de qualité normale que dans 26 % des cas [38]. En cas d'antécédent d'orchidopexie bilatérale pour testicules palpables, environ 50 % des hommes sont infertiles, avec absence de grossesse obtenue en 1 an [39, 40]. Enfin, le risque est majeur en cas d'ectopie bilatérale avec les deux testicules non palpables intra-abdominaux : aucune fertilité n'a jamais été rapportée dans ce cas [9].

Voies excrétrices

La fertilité dépend également de la normalité des voies excrétrices (épididyme, canaux efférents). Or, des anomalies de l'épididyme sont retrouvées dans environ 40 % des cas [41] ainsi que des anomalies fonctionnelles de la voie excrétrice à type d'immaturité, d'altération de la contractilité et du péristaltisme des canaux excréteurs, ou de maturation anormale du rete testis [42].

Cependant, face à une famille inquiète, il est nécessaire de relativiser ce risque, en rappelant que 15 % à 20 % des couples « normaux » sont infertiles [43], et que 60 % à 80 % des hommes ayant comme antécédent une ectopie unilatérale sont devenus pères (ce qui est proche de la population générale). Le risque est surtout important en cas d'ectopie bilatérale (50 % à 60 % d'hypofertilité). Il est préférable, en période pédiatrique, de ne pas parler de « stérilité », mais seulement d'« hypofertilité », éventuellement accessible à un traitement. Des études récentes, qui ne rapportent pas les conséquences d'un traitement précoce de l'ectopie, rapportent un taux définitif de stérilité relativement faible, de 10 % en cas d'ectopie unilatérale) et de 38 % en cas d'ectopie bilatérale (contre 5 % dans le groupe témoin) [42].

> *Point important*
>
> **Les troubles de la fertilité**
>
> • 30 % des enfants opérés d'une cryptorchidie ont un risque d'hypofertilité.
>
> • Ce risque est plus important en cas de cryptorchidie bilatérale.
>
> • Les troubles de la fertilité sont en rapport avec une diminution du nombre des cellules germinales.
>
> • Un abaissement précoce avant l'âge de 1 an diminuerait la perte des cellules germinales.

Risque de cancérisation

Le risque de cancérisation d'un testicule ectopique doit être comparé à l'incidence dans la population générale. Or, toutes les études épidémiologiques montrent qu'elle augmente dans les pays occidentaux [44]. De plus, cette incidence est très variable selon les pays, dans un rapport de 1 à 10.

Le lien entre le cancer du testicule et la cryptorchidie a été montré dans le syndrome de dysgénésie testiculaire [34]. L'hypothèse selon laquelle le testicule ectopique est une gonade dysgénésique peut expliquer autant l'hypofertilité que le risque de cancérisation [45]. La survenue d'un gonadoblastome est associée dans 20 % des cas à des antécédents d'ectopie testiculaire. Cette pseudotumeur survient généralement sur des gonades dysgénésiques, intra-abdominales, chez des enfants dont le caryotype contient un Y, et dans certains syndromes malformatifs, dont les intersexualités ou les anomalies du chromosome 11.

En cas d'ectopie testiculaire, il existe une augmentation du risque relatif de survenue d'un cancer testiculaire, qui varie entre 2,5 et 6. Une méta-analyse incluant 20 séries publiées détermine un risque relatif d'environ 5 [46]. Ce risque est moindre en cas d'intervention avant la puberté (risque relatif [RR] = 2,23) [47]. Il est d'autant plus grand que le testicule est haut situé, avec un risque cinq fois plus grand pour les testicules intra-abdominaux par rapport aux testicules situés dans le canal inguinal [2]. Il est également plus important dans les formes bilatérales par rapport aux unilatérales.

Globalement, la cryptorchidie augmente de quatre à cinq fois le risque de cancer testiculaire [33, 46, 48].

Des lésions de carcinome in situ (CIS) ou de testicular intraepithelial neoplasia (TIN) (néoplasie intraépithéliale testiculaire) correspondent à la forme préinvasive du développement malin testiculaire : une étude, portant sur 300 hommes ayant eu une orchidopexie dans l'enfance, a montré la présence de TIN dans 1,7 % des biopsies testiculaires [49]. Inversement, en cas de carcinome in situ, on retrouve des antécédents d'ectopie testiculaire dans 20 % à 30 % des cas [50].

Cependant, certains auteurs relativisent ce risque : sur 2 919 patients opérés en 30 ans, aucun cas de cancer du testicule n'a été constaté [51]. Seulement 5 % des cancers du testicule surviennent après des antécédents de cryptorchidie [9].

Le type de cancer est différent selon la localisation du testicule. L'orchidopexie modifie la nature de la tumeur observée en cas d'ectopie testiculaire : chez des patients qui n'ont pas été opérés, la proportion des séminomes est de 89 %, alors qu'après orchidopexie, on constate 46 % de séminomes, 21 % de tumeurs embryonnaires et 32 % de tératocarcinomes [52]. En cas de cancer survenu sur un testicule intra-abdominal, il s'agit d'un séminome dans 93 % des cas alors que ce risque tombe à 30 % pour un testicule secondairement fixé pour cryptorchidie [53]. On en conclut donc que l'orchidopexie diminue le risque de séminome testiculaire [47].

L'orchidopexie a probablement un effet protecteur sur le risque de cancérisation : la plus faible incidence de cancer est vue chez les enfants dont l'orchidopexie a été réalisée avant 6 ans [54]. Inversement, le risque est très supérieur pour des testicules laissés en place, ou abaissés après la puberté [47]. L'âge moyen de dégénérescence est de 30 ans. Il n'y a donc pas d'augmentation du risque à l'âge pédiatrique.

Le testicule controlatéral, normalement descendu, a un risque de cancérisation similaire à celui de la population générale [46], malgré ce qui été avancé par certains auteurs.

Quant aux reliquats testiculaires, tout dépend du mécanisme causal. S'il s'agit d'une torsion, le risque de dégénérescence peut être négligé, car le testicule était initialement normal [54]. En revanche, s'il s'agit d'un testicule hypoplasique, des cellules germinales peuvent être retrouvées, et le risque de dégénérescence n'est pas nul. Un cas de reliquat tumoral a été décrit chez un garçon de 9 ans [55].

Cependant, le risque est extrêmement faible, mais ne peut être déclaré nul.

L'intérêt de l'orchidopexie précoce est donc, non pas de diminuer le risque de cancer, mais de surveiller l'évolution de la gonade. La famille et l'enfant doivent être informés de ce risque.

> *Point important*
>
> **Le risque de cancer (d'après Lardy)** [54]
> - Le risque relatif de cancer chez le patient porteur d'une ectopie est multiplié par cinq.
> - Il est d'autant plus élevé que :
>   - le testicule est haut situé ;
>   - il existe une association malformative génito-urinaire ;
>   - le testicule a été abaissé après la puberté ;
>   - l'ectopie est bilatérale.
> - L'orchidopexie diminue le risque de séminome testiculaire.
> - L'orchidopexie avant 12 ans diminue de deux à six fois le risque de tumeur testiculaire par rapport à l'orchidopexie après 12 ans, ou pas d'orchidopexie du tout.
> - Les trois quarts des tumeurs germinales sur gonade intra-abdominale ou inguinale sont des séminomes.
> - Les deux tiers des tumeurs survenues après orchidopexie sont non séminomateuses.
> - 5 % à 15 % des reliquats testiculaires contiennent des cellules séminifères, mais peu de cellules germinales. Le risque de dégénérescence est minime lorsque le résidu est intrascrotal.

■ Traitement

Méthodes

Il existe deux méthodes : le traitement hormonal et le traitement chirurgical.

Traitement hormonal

Le principe est la stimulation des cellules de Leydig du testicule produisant de la testostérone.

Ces traitements ont pour but de favoriser la descente du testicule retenu et d'obtenir la maturation des cellules germinales, cruciales pour la fertilité [2].

Les deux hormones utilisées sont les gonadotrophines chorioniques (hCG) et des agonistes de LH-RH (GnRH1), utilisés seuls ou en association.

Les effets secondaires sont le développement des caractères sexuels secondaires (pilosité pubienne, élargissement de la verge dans 3 % des cas), un comportement agressif de l'enfant dans 1 % des cas.

Des complications graves (soudure du cartilage de conjugaison) ont été décrites [56]. De plus, le traitement par hCG pourrait altérer les tubes séminifères, comme cela a été montré sur le rat [57].

Traitement chirurgical

La prise en charge dépend de la possibilité de palper le testicule cliniquement.

Testicule non palpable cliniquement

Un testicule non palpable peut être absent ou situé dans l'abdomen.

Les testicules intra-abdominaux représentent selon les auteurs entre 7 % et 20 % des ectopies [58]. L'agénésie représente 25 % des testicules non palpables, les 75 % restant étant retrouvés dans l'abdomen [59].

Les examens d'imagerie n'ont aucun intérêt étant donné leur faible sensibilité, et surtout leur faible valeur prédictive négative (environ 44 % de précision) [60].

Les examens hormonaux n'ont d'intérêt qu'en cas d'absence bilatérale de testicule palpable : un test de stimulation par hCG complété par un dosage de *mullerian inhibiting substance* (MIS)/AMH permet de diagnostiquer les très rares anorchidies.

Un abord premier de la région inguinale a été proposé pour les testicules non palpables. Par une incision scrotale simple, on explore jusqu'à l'orifice inguinal externe à la recherche du testicule ou du canal déférent ou même d'un reliquat embryonnaire. Dans le cas où le testicule n'est pas abaissable, cette voie d'abord première permet de faciliter un temps cœlioscopique secondaire [61]. Cependant, cette exploration peut méconnaître un certain nombre de testicules intra-abdominaux [60].

À l'heure actuelle, le consensus est donc l'exploration par cœlioscopie des testicules non palpables.

Sous anesthésie générale, un nouvel examen clinique est réalisé, permettant parfois de retrouver un testicule intracanalaire. Si le testicule n'est toujours pas palpé, on décide la réalisation de la cœlioscopie exploratrice et d'un geste chirurgical.

Plusieurs situations sont possibles lors de la cœlioscopie.

On ne trouve pas de testicule dans l'abdomen. Il est nécessaire de le chercher non seulement à proximité du canal inguinal, mais également en arrière du cæcum ou du sigmoïde, jusqu'au pôle inférieur du rein. On peut repérer l'existence de vaisseaux spermatiques, ou d'un déférent.

L'absence de toute structure et de tout pédicule spermatique signe l'agénésie testiculaire.

Le testicule peut avoir disparu en raison d'une torsion anté- ou périnatale. Dans ce cas, on peut voir le pédicule spermatique, qui est généralement frêle, s'engager dans le canal inguinal, accompagné par le déférent. Le canal péritonéovaginal est alors fermé.

Il peut s'agir aussi d'un testicule ayant migré dans le canal inguinal, mais cependant non palpé. On visualise alors un déférent et des vaisseaux s'engageant dans le canal inguinal. Il peut s'agir soit d'un testicule intracanalaire haut, de petit volume, qui sera abaissé selon la technique conventionnelle, soit d'un reliquat testiculaire, qui sera réséqué, étant donné la présence de cellules viables avec risque de dégénérescence ultérieure [62]. Le testicule est viable dans 91 % des cas lorsqu'il existe un canal péritonéovaginal perméable [63].

On trouve un testicule dans l'abdomen. Dans ce cas, on peut le localiser avec précision. On évalue sa taille, ainsi que la possibilité d'un abaissement scrotal en amenant le testicule en regard de l'orifice controlatéral. La répartition des différentes localisations est apportée par l'étude d'Ismail [59] : 26,6 % de testicules en position abdominale basse, 22,7 % en position abdominale haute, et 24 % de testicules situés dans le canal inguinal.

Lorsque l'on trouve une gonade manifestement dysgénésique et hypoplasique, non abaissable, son exérèse est recommandée, avec envoi de la pièce en anatomopathologie.

Si la traction est peu importante, un abaissement en un temps peut être envisagé. Pour cela, on libère le GT et on le sépare de ses différentes attaches péritonéales. On fait suivre au testicule un trajet le plus direct possible, à travers l'orifice inguinal profond entre les vaisseaux épigastriques et l'artère ombilicale. Puis on réalise un abord inguinal avec ouverture transversale de l'aponévrose du muscle grand oblique pour allonger au maximum le pédicule spermatique. Le testicule est ensuite fixé dans la bourse [58]. L'abaissement peut se faire également par voie laparoscopique pure. Dans une série de 64 cas, Ismail a obtenu un bon résultat dans 92 % des cas (trois testicules rétractés à l'anneau, et deux atrophies) [59].

Lorsque les vaisseaux spermatiques sont trop courts, empêchant l'abaissement du testicule dans la bourse, on peut réaliser la technique de Fowler-Stephens [64]. On définit ces vaisseaux « courts » lorsque le testicule est situé à plus de 3 cm de l'orifice inguinal profond homolatéral. Dans un premier temps, on lie les vaisseaux testiculaires ou spermatiques (par clip ou électrocoagulation) puis, dans un second temps, 6 mois plus tard, on réalise l'abaissement du testicule [65, 66]. L'avantage de cette technique en deux temps est de favoriser l'apparition d'un réseau vasculaire collatéral en provenance de l'artère déférentielle ; la ligature première des vaisseaux spermatiques doit être réalisée aussi loin que possible du testicule. Le résultat est bon dans 77 % à 90 % des cas [67, 68]. En cas d'anomalie bilatérale, l'attitude actuelle est d'espacer l'abaissement testiculaire entre les deux côtés de 6 à 12 mois.

Une variante de la technique de Fowler-Stephens en deux temps est de tenter l'abaissement en lors du premier temps opératoire, après la section du pédicule. Il existe alors un risque important d'atrophie (22 % dans la série de Baker) [56]. En outre, une étude sur le rat a montré que la ligature des vaisseaux spermatiques entraîne une altération de la spermatogenèse dans 85 % des cas, avec environ 50 % d'atrophie testiculaire [69].

Une alternative à la technique de Fowler-Stephens et le risque d'ischémie testiculaire est l'abaissement en deux temps : dans un premier temps, le testicule est disséqué dans le rétropéritoine, sans section des vaisseaux spermatiques, et le testicule est descendu jusqu'à la région inguinale, où on le fixe de manière à rendre le testicule palpable cliniquement, entouré d'une feuille de polytétrafluoroéthylène ; 6 mois plus tard, il est le plus souvent possible d'abaisser le testicule dans le scrotum [70].

Enfin, l'autotransplantation testiculaire a été proposée par Silber et Kelly en 1976, mais elle nécessite une bonne expérience de la microchirurgie, et n'est pas de pratique courante [60].

Testicule non descendu palpable

Les principes de l'intervention sont la localisation du testicule, sa mobilisation, la dissection du cordon spermatique, la dissection des fibres du crémaster, la ligature puis la section du canal péritonéovaginal et la fixation du testicule dans le scrotum (Fig. 1).

Double voie inguinoscrotale. C'est la voie classique. Le premier temps inguinal permet la libération du testicule de son éventuel sac péritonéal ou de la communication péritonéovaginale (Fig. 1A). La dissection du pédicule spermatique et du déférent dans le rétropéritoine doit être menée avec un allongement suffisant du pédicule pour abaisser le testicule dans le scrotum. Le canal est lié au collet puis sectionné (Fig. 1B). Le deuxième temps est scrotal : un trajet est créé au doigt entre la région inguinale et le scrotum, une incision horizontale est réalisée sur le scrotum, ce qui permet d'abaisser le testicule (Fig. 1C), et de le fixer (Fig. 1D), soit dans une logette sous-cutanée, soit au septum médian.

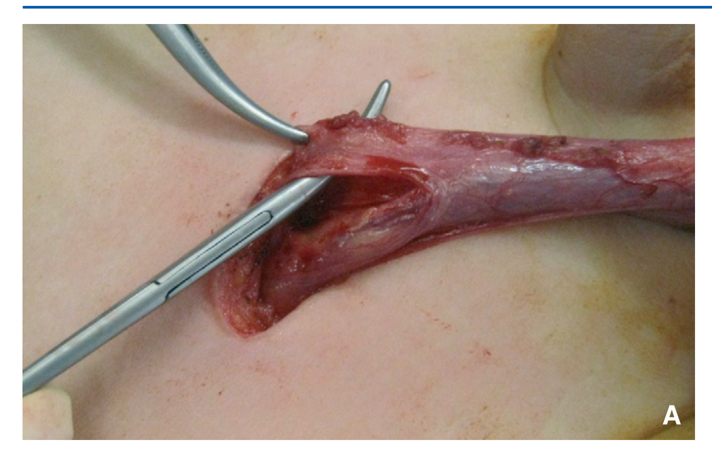
Voies scrotales pures décrites par Bianchi [71]**.** Cette voie est basée sur le fait que le testicule est limité dans sa descente par le processus vaginal et non par la brièveté des vaisseaux spermatiques. Ainsi, la section seule du processus vaginal permettrait un gain de longueur de 1,5 à 3,5 cm. La particularité de son incision est son emplacement plus haut situé au niveau du scrotum, à la jonction peau-scrotum. Bianchi a montré qu'avec des indications précises, il était exceptionnel qu'un abord inguinal complémentaire soit nécessaire. L'avantage de cette voie, outre son intérêt esthétique, est la réduction de la durée de l'intervention, l'amélioration du confort postopératoire et la diminution de la douleur [72]. Son inconvénient est de ne pas permettre la ligature du sac péritonéal à l'orifice profond du canal inguinal, avec le risque d'apparition d'une hernie. Elle n'est pas non plus applicable lorsque le testicule est intraherniaire, soit dans 3 % des cas [72]. La présence d'une hydrocèle ou d'une hernie inguinale associée pourrait simultanément être traitée par cette voie scrotale seule.

Dans la pratique courante, on réserve cette voie scrotale aux testicules perçus en aval de l'anneau inguinal lors de l'examen sous anesthésie générale peropératoire, ce qui correspond à 50 % des testicules palpés non descendus [72]. Elle a pour intérêt de simplifier l'intervention et de diminuer la douleur postopératoire.

Prothèse testiculaire. Lorsque le testicule est absent, ou retiré en raison de son caractère dysplasique, il est possible de placer une prothèse testiculaire (Fig. 2) dans la bourse. Cette dernière est généralement placée à l'adolescence.

Intervention en pratique. Les suites opératoires sont en général simples, ce qui permet une prise en charge ambulatoire. Le taux de succès, correspondant à un testicule scrotal dans le suivi, est de l'ordre de 90 % à 95 % [67, 73]. Ce taux varie en fonction de la localisation initiale du testicule : 74 % lorsqu'il est intra-abdominal, 92 % lorsqu'il est à l'orifice inguinal externe et 87 % lorsqu'il est intracanalaire [67].

Durant la dernière décennie, les résultats se sont améliorés, avec un taux de succès, en cas de testicule inguinal, supérieur à 95 %. En cas de testicule abdominal, le taux de succès varie entre 85 % et 90 %, dépendant de la localisation initiale du testicule [74].



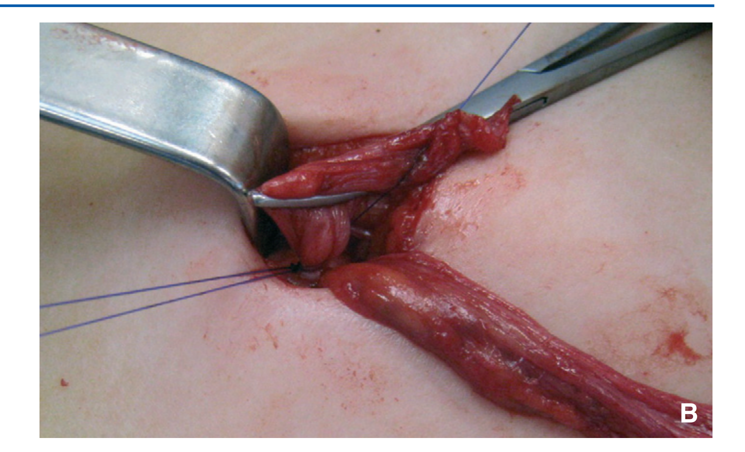






Figure 1.
A. Dissection du cordon spermatique : isolement du canal péritonéovaginal.
B. Ligature et section du canal péritonéovaginal.
C. Abaissement testiculaire.
D. Fixation testiculaire.

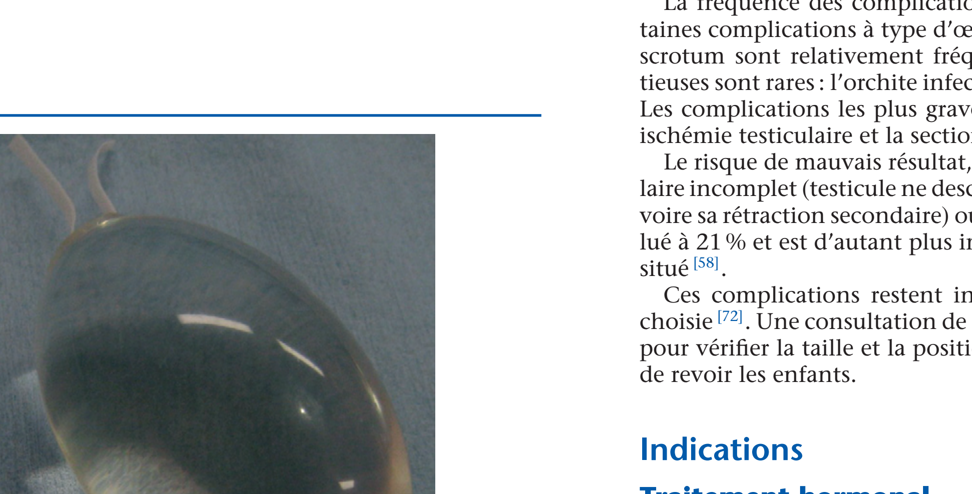


Figure 2. Prothèse testiculaire.

La fréquence des complications est de l'ordre de 5 % [73]. Certaines complications à type d'œdème scrotal, ou d'hématome du scrotum sont relativement fréquentes. Les complications infectieuses sont rares : l'orchite infectieuse, cellulite ou abcès de paroi. Les complications les plus graves sont l'atrophie testiculaire par ischémie testiculaire et la section accidentelle du déférent.

Le risque de mauvais résultat, incluant un abaissement testiculaire incomplet (testicule ne descendant pas jusque dans la bourse, voire sa rétraction secondaire) ou une atrophie testiculaire est évalué à 21 % et est d'autant plus important que le testicule est haut situé [58].

Ces complications restent indépendantes de la voie d'abord choisie [72]. Une consultation de contrôle est programmée à 6 mois pour vérifier la taille et la position du testicule. Il est souhaitable de revoir les enfants.

Indications

Traitement hormonal

Le traitement hormonal peut être utilisé seul, comme inducteur de la descente testiculaire, ou en tant que traitement adjuvant au traitement chirurgical.

En tant qu'inducteur de la descente testiculaire

L'efficacité du traitement repose cependant essentiellement sur la position initiale du testicule au diagnostic. Plus il est bas situé, plus le taux de succès est élevé [48].

Il est fonction également de l'âge de l'enfant au moment du traitement, de l'intervalle entre traitements et des doses utilisées [2]. C'est pourquoi on observe une grande disparité de résultats dans les différentes études, qui incluent parfois des testicules oscillants.

Le pourcentage d'abaissement est de l'ordre de 20 %, voire moins si on exclut les testicules oscillants [2, 48]. Le taux de succès par injection de GnRH est lui de l'ordre 21 % [2]. Le taux de succès dépend de la localisation initiale du testicule (meilleur si le testicule est bas situé), de l'âge de l'enfant (meilleur si l'enfant est plus âgé). Enfin, dans près de 25 % des cas, on observe une réascension secondaire du testicule abaissé [48].

De plus, le rapport coût/bénéfice ne justifie pas ce traitement en routine [60].

À l'heure actuelle, le traitement hormonal n'est donc que peu employé isolément.

En tant que traitement adjuvant

L'utilisation d'un traitement hormonal pré- ou postopératoire avec de faibles doses d'analogues de GnRH a été proposée par de nombreuses équipes, afin d'améliorer la maturation des spermatogonies. Bien que les paramètres essentiels de la fertilité semblent améliorés par ce traitement [75, 76], le bénéfice réel sur la fertilité à l'âge adulte n'est pas prouvé à ce jour [48]. Il n'y a donc pas de consensus à l'heure actuelle sur l'utilisation du traitement hormonal dans ces indications [2, 48].

Date de l'opération

Après l'âge de 6 mois, la descente spontanée du testicule est rare, mais possible chez le prématuré. Après 1 an, le testicule ne peut plus descendre spontanément. À l'heure actuelle, la plupart des équipes recommandent de traiter l'ectopie testiculaire à l'âge de 1 an [13, 34, 48, 77] afin d'éviter l'atteinte irréversible de ses fonctions endocrine et exocrine, et pour favoriser le développement des cellules germinales (transformation des spermatogonies en AD spermatogonies). Une étude prospective randomisée a montré de meilleurs résultats si l'intervention avait lieu à 9 mois par rapport à 3 ans [48]. Certaines équipes ont même préconisé de commencer le traitement à l'âge de 4 mois [7], mais cette précocité doit être tempérée par la crainte de lésions iatrogènes de la voie excrétrice. Chez le prématuré, cet âge doit être reculé jusqu'à 1 an, car la descente testiculaire peut se produire de façon plus tardive. De plus, il a été montré que l'abaissement testiculaire à l'âge de 9 mois entraînait un meilleur développement en volume du testicule, comparé à un abaissement à l'âge de 4 ans [78].

L'impact du succès de l'orchidopexie sur la fonction des cellules de Sertoli peut être évalué par le taux d'inhibine B dans le sang. Il a été montré que l'orchidopexie avant l'âge de 2 ans améliorait les taux d'inhibine B par rapport à une intervention plus tardive [48].

■ Références

[1] Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update* 2008;**14**:49–58.

[2] Mathers MJ, Sperling H, Rubben H, Roth S. The undescended testis: diagnosis, treatment and long-term consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2009;**106**:527–32.

[3] Gruner M, Grapin C, Audry G, Larroquet M, Scheye T. Cryptorchidie. Ectopie testiculaire. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-089-B-10, 1992: 5p.

[4] Barthold JS, Gonzalez R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol* 2003;**170**(6Pt1):2396–401.

[5] Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;**363**:1264–9.

[6] Thong M, Lim C, Fatimah H. Undescended testes: incidence in 1,002 consecutive male infants and outcome at 1 year of age. *Pediatr Surg Int* 1998;**13**:37–41.

[7] Hamza AF, Elrahim M, Elnagar, Maaty SA, Bassiouny E, Jehannin B. Testicular descent: when to interfere? *Eur J Pediatr Surg* 2001;**11**:173–6.

[8] Osifo DO, Osaigbovo EO. The prevalence, postnatal descent, and complications of undescended testes among children who underwent neonatal circumcision in Benin City, Nigeria. *J Pediatr Surg* 2009;**44**:791–6.

[9] Thorup J, McLachlan R, Cortes D, Nation TR, Balic A, Southwell BR, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias–a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg* 2010;**45**:2074–86.

[10] Rotondi M, Valenzano F, Bilancioni E, Spano G, Rotondi M, Giorlandino C. Prenatal measurement of testicular diameter by ultrasonography: development of fetal male gender and evaluation of testicular descent. *Prenat Diagn* 2001;**21**:112–5.

[11] Fait G, Yaron Y, Shenhar D, Gull I, Har-Toov J, Jaffa AJ, et al. Sonographic detection of undescended testes in the third trimester. *J Ultrasound Med* 2002;**21**:15–8 [quiz 20].

[12] Nemec SF, Nemec U, Weber M, Kasprian G, Brugger PC, Krestan CR, et al. Male sexual development in utero: testicular descent on prenatal MRI. Ultrasound Obstet Gynecol 2011 Feb 17 [Epub ahead of print].

[13] Snodgrass W, Bush N, Holzer M, Zhang S. Current referral patterns and means to improve accuracy in diagnosis of undescended testis. *Pediatrics* 2011;**127**:e382–8.

[14] Tasian GE, Copp HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2011;**127**:119–28.

[15] Elder JS. Why do our colleagues still image for cryptorchidism? Ignoring the evidence. *J Urol* 2011;**185**:1566–7.

[16] Le Bartz G, Petit T, Ravasse P. Is there any interest to perform ultrasonography in boys with undescended testis? *Arch Pediatr* 2006;**13**:426–8.

[17] Kravarusic D, Freud E. The impact of laparoscopy in the management of non-palpable testes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;**7**:44–7.

[18] Hassan ME, Mustafawi A. Laparoscopic management of impalpable testis in children, new classification, lessons learned, and rare anomalies. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011;**20**:265–9.

[19] Nguyen HT, Coakley F, Hricak H. Cryptorchidism: strategies in detection. *Eur Radiol* 1999;**9**:336–43.

[20] Yeung CK, Tam YH, Chan YL, Lee KH, Metreweli C. A+ new management algorithm for impalpable undescended testis with gadolinium enhanced magnetic resonance angiography. *J Urol* 1999;**162**(3Pt2):998–1002.

[21] Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, Maruyama T, Ito M, Kohri K. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. *Int J Urol* 2005;**12**:668–72.

[22] Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev* 1997;**18**:259–80.

[23] Steeno O, Van Gerven V, Knops J. The increase in number of orchidopexies: rather cause than prevention of male infertility. *Andrologia* 1988;**20**:502–6.

[24] Kubota M, Okuyama N, Yamazaki S, Hirayama Y, Kobayashi K, Satoh K. Is mobile testis a true pathological condition due to a gubernaculum abnormality? *Pediatr Surg Int* 2007;**23**:633–6.

[25] Hutson JM. Undescended testes. In: Stringer MO, Mouriquand PD, editors. *Pediatric surgery and urology: long-term outcomes*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. p. 652-63.

[26] Foley PT, Sparnon AL, Lipsett J. Urogenital nonunion–the case for laparoscopy for the impalpable testis. *Pediatr Surg Int* 2005;**21**:655–6.

[27] Kaya C, Koca O, Karaman IM, Radmayr C. Splenogonadal fusion in a 13-year-old boy with controlateral displaced intra-abdominal testis. *Urology* 2010;**75**:173–5.

[28] Shera AH, Baba AA, Gupta SK, Gupta G, Sherwani AY. Undescended testis: how extensive should the work up be? *Afr J Paediatr Surg* 2010;**7**:92–5.

[29] Heikkila J, Taskinen S, Toppari J, Rintala R. Posterior urethral valves are often associated with cryptorchidism and inguinal hernias. *J Urol* 2008;**180**:715–7.

[30] Rusnack SL, Wu HY, Huff DS, Snyder 3rd HM, Zderic SA, Carr MC, et al. The ascending testis and the testis undescended since birth share the same histopathology. *J Urol* 2002;**168**:2590–1.

[31] Lewis RL, Roller MD, Parra BL, Cotlar AM. Torsion of an intra-abdominal testis. *Curr Surg* 2000;**57**:497–9.

[32] Adham IM, Steding G, Thamm T, Bullesbach EE, Schwabe C, Paprotta I, et al. The overexpression of the insl3 in female mice causes descent of the ovaries. *Mol Endocrinol* 2002;**16**:244–52.

[33] Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, Chirico MR, Zanon GF, Foresta C. Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA* 2008;**300**:2271–6.

[34] Hadziselimovic F, Herzog B. Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res* 2001;**55**:6–10.

[35] Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet* 2001;**358**:1156–7.

[36] Tasian GE, Hittelman AB, Kim GE, DiSandro MJ, Baskin LS. Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of cryptorchidism. *J Urol* 2009;**182**:704–9.

[37] Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 2007;**68**:46–52.

[38] Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, et al. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2007;**115**:1519–26.
[39] Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Coughlin MT, Bellinger MF, LaPorte RE. Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;**151**:260–3.
[40] Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1,335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Horm Res* 2001;**55**:21–7.
[41] Nistal M, Riestra ML, Paniagua R. Correlation between testicular biopsies (prepubertal and postpubertal) and spermiogram in cryptorchid men. *Hum Pathol* 2000;**31**:1022–30.
[42] Mieusset R. *Développement de la spermatogenèse*. Montpellier: Sauramps Médical; 2009.
[43] Mouriquand P. Undescended testes in children: the paediatric urologist's point of view. *Eur J Endocrinol* 2008;**159**:S83–S6.
[44] Bergstrom R, Adami HO, Mohner M, Zatonski W, Storm H, Ekbom A, et al. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 1996;**88**:727–33.
[45] Kaleva M, Toppari J. Cryptorchidism: an indicator of testicular dysgenesis? *Cell Tissue Res* 2005;**322**:167–72.
[46] Dieckmann KP. Impalpable testis cancer. *BJU Int* 2004;**93**:638.
[47] Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;**356**:1835–41.
[48] Ritzen EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;**96**:638–43.
[49] Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989;**142**:998–1001 [discussion -2].
[50] Veeramachaneni DN. Germ cell atypia in undescended testes hinges on the aetiology of cryptorchidism but not the abdominal location per se. *Int J Androl* 2006;**29**:235–40.
[51] Bani-Hani KE, Matani YS, Bani-Hani IH. Cryptorchidism and testicular neoplasia. *Saudi Med J* 2003;**24**:166–9.
[52] Gehring GG, Rodriguez FR, Woodhead DM. Malignant degeneration of cryptorchid testes following orchiopexy. *J Urol* 1974;**112**:354–6.
[53] Batata MA, Whitmore Jr WF, Chu FC, Hilaris BS, Loh J, Grabstald H, et al. Cryptorchidism and testicular cancer. *J Urol* 1980;**124**:382–7.
[54] Lardy H. *Cryptorchidie et cancer*. Montpellier: Sauramps Médical; 2009.
[55] Rozanski TA, Wojno KJ, Bloom DA. The remnant orchiectomy. *J Urol* 1996;**155**:712–3 [discussion 4].
[56] Baker LA, Docimo SG, Surer I, Peters C, Cisek L, Diamond DA, et al. A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. *BJU Int* 2001;**87**:484–9.
[57] Kaya C, Karaman MI, Pirincci N, Ozturk M, Yilmazgumrukcu G. Human chorionic gonadotropin deteriorates the histology of rat testes. *Urol Int* 2006;**76**:274–7.
[58] Ait Ali Slimane M, Auber F, De Vries P, Kotobi H, Larroquet M, Grapin C, et al. Impalpable testis: value of one-stage surgical descent. *Prog Urol* 2004;**14**:51–4.
[59] Ismail K, Ashour M, El-Afifi M, Hashish A, El-Dosouky N, Nagm M, et al. Laparoscopy in the management of impalpable testis: series of 64 cases. *World J Surg* 2009;**33**:1514–9.
[60] Hutson JM, Clarke MC. Current management of the undescended testicle. *Semin Pediatr Surg* 2007;**16**:64–70.
[61] Snodgrass W, Chen K, Harrison C. Initial scrotal incision for unilateral nonpalpable testis. *J Urol* 2004;**172**(4Pt2):1742–5 [discussion 5].
[62] Storm D, Redden T, Aguiar M, Wilkerson M, Jordan G, Sumfest J. Histologic evaluation of the testicular remnant associated with the vanishing testes syndrome: is surgical management necessary? *Urology* 2007;**70**:1204–6.
[63] Renzulli 2nd JF, Shetty R, Mangray S, Anderson KR, Weiss RM, Caldamone AA. Clinical and histological significance of the testicular remnant found on inguinal exploration after diagnostic laparoscopy in the absence of a patent processus vaginalis. *J Urol* 2005;**174**(4Pt2):1584–6 [discussion 6].
[64] Fowler R, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. *Aust N Z J Surg* 1959;**29**: 92–106.
[65] Yalcin B, Komesli GH, Ozgok Y, Ozan H. Vascular anatomy of normal and undescended testes: surgical assessment of anastomotic channels between testicular and deferential arteries. *Urology* 2005;**66**:854–7.
[66] Elder JS. Two-stage Fowler-Stephens orchiopexy in the management of intra-abdominal testes. *J Urol* 1992;**148**:1239–41.
[67] Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol* 1995;**154**:1148–52.
[68] Lindgren BW, Franco I, Blick S, Levitt SB, Brock WA, Palmer LS, et al. Laparoscopic Fowler-Stephens orchiopexy for the high abdominal testis. *J Urol* 1999;**162**(3Pt2):990–3 [discussion 4].
[69] Tang D, Gorgas K, Zachariou Z. Effects of laparoscopic division of spermatic vessels on histological changes of testes: long-term observation in the model of prepubertal rat. *Pediatr Surg Int* 2008;**24**: 213–7.
[70] Dessanti A, Falchetti D, Iannuccelli M, Milianti S, Altana C, Tanca AR, et al. Cryptorchidism with short spermatic vessels: staged orchiopexy preserving spermatic vessels. *J Urol* 2009;**182**:1163–7.
[71] Rajimwale A, Brant WO, Koyle MA. High scrotal (Bianchi) single-incision orchidopexy: a "tailored" approach to the palpable undescended testis. *Pediatr Surg Int* 2004;**20**:618–22.
[72] Al-Mandil M, Khoury AE, El-Hout Y, Kogon M, Dave S, Farhat WA. Potential complications with the prescrotal approach for the palpable undescended testis? A comparison of single prescrotal incision to the traditional inguinal approach. *J Urol* 2008;**180**:686–9.
[73] Russinko PJ, Siddiq FM, Tackett LD, Caldamone AA. Prescrotal orchiopexy: an alternative surgical approach for the palpable undescended testis. *J Urol* 2003;**170**(6Pt1):2436–8.
[74] Hadziselimovic F, Hadziselimovic NO, Demougin P, Oakeley EJ. Testicular gene expression in cryptorchid boys at risk of azoospermia. *Sex Dev* 2011;**5**:49–59.
[75] Taran I, Elder JS. Results of orchiopexy for the undescended testis. *World J Urol* 2006;**24**:231–9.
[76] Biers S, Malone PS. Critical appraisal of the evidence for improved fertility indices in undescended testes after gonadotrophin-releasing hormone therapy and orchidopexy. *J Ped Urol* 2010;**6**:239–46.
[77] Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010;**19**:215–24.
[78] Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzen EM. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol* 2007;**178**(4Pt2):1589–93 [discussion 93].

C. Grapin-Dagorno, Professeur des universités, praticien hospitalier (christine.grapin@rdb.aphp.fr).
Service de chirurgie infantile, Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

P.-O. Bosset, Interne des Hôpitaux.
J. Boubnova, Chef de clinique, assistant des Hôpitaux.
M.-E. Noche, Chef de clinique, assistant des Hôpitaux.
Service de chirurgie viscérale pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Grapin-Dagorno C, Bosset P-O, Boubnova J, Noche M-E. Cryptorchidie. Ectopie testiculaire. EMC - Urologie 2012;5(3):1-9 [Article 18-620-A-10].



18-622-A-10

Torsion du cordon spermatique et des annexes testiculaires : physiopathologie, diagnostic et principes du traitement

F. Audenet

La torsion du cordon spermatique est une urgence fonctionnelle qui met en jeu le pronostic vital du testicule. Elle peut survenir à tout âge, cependant, il existe deux pics de fréquence : la première année de vie et la période pubertaire. Il s'agit d'une urgence chirurgicale dont le délai de prise en charge détermine le pronostic fonctionnel du testicule. Aucun examen paraclinique n'a fait la preuve de son utilité pour le diagnostic de certitude de torsion du cordon spermatique, ce qui en fait une des rares affections urologiques où une simple suspicion clinique autorise une exploration chirurgicale en urgence. Ainsi, une « grosse bourse aiguë douloureuse » chez un enfant ou un adolescent est une torsion du cordon spermatique jusqu'à preuve chirurgicale du contraire. Les principaux diagnostics différentiels sont la torsion des annexes testiculaires et l'orchiépididymite. La conservation du testicule concerné dépend principalement de la durée d'évolution et du degré de torsion. Cependant, les altérations du testicule controlatéral sont souvent méconnues. Des recherches récentes tentent de développer des molécules pour préserver la fonction testiculaire.

Mots clés : Testicule ; Cordon spermatique ; Torsion ; Annexes testiculaires

Plan

Physiopathologie

Rappels anatomiques

Le testicule est normalement situé en position intrascrotale, entouré d'une séreuse, la vaginale. Testicule et vaginale migrent de la cavité abdominale vers la bourse au cours de la vie fœtale. La vaginale se fixe aux enveloppes scrotales par accolement et il existe théoriquement trois points de fixation testiculaire (Fig. 1) :

- le cordon spermatique, au pôle supérieur, qui contient :
  - l'artère testiculaire, branche de l'aorte en L2,
  - l'artère déférentielle, branche de l'artère ombilicale et parfois de l'artère iliaque interne,
  - l'artère crémastérique, branche de l'artère épigastrique inférieure,
  - deux plexus veineux antérieur et postérieur,
  - le canal déférent,
- le gubernaculum testis, au pôle inférieur, qui est un reliquat embryonnaire intervenant dans la migration du testicule dans la bourse ;
- le mesorchium au bord postérieur, ou hile testiculaire, qui correspond à la ligne de réflexion de la vaginale où s'étalent les éléments vasculaires.

Des reliquats embryonnaires intervenant dans la différenciation sexuelle peuvent persister après la naissance à la surface du testicule et forment les annexes testiculaires (Fig. 2). Quatre ont été identifiées :

- l'hydatide pédiculée de Morgagni : reliquat du canal mésonéphrotique ;
- l'hydatide sessile : reliquat du canal paramésonéphrotique ;
- l'organe de Giraldès ;
- le vas aberrans de Haller.

http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)58459-1

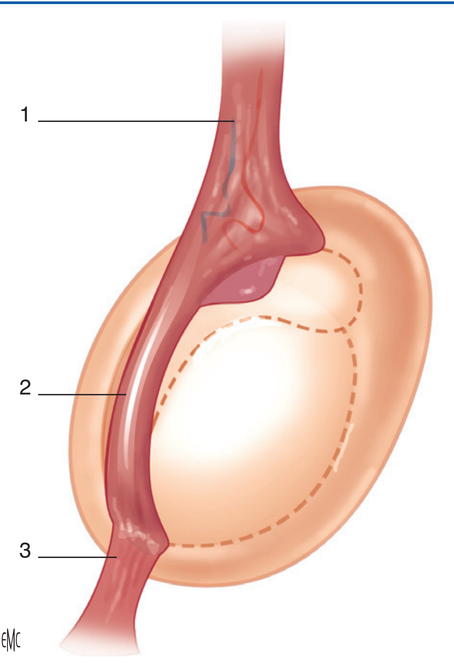


Figure 1. Moyens de fixation du testicule. 1. Cordon spermatique ; 2. mesorchium ; 3. gubernaculum testis.

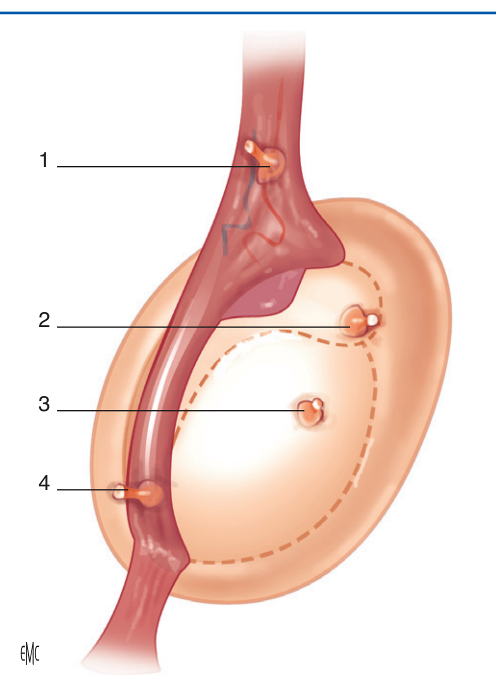


Figure 2. Localisation habituelle des annexes testiculaires les plus fréquentes. 1. Organe de Giraldès ; 2. hydatide pédiculée de Morgagni ; 3. hydatide sessile ; 4. vas aberrans de Haller.

L'hydatide pédiculée de Morgagni est présente dans 92 % des cas, située au pôle supérieur du testicule, dans le sillon entre épididyme et testicule. Elle est la plus susceptible aux torsions du fait de son caractère pédiculé et représente 95 % des torsions d'annexes testiculaires [1].

Différents types de torsion du cordon spermatique

Selon que la torsion se produit au-dessus ou au-dessous de la ligne de réflexion de la vaginale, la torsion est dite extra- ou intravaginale (Fig. 3).

- La torsion extravaginale survient dans la période prénatale ou périnatale et peut être bilatérale d'emblée [2]. Elle est rencontrée de façon exceptionnelle chez l'adulte. Elle serait due à la traction du crémaster sur une vaginale et un testicule encore mobiles dans le scrotum du fait d'un défaut d'accolement de la vaginale aux enveloppes.
- La torsion intravaginale survient quel que soit l'âge, avec un pic de fréquence à la puberté. Différents facteurs prédisposent à ce type de torsion :
  - l'anomalie la plus fréquente est une malformation de la vaginale dont la réflexion du feuillet pariétal peut varier [3]. Dans le testicule normal, la vaginale entoure le testicule et se réfléchit sur l'épididyme, formant l'espace d'accolement postérieur ou mesorchium : l'épididyme et le cordon sont en dehors de la vaginale. Dans la position dite « en battant de cloche », la vaginale s'étend à l'ensemble du testicule et de l'épididyme si bien qu'une partie du cordon se retrouve en situation intravaginale (Fig. 4). Cette anomalie est retrouvée chez 12 % des hommes. Souvent, il existe un défaut de fixation par le gubernaculum testis [4, 5]. Dans ces deux situations, le testicule n'est plus fixé que par son pôle supérieur et est libre en rotation ;
  - au cours de la puberté, l'augmentation rapide du volume du testicule peut conduire à une disproportion entre le volume du testicule et ses systèmes de fixation. Il s'agit de l'inversion testiculaire qui correspond à une horizontalisation du testicule : son pôle supérieur est déporté vers l'avant et ses points de fixation tendent à se confondre [6].

Conséquences de la torsion du cordon spermatique

Lors d'une torsion du cordon, l'interruption brutale du flux sanguin à destinée testiculaire entraîne une ischémie aiguë puis une nécrose testiculaire en quelques heures si aucun traitement n'est entrepris. Ce risque est variable, selon le nombre de tours de spire, le caractère serré ou non et la durée de la torsion [7], mais doit toujours être considéré comme une urgence chirurgicale absolue. Classiquement, on considère qu'il faut intervenir dans les 6 heures qui suivent le début des symptômes (Fig. 5).

Le pronostic trophique du testicule concerné par la torsion est conditionné par la sévérité et la durée de l'ischémie aiguë. En cas de conservation du testicule, une atrophie testiculaire peut survenir suite à une torsion ayant duré 4 heures lorsque la spire fait plus de 360°, alors que dans le cas de torsions incomplètes (180° à 360°) une absence d'atrophie est possible pour des torsions de plus de 12 heures [7]. Cependant, toutes les torsions de plus de 360° dont les symptômes ont évolué pendant plus de 24 heures conduisent à une atrophie testiculaire en cas de conservation. Au total, deux tiers des testicules conservés évoluent vers une atrophie de plus de 50 % [8].

Sur le plan fonctionnel, la fonction exocrine est très sensible à l'ischémie et la spermatogenèse est rapidement compromise du fait de lésions précoces, irréversibles des tubes séminifères. En revanche, la fonction endocrine peut être conservée après une ischémie prolongée [9]. Même si les niveaux de *luteinizing hormone* (LH) et *follicle stimulating hormone* (FSH) sont plus élevés chez les patients aux antécédents de torsion, la testostéronémie reste dans les limites de la normale [10].

Les conséquences sur le testicule controlatéral sont souvent sous-estimées. En effet, la fertilité d'un individu peut être compromise dès lors que survient une torsion unilatérale, même si celle-ci est traitée à temps. Des troubles de la fertilité sont retrouvés chez 36 % à 39 % des patients après torsion et le spermogramme n'est normal que dans 5 % à 50 % des cas lors du suivi au long cours [7]. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette atteinte controlatérale : origine congénitale par anomalies touchant simultanément les systèmes de fixation et le parenchyme testiculaire [11] ; origine immunologique par production d'anticorps antispermatozoïdes du fait de la rupture de la barrière hématotesticulaire lors de l'ischémie aiguë ; origine vasculaire par atteinte réflexe de la microcirculation controlatérale [10].

Figure 3. Différents types de torsion.
A. Extravaginale.
B. Intravaginale.

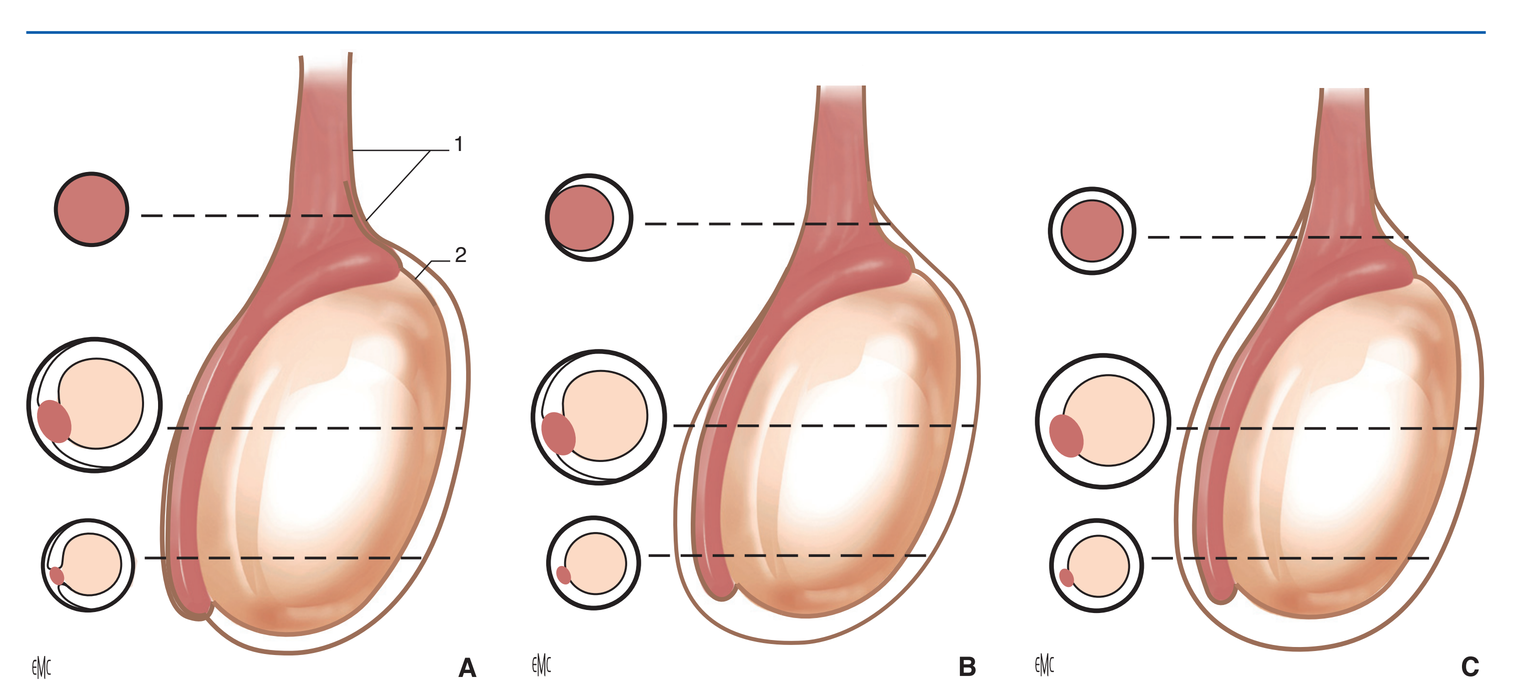


Figure 4.
A. Testicule normal avec la vaginale se réfléchissant sur une large portion de l'épididyme. 1. Tunica vaginalis parietal lamina ; 2. tunica vaginalis visceral lamina.
B. Forme intermédiaire : la vaginale se réfléchit sur une petite partie de l'épididyme.
C. Disposition « en battant de cloche » : la vaginale ne fixe ni le testicule, ni l'épididyme.
D'après [3].

Aucune de ces hypothèses n'explique à elle seule l'hypofertilité des patients atteints de torsion testiculaire unilatérale et il existe probablement une association de ces différentes causes [12].

■ Épidémiologie

La torsion du cordon spermatique est l'une des urgences chirurgicales les plus fréquentes chez l'adolescent. Son incidence est estimée à un cas pour 4 000 hommes âgés de moins de 25 ans [13] et est augmentée en cas d'antécédents de cryptorchidie. Elle survient préférentiellement au cours des mois froids, en décembre et en janvier [14] ; 65 % des cas surviennent à la puberté, de façon concomitante à l'augmentation rapide du volume testiculaire. À cet âge, la torsion se présente majoritairement sous sa forme intravaginale [6]. L'autre pic de fréquence se situe dans la première année de vie et représente 10 % des cas. Il s'agit principalement de torsions extravaginales, qui surviennent dans la période anténatale dans 70 % des cas. La découverte est le plus souvent tardive et ne permet pas de sauver le testicule de la nécrose. À cet âge, la torsion peut être bilatérale. Dix pour cent des torsions surviennent chez l'adulte de plus de 30 ans, dont certaines chez le sujet âgé [13]. Chez l'adulte, le risque d'orchidectomie est plus élevé du fait d'une consultation souvent plus tardive et d'un plus grand nombre de tours de spire retrouvé lors de l'intervention [15].

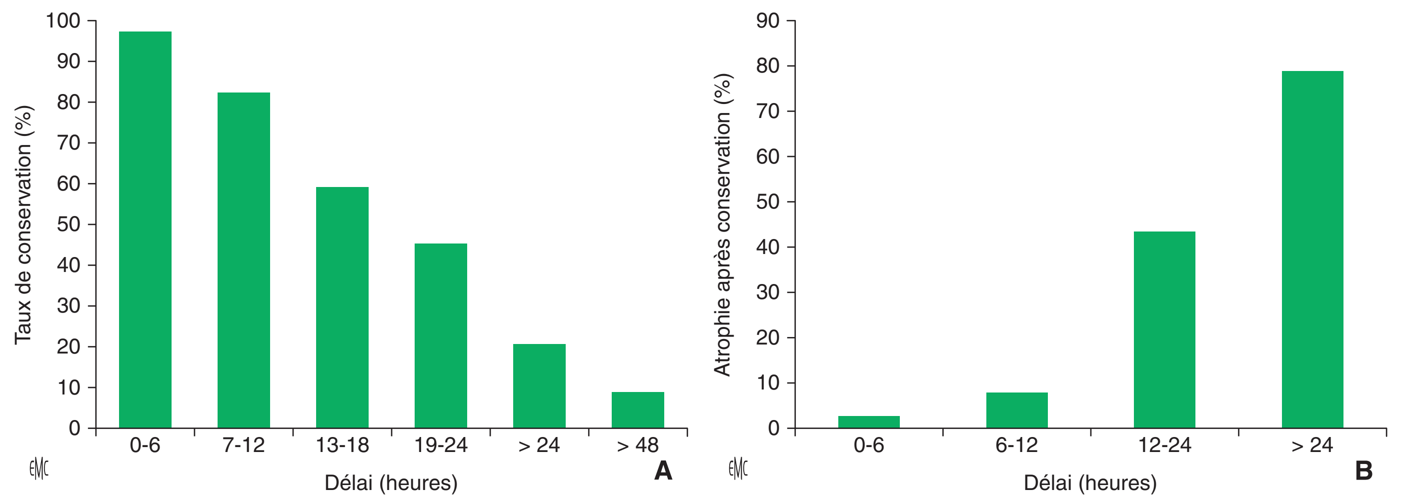


Figure 5. Conservation testiculaire (A) et atrophie secondaire (B) après torsion en fonction du délai de prise en charge (d'après [7]).

La torsion des annexes testiculaires est un événement plus fréquent que la torsion du cordon spermatique chez les enfants de moins de 13 ans [16]. Elle est à l'origine de 8 % des tableaux de « grosse bourse aiguë douloureuse » et ne présente pas de conséquence fonctionnelle [17].

■ Diagnostic clinique

Torsion du cordon spermatique : forme typique

Dans sa forme typique, la torsion du cordon spermatique se présente sous la forme d'une « grosse bourse aiguë douloureuse » chez un adolescent ou un adulte jeune. Elle est le plus souvent spontanée [18]. Rarement, la douleur peut survenir à l'occasion d'un traumatisme ou d'une activité sportive. Parfois, la symptomatologie survient au cours du sommeil, réveillant le patient, classiquement au petit matin. La douleur est brutale, unilatérale, intense, rapidement progressive ou d'emblée maximale, empêchant la marche normale, avec des irradiations variables (région inguinale, fosse lombaire). L'existence d'épisodes similaires spontanément résolutifs est évocatrice. Des antécédents familiaux de torsion sont retrouvés dans 10 % des cas [19]. Le patient est initialement apyrétique, la fièvre n'apparaissant qu'après plusieurs heures en cas de nécrose testiculaire. Des signes digestifs avec nausées et vomissements sont présents dans 40 % des cas, et des signes fonctionnels urinaires (dysurie, pollakiurie) sont retrouvés dans 5 % des cas [13].

Le chirurgien est souvent amené à réaliser l'examen clinique après que le patient a été vu par plusieurs médecins. Il est important de se montrer rassurant afin de pouvoir réaliser l'examen dans de bonnes conditions. La palpation testiculaire doit faire partie intégrante de l'examen abdominal chez le garçon pour ne pas méconnaître les tableaux à présentation digestive. À l'inspection, la bourse est le plus souvent augmentée de volume, parfois inflammatoire, avec un testicule ascensionné, rétracté à l'anneau, horizontalisé [20]. La palpation testiculaire est bilatérale et comparative et commence par le côté indolore. Elle peut être gênée par l'intensité de la douleur. La surélévation du testicule ne diminue pas la douleur (signe de Prehn négatif). L'épididyme est souple alors que la palpation du cordon retrouve parfois des tours de spire [21]. L'abolition du réflexe crémastérien est un signe très précoce avec une sensibilité proche de 100 % et une spécificité de 66 % [22]. Il existe cependant quelques rares cas rapportés d'authentique torsion du cordon spermatique avec un réflexe crémastérien préservé [23]. Les autres signes cliniques sont le plus souvent négatifs : pas de signe en faveur d'une infection (pas de fièvre, bandelette urinaire [BU] négative, toucher rectal [TR] indolore), abdomen souple, orifices herniaires libres (Tableau 1). Cependant, tous ces signes cliniques n'ont qu'une valeur d'orientation et ne doivent en aucun cas faire réfuter le diagnostic de torsion dès lors qu'il est évoqué.

Tableau 1.
Signes physiques retrouvés lors de la prise en charge de patients présentant une torsion du cordon spermatique (d'après [18]).

Signes physiques	Pourcentage
Tuméfaction de l'hémibourse	85,1 %
Testicule ascensionné	66,6 %
Signe de Prehn négatif	48,1 %
Vacuité de l'hémibourse	3,7 %
Tuméfaction inguinale	3,7 %
Atrophie testiculaire controlatérale	3,7 %

Torsion du cordon spermatique : formes particulières

Formes vues tardivement

La nécrose testiculaire s'est installée, associée à une diminution des douleurs. Il existe des signes congestifs avec œdème des bourses et du fourreau, hydrocèle réactionnelle. Fièvre ou fébricule peuvent être présentes. À ce stade, le diagnostic différentiel avec une orchiépididymite est plus difficile. Les formes négligées aboutissent à une nécrose aseptique avec atrophie progressive du testicule ou parfois une fonte purulente avec risque de fistulisation cutanée.

Formes néonatales

Elles surviennent habituellement dans les 30 premiers jours de vie sous la forme de torsion extravaginale. Le début est brutal avec cris et agitation. La bourse est augmentée de volume avec des signes inflammatoires et une modification de la consistance de la glande qui devient dure à la palpation.

Torsion de testicule ectopique

Cette situation rare touche préférentiellement l'adulte. Le diagnostic est évoqué devant l'association de douleurs abdominales et d'un hémiscrotum vide [24]. La symptomatologie peut être abdominale ou inguinale selon la situation anatomique du testicule. L'exploration cœlioscopique est particulièrement indiquée.

Torsion des annexes testiculaires

Bien qu'il s'agisse d'une situation bénigne sans conséquence, le tissu nécrotique étant résorbé sans aucune séquelle, la présentation clinique des torsions des annexes testiculaires pose souvent un problème diagnostique. La disproportion entre l'intensité des douleurs et la taille des appendices testiculaires fait souvent craindre le diagnostic de torsion du cordon spermatique. Toutefois, la douleur est moins vive, localisée le plus souvent au pôle supérieur du testicule où l'on peut palper une petite masse douloureuse (hydatide pédiculée de Morgagni). La mise en évidence par transillumination d'un noyau opaque et bleuté à travers la peau scrotale ou *blue dot sign* est pathognomonique [25]. L'exploration scrotale permet le diagnostic de certitude et l'exérèse de l'appendice testiculaire impliqué [1].

■ Examens complémentaires

Aucun examen paraclinique n'a d'intérêt diagnostique devant un tableau évoquant une torsion aiguë du cordon spermatique car aucun examen complémentaire ne peut éliminer formellement le diagnostic de torsion. Ainsi, aucun examen ne doit retarder l'exploration chirurgicale en cas de suspicion de torsion du cordon spermatique. En cas de doute, toute bourse douloureuse doit être explorée.

L'échographie scrotale avec examen Doppler du cordon ne remplace jamais l'exploration chirurgicale car lors de la phase aiguë de la torsion, la vascularisation artérielle peut être normale, l'ischémie initiale étant veineuse. Dans une étude multicentrique portant sur 208 garçons présentant une torsion du cordon spermatique, 24 % avaient une vascularisation testiculaire au Doppler normale, voire augmentée [26]. L'échographie est néanmoins utile lorsque le patient est vu tardivement ou dans l'exploration des douleurs testiculaires douteuses. Elle peut montrer des signes de torsion (épaississement et raccourcissement du cordon, vaisseaux spiralés, dévascularisation testiculaire et hypervascularisation réactionnelle des tissus péritesticulaires) [27] ou retrouver un gros épididyme avec testicule vascularisé en cas d'épididymite.

De meilleurs résultats ont été rapportés avec l'échographie haute résolution (HRUS) qui permet une visualisation directe des tours de spire du cordon avec une sensibilité de 97,3 % et une spécificité de 99 % [28].

La scintigraphie et plus récemment l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dynamique avec soustraction présentent une sensibilité et une spécificité comparables à celles de l'échographie [29, 30]. Ces explorations peuvent être utilisées lorsque le diagnostic est peu probable, sans toutefois retarder une éventuelle intervention chirurgicale.

■ Diagnostics différentiels

Une douleur scrotale aiguë chez un adolescent est une torsion du cordon spermatique plus d'une fois sur deux [31]. En dehors de la torsion des annexes testiculaires, les autres diagnostics rencontrés devant une douleur testiculaire aiguë sont les suivants :

- orchiépididymite : le diagnostic doit être posé avec prudence car c'est une cause fréquente de retard au diagnostic de torsion. Chez le jeune enfant, le diagnostic est exceptionnel en dehors d'uropathies malformatives (abouchement ectopique de l'uretère dans la vésicule séminale). Typiquement, le tableau associe une urétrite avec écoulement urétral, signes fonctionnels urinaires, douleur scrotale d'installation progressive, avec épididyme douloureux et augmenté de volume à la palpation. Il peut exister de la fièvre et un TR douloureux. La BU n'est pas toujours positive. En pratique, si le contexte d'urétrite n'est pas typique, il faut explorer ;
- traumatisme scrotal : il peut être un facteur déclencheur de torsion ;
- hernie inguinale étranglée : en particulier chez le nourrisson, avec signes digestifs associés ;



Figure 6. Testicule ischémique lors de l'exploration scrotale.

- cancer du testicule à forme subaiguë chez l'adulte jeune : notamment lors de saignement intratumoral. Dans ce cas, l'exploration se fait par voie inguinale ;
- colique néphrétique : par irradiation inguinoscrotale de la douleur ;
- purpura rhumatoïde ;
- varicocèle.

■ Prise en charge thérapeutique

Le traitement de la torsion du cordon spermatique est une urgence chirurgicale. Le patient doit donc être adressé dans un centre où un chirurgien peut le prendre en charge rapidement. Le seul doute diagnostique impose la réalisation d'une scrototomie exploratrice.

Les manœuvres de détorsion externe ont peu de place en pratique courante car elles sont souvent difficiles à réaliser en raison de l'intensité des douleurs. L'objectif est de diminuer la durée d'ischémie aiguë sans retarder l'intervention. La manœuvre consiste à éloigner le pôle supérieur du testicule de la ligne médiane « comme on tourne les pages d'un livre » [32] : dans le sens horaire à gauche et antihoraire à droite, sauf si la douleur augmente ou s'il y a résistance [33]. Même en cas de sédation totale de la douleur, l'intervention chirurgicale reste indispensable. Une étude rapporte l'existence de torsion résiduelle lors de l'exploration chirurgicale chez 17 patients sur 53, dont 11 n'avaient plus aucune douleur après la détorsion manuelle [34].

Avant l'anesthésie, le patient doit être prévenu du risque d'orchidectomie et d'hypofertilité ultérieure et l'autorisation parentale d'opérer doit être obtenue s'il s'agit d'un mineur. L'incision est faite par voie scrotale, sauf en cas de doute sur une tumeur où la voie inguinale est préférée. Après ouverture de la vaginale, on réalise un prélèvement bactériologique en cas d'hydrocèle réactionnelle. Le testicule est extériorisé et on peut alors confirmer le diagnostic, déterminer le type de torsion et préciser l'état du testicule (Fig. 6). Après détorsion, on observe sa recoloration dans du sérum tiède avec, éventuellement, une infiltration du cordon par de la Xylocaïne® non adrénalinée. Si le testicule est viable, il est conservé et fixé au raphé médian (orchidopexie). L'orchidopexie controlatérale peut être faite dans le même temps ou dans un second temps. Si le testicule est non viable, on réalise une orchidectomie. Dans un second temps, on peut pratiquer une orchidopexie controlatérale et l'implantation d'une prothèse si le patient le souhaite. Il est préférable de ne pas implanter la prothèse dans le même temps en raison du risque infectieux.

Le pronostic est corrélé à la précocité de l'intervention. Le taux global de conservation testiculaire après torsion est de 40 % à 70 %, mais on a 100 % de conservation avant 3 heures, 90 % avant

6 heures, et moins de 50 % après 10 heures [15]. L'intervention chirurgicale précoce avec détorsion permet de préserver la fertilité et justifie l'exploration chirurgicale en urgence devant tout tableau évocateur de torsion évoluant depuis moins de 24 heures [35]. En revanche, lorsque l'ischémie est plus sévère, il existe une controverse sur l'attitude à tenir : détorsion et conservation du testicule ou orchidectomie afin de préserver la fonction et la fertilité du testicule controlatéral. Une étude récente a montré que la qualité du sperme était équivalente après orchidectomie ou orchidopexie ; cependant, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes sont meilleures après orchidectomie [10].

Le refroidissement externe avant l'exploration et différents traitements médicaux semblent réduire les lésions d'ischémie-reperfusion, permettant une meilleure préservation de la vitalité du testicule tordu ainsi que du testicule controlatéral [36–40].

Les récidives après orchidopexie sont rares (4,5 %) mais peuvent survenir plusieurs années après l'intervention [41].

Conclusion

La torsion du cordon spermatique constitue une urgence fonctionnelle imposant une exploration chirurgicale au moindre doute clinique. La conservation du testicule concerné dépend principalement de la durée d'évolution et du degré de torsion. Cependant, les altérations du testicule controlatéral sont souvent méconnues. Des recherches récentes tentent de développer des molécules pour préserver la fonction testiculaire [42].

Points essentiels

- La torsion du cordon spermatique peut être difficile à diagnostiquer si les symptômes sont intermittents ou atypiques, mais elle doit être évoquée devant toute douleur scrotale.
- Toute douleur testiculaire d'apparition brutale chez un homme de moins de 25 ans est une torsion du cordon spermatique jusqu'à preuve du contraire.
- L'échodoppler peut être contributif si le flux sanguin intratesticulaire est absent, mais sa réalisation ne doit pas retarder l'exploration chirurgicale.
- Toute suspicion de torsion du cordon spermatique est une indication à l'exploration scrotale en urgence.
- Une torsion du cordon spermatique prise en charge tardivement peut avoir des répercussions sur la fertilité ultérieure.

Références

[1] Rakha E, Puls F, Saidul I, Furness P. Torsion of the testicular appendix: importance of associated acute inflammation. *J Clin Pathol* 2006;**59**:831–4.
[2] Sorensen MD, Galansky SH, Striegl AM, Mevorach R, Koyle MA. Perinatal extravaginal torsion of the testis in the first month of life is a salvageable event. *Urology* 2003;**62**:132–4.
[3] Caesar RE, Kaplan GW. Incidence of the bell-clapper deformity in an autopsy series. *Urology* 1994;**44**:114–6.
[4] Kubota M, Okuyama N, Yamazaki S, Hirayama Y, Kobayashi K, Satoh K. Is mobile testis a true pathological condition due to a gubernaculum abnormality? *Pediatr Surg Int* 2007;**23**:633–6.
[5] Clarnette TD, Hutson JM, Beasley SW. Factors affecting the development of the processus vaginalis in the rat. *J Urol* 1996;**156**:1463–6.
[6] Cuckow PM, Frank JD. Torsion of the testis. *BJU Int* 2000;**86**:349–53.
[7] Visser AJ, Heyns CF. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *BJU Int* 2003;**92**:200–3.
[8] Tryfonas G, Violaki A, Tsikopoulos G, Avtzoglou P, Zioutis J, Limas C, et al. Late postoperative results in males treated for testicular torsion during childhood. *J Pediatr Surg* 1994;**29**:553–6.
[9] Romeo C, Impellizzeri P, Arrigo T, Antonuccio P, Valenzise M, Mirabelli S, et al. Late hormonal function after testicular torsion. *J Pediatr Surg* 2010;**45**:411–3.
[10] Arap MA, Vicentini FC, Cocuzza M, Hallak J, Athayde K, Lucon AM, et al. Late hormonal levels, semen parameters, and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion. *J Androl* 2007;**28**:528–32.
[11] Sozubir S, Barber T, Wang Y, Ahn C, Zhang S, Verma S, et al. Loss of Insl3: a potential predisposing factor for testicular torsion. *J Urol* 2010;**183**:2373–9.
[12] Nguyen L, Lievano G, Ghosh L, Radhakrishnan J, Fornell L, John E. Effect of unilateral testicular torsion on blood flow and histology of contralateral testes. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:680–3.
[13] Anderson JB, Williamson RC. Testicular torsion in Bristol: a 25-year review. *Br J Surg* 1988;**75**:988–92.
[14] Molokwu CN, Somani BK, Goodman CM. Outcomes of scrotal exploration for acute scrotal pain suspicious of testicular torsion: a consecutive case series of 173 patients. *BJU Int* 2011;**107**:990–3.
[15] Cummings JM, Boullier JA, Sekhon D, Bose K. Adult testicular torsion. *J Urol* 2002;**167**:2109–10.
[16] McAndrew HF, Pemberton R, Kikiros CS, Gollow I. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. *Pediatr Surg Int* 2002;**18**:435–7.
[17] Van Kote G. Les anomalies d'origine mullérienne chez l'homme et anomalies de la prostate. *Prog Urol* 2001;**11**:712–28.
[18] Bah OR, Rouprêt M, Guirassy S, Diallo AB, Diallo MB, Richard F. Aspects cliniques et thérapeutiques de la torsion du cordon spermatique : étude de 27 cas. *Prog Urol* 2010;**20**:527–31.
[19] Cubillos J, Palmer JS, Friedman SC, Freyle J, Lowe FC, Palmer LS. Familial testicular torsion. *J Urol* 2011;**185**:2469–72.
[20] Sauvat F, Hennequin S, Ait Ali Slimane M, Gauthier F. Un âge pour la torsion testiculaire ? *Arch Pediatr* 2002;**9**:1226–9.
[21] Kessler CS, Bauml J. Non-traumatic urologic emergencies in men: a clinical review. *West J Emerg Med* 2009;**10**:281–7.
[22] Rabinowitz R. The importance of the cremasteric reflex in acute scrotal swelling in children. *J Urol* 1984;**132**:89–90.
[23] Nelson CP, Williams JF, Bloom DA. The cremasteric reflex: a useful but imperfect sign in testicular torsion. *J Pediatr Surg* 2003;**38**:1248–9.
[24] Turek PJ, Ewalt DH, Snyder HM 3rd, Stampfers D, Blyth B, Huff DS, et al. The absent cryptorchid testis: surgical findings and their implications for diagnosis and etiology. *J Urol* 1994;**151**:718-20; discussion 720-1.
[25] Mushtaq I, Fung M, Glasson MJ. Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. *ANZ J Surg* 2003;**73**:55–8.
[26] Kalfa N, Veyrac C, Baud C, Couture A, Averous M, Galifer RB. Ultrasonography of the spermatic cord in children with testicular torsion: impact on the surgical strategy. *J Urol* 2004; **172**:1692-5; discussion 1695.
[27] Waldert M, Klatte T, Schmidbauer J, Remzi M, Lackner J, Marberger M. Color Doppler sonography reliably identifies testicular torsion in boys. *Urology* 2010;**75**:1170–4.
[28] Kalfa N, Veyrac C, Lopez M, Lopez C, Maurel A, Kaselas C, et al. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *J Urol* 2007;**177**:297-301; discussion 301.
[29] Nussbaum Blask AR, Bulas D, Shalaby-Rana E, Rushton G, Shao C, Majd M. Color Doppler sonography and scintigraphy of the testis: a prospective, comparative analysis in children with acute scrotal pain. *Pediatr Emerg Care* 2002;**18**:67–71.
[30] Terai A, Yoshimura K, Ichioka K, Ueda N, Utsunomiya N, Kohei N, et al. Dynamic contrast-enhanced subtraction magnetic resonance imaging in diagnostics of testicular torsion. *Urology* 2006;**67**:1278–82.
[31] Melekos MD, Asbach HW, Markou SA. Etiology of acute scrotum in 100 boys with regard to age distribution. *J Urol* 1988;**139**:1023–5.
[32] Guerra LA, Wiesenthal J, Pike J, Leonard MP. Management of neonatal testicular torsion: Which way to turn? *Can Urol Assoc J* 2008;**2**:376–9.
[33] Cornel EB, Karthaus HF. Manual derotation of the twisted spermatic cord. *BJU Int* 1999;**83**:672–4.
[34] Sessions AE, Rabinowitz R, Hulbert WC, Goldstein MM, Mevorach RA. Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation. *J Urol* 2003;**169**:663–5.
[35] Anderson MJ, Dunn JK, Lipshultz LI, Coburn M. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. *J Urol* 1992;**147**:1545–50.
[36] Haj M, Shasha SM, Loberant N, Farhadian H. Effect of external scrotal cooling on the viability of the testis with torsion in rats. *Eur Surg Res* 2007;**39**:160–9.

[37] Aksoy H, Yapanoglu T, Aksoy Y, Ozbey I, Turhan H, Gursan N. Dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats. *J Pediatr Surg* 2007;**42**:1740–4.
[38] Akcora B, Altug ME, Kontas T, Atik E. The protective effect of darbepoetin alfa on experimental testicular torsion and detorsion injury. *Int J Urol* 2007;**14**:846–50.
[39] Yazihan N, Ataoglu H, Koku N, Erdemli E, Sargin AK. Protective role of erythropoietin during testicular torsion of the rats. *World J Urol* 2007;**25**:531–6.
[40] Unal D, Karatas OF, Savas M, Yeni E, Keser BS, Verit A, et al. Protective effects of trimetazidine on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. *Urol Int* 2007;**78**:356–62.
[41] Mor Y, Pinthus JH, Nadu A, Raviv G, Golomb J, Winkler H, et al. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord–does it guarantee prevention of recurrent torsion events? *J Urol* 2006;**175**:171-3; discussion 173-4.
[42] Minutoli L, Antonuccio P, Polito F, Bitto A, Squadrito F, Irrera N, et al. Peroxisome proliferator activated receptor beta/delta activation prevents extracellular regulated kinase 1/2 phosphorylation and protects the testis from ischemia and reperfusion injury. *J Urol* 2009;**181**:1913–21.

Pour en savoir plus

Acute scrotum in children. European Association of Urology Guidelines; Edition 2011.
Pediatric Urology. *Eds Campbell-Walsh Urology*, 9th Edition, Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007
Site de l'Association française d'urologie: www.urofrance.org.

F. Audenet, Interne des Hôpitaux de Paris (francois.audenet@gmail.com).
Service d'urologie, Hôpital européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.
Groupe hospitalo-universitaire Ouest, Université Paris Descartes, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75270 Paris cedex 06, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Audenet F. Torsion du cordon spermatique et des annexes testiculaires : physiopathologie, diagnostic et principes du traitement. EMC Urologie 2012;5(2):1-7 [Article 18-622-A-10].



Traumatismes scrotaux : stratégie de prise en charge

T. Culty, V. Ravery

Les traumatismes des bourses sont peu fréquents. Ils sont causés le plus souvent par des traumatismes fermés avec choc direct propulsant le testicule contre l'arche pubienne. L'exploration chirurgicale précoce a considérablement amélioré le pronostic de ces traumatismes et réduit le taux d'orchidectomie. L'arrivée de l'échographie a elle aussi permis une meilleure prise en charge des traumatismes du scrotum. Cependant, il persiste une controverse quant à la fiabilité de l'échographie à prédire la présence ou l'absence de fracture testiculaire. L'échographie ne doit pas remettre en cause le dogme de l'exploration chirurgicale systématique des hématocèles et des grosses bourses. Les complications à long terme (atrophie testiculaire, infertilité) pourraient être plus fréquentes que ce qui était jusqu'alors admis et doivent être dépistées.

Mots clés : Testicule ; Scrotum ; Blessures ; Traumatismes ; Échographie ; Stérilité

Plan

Physiopathologie

Épidémiologie

Les traumatismes des bourses sont relativement rares. Les séries sur ce sujet sont peu nombreuses et ne rapportent pas plus de 86 cas pour les séries les plus importantes, [1-5] colligés sur des périodes allant de 15 à 28 ans. Le nombre de nouveaux cas par an recensés dans les principales séries va de 1 à 5,6. [5] En termes de fréquence, les traumatismes des bourses arriveraient en troisième position au sein de la pathologie traumatique en urologie, après les traumatismes du rein et de la vessie, à un niveau proche des traumatismes de l'urètre. [1, 4] Cependant, l'incidence des traumatismes des bourses est probablement sous-estimée. On ne connaît pas, en effet, le nombre des patients ayant des lésions mineures qui sont traités médicalement par les services d'urgence et les médecins généralistes, ou qui ne consultent pas, et qui ne figurent donc pas dans les séries de patients pris en charge dans les services d'urologie.

L'âge de prédilection de ce genre de traumatisme se situe entre 20 et 30 ans. [2-5]

Pathogénie

Plusieurs considérations anatomiques peuvent expliquer la relative rareté des lésions traumatiques du testicule. La mobilité des testicules dans le scrotum, leur disposition en dessous de la symphyse pubienne et le réflexe crémastérien de retrait, représentent des mécanismes de protection. À cela s'ajoute la robustesse de l'albuginée qui enveloppe le testicule. On estime ainsi qu'une pression de 50 kg est nécessaire pour parvenir à rompre l'albuginée. [6] Les lésions traumatiques des testicules sont donc principalement dues à des chocs directs et violents sur les bourses, dirigés de bas en haut et projetant le testicule contre l'arche pubienne (Fig. 1).

Étiologie

Les traumatismes fermés sont largement majoritaires. Les principales causes sont : [1-5]

- les rixes (coup de pied scrotal) ;
- les accidents de la voie publique (cycliste, vélomoteurs et motocyclettes dans plus de 80 % des cas) ;
- les accidents du travail (chutes, écrasement, accidents de machine) ;
- les accidents de sport (sport de balle, sport de combat).

Les autres étiologies sont représentées par les chutes à califourchon, les chutes d'un lieu élevé, les accidents par

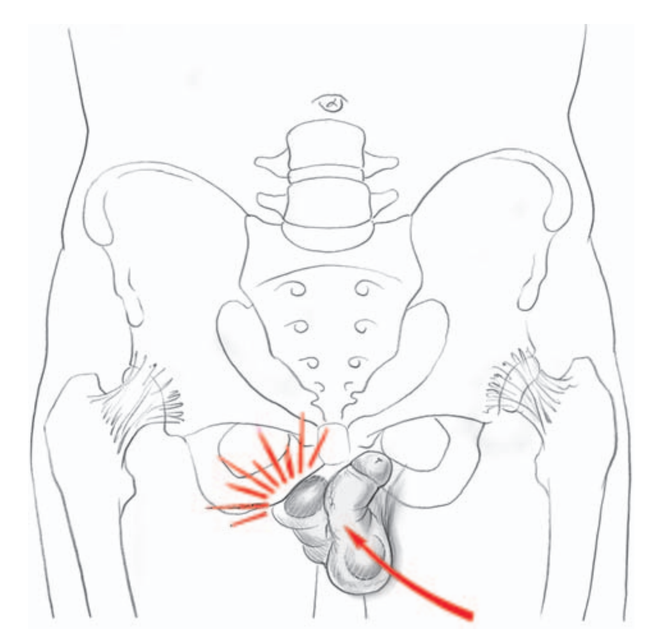


Figure 1. Mécanisme du traumatisme testiculaire contre l'arche pubienne.

écrasement. Il faut évoquer, de plus, le cas particulier des patients paraplégiques qui constituent une population à risque de lésions traumatiques scrotales, testiculaires et épididymaires. [7] Le traumatisme survient essentiellement lors de manœuvres de transfert. Enfin, des cas de rupture de l'albuginée à l'occasion de traumatismes mineurs ont été décrits sur des testicules tumoraux. [8-10]

Les traumatismes ouverts sont plus rares. En France, ils représentent environ 15 % des traumatismes des bourses. [5] Leur fréquence peut être plus importante dans les pays où les armes à feu sont en circulation libre. [3, 4, 11] Les principales causes sont :

- les plaies par balle ;
- les plaies par arme blanche ;
- les automutilations ;
- les accidents de machines rotatives ;
- les explosions ;
- les morsures humaines et de chien. [3, 4, 11-14]

Les traumatismes de bourses sont exceptionnellement bilatéraux : [3, 15-18] 8 % dans la série d'Altarac [3] et 6 % dans celle de Cass et al. [17] Dans ce cas, il s'agit le plus souvent de traumatismes ouverts, ou de mécanismes par chute d'un lieu élevé ou par écrasement.

Anatomie pathologique

Les traumatismes du scrotum peuvent entraîner des lésions du scrotum, du testicule et des annexes testiculaires. Des lésions associées doivent être recherchées car elles sont présentes dans 20 à 30 % des cas. [1, 3, 5] Il s'agit principalement de traumatismes de la verge ou de l'urètre, de lésions cutanées sur le périnée ou les cuisses, de fractures ou/et de lésions viscérales abdominales.

Lésions du scrotum

Ecchymose, hématome scrotal

Il est quasi constant. Il peut être isolé. Rarement, il peut être absent, alors que des lésions testiculaires sont présentes. [19] Il diffuse dans les parois scrotales et peut déborder sur la verge ou le périnée.

Hématocèle

Épanchement de sang dans la cavité vaginale, elle n'est pas synonyme de rupture testiculaire et peut parfois être isolée.

Lésions testiculaires (Fig. 2)

Contusion testiculaire

L'albuginée est intacte. Il n'existe pas d'hématome dans le testicule.

Hématome intratesticulaire

L'albuginée est intacte. Il existe un hématome dans le testicule.

Fracture testiculaire : rupture de l'albuginée

Le parenchyme testiculaire fait issue à l'extérieur du testicule et se nécrose. La fracture peut être simple, linéaire, plus ou moins étendue, longitudinale ou équatoriale. Parfois, la déchirure de l'albuginée est complexe, comminutive, rendant sa réparation difficile. Le taux de rupture de l'albuginée varie de 20 à 53 % dans les principales séries de traumatisme scrotal. [1-5, 9, 20-24] Si l'on regroupe tous les patients de ces séries, le taux de fracture testiculaire est de 37 % (Tableau 1).

Luxation testiculaire

De rares cas de luxations testiculaires ont été décrits. [3, 5, 25, 26] Habituellement, le testicule est projeté en région inguinale ou abdominale à travers l'orifice superficiel du canal inguinal. En fait, le testicule peut être luxé dans un périmètre dont le centre est constitué par l'anneau inguinal et le rayon par la longueur du cordon. Ainsi, le testicule peut se retrouver en région crurale, périnéale ou de la hanche.

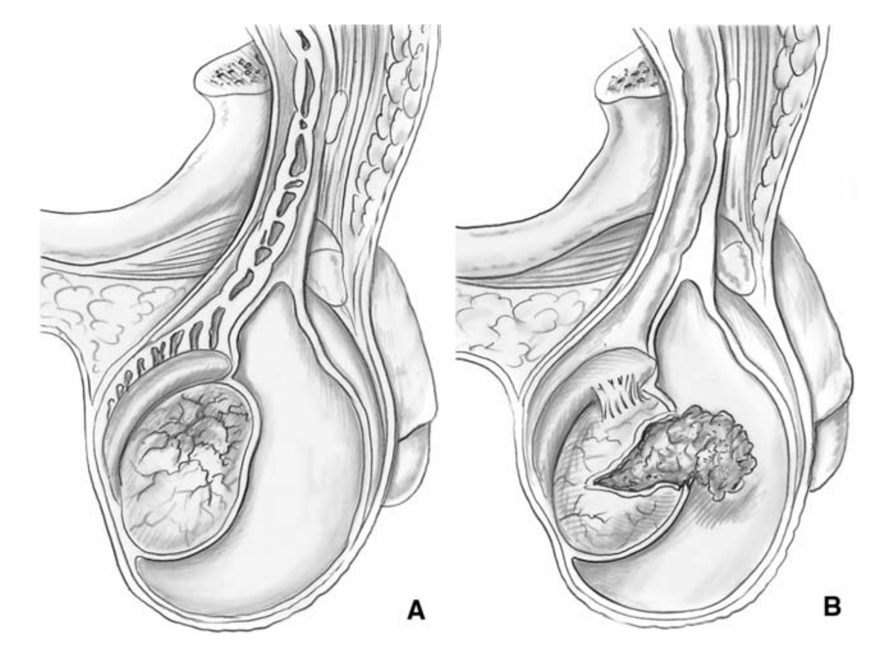


Figure 2. Lésions anatomopathologiques du testicule.
A. Hématome intratesticulaire.
B. Fracture du testicule.

Tableau 1.
Effectifs et pourcentage de ruptures de l'albuginée, d'orchidectomies et de traitement chirurgical des principales séries de traumatisme scrotal.

Auteurs	Nombre de patients	Rupture de l'albuginée	Orchidectomie	Traitement chirurgical
Anderson et al. [20]	19	7 (37 %)	0	10 (53 %)
Kratzik et al [21]	44	9 (20 %)	2 (4,5 %)	21 (48 %)
Cass et Luxenberg [1]	91	47 (52 %)	17 (19 %)	78 (86 %)
Lewis et Michell [9]	27	5 (18 %)	0	4 (15 %)
Barthélémy et al. [2]	33	14 (42 %)	3 (9 %)	27 (82 %)
Corales et al. [22]	16	7(44 %)	2 (12,5 %)	16 (100 %)
Altarac [3]	53	28 (53 %)	8 (15 %)	53 (100 %)
El Moussaoui et al. [4]	25	10 (40 %)	4 (16 %)	25 (100 %)
Micalelef et al. [23]	15	3 (20 %)	0	5 (33 %)
Kleinclauss et al. [5]	55	13 (24 %)	2 (4 %)	29 (53 %)
Patil et Onuora [24]	21	6 (29 %)	5 (24 %)	9 (43 %)
Total[a]	399	149 (37 %)	43 (11 %)	277 (69 %)

[a] En regroupant tous les patients de ces séries, on obtient les effectifs et pourcentages figurant dans la ligne « Total ».

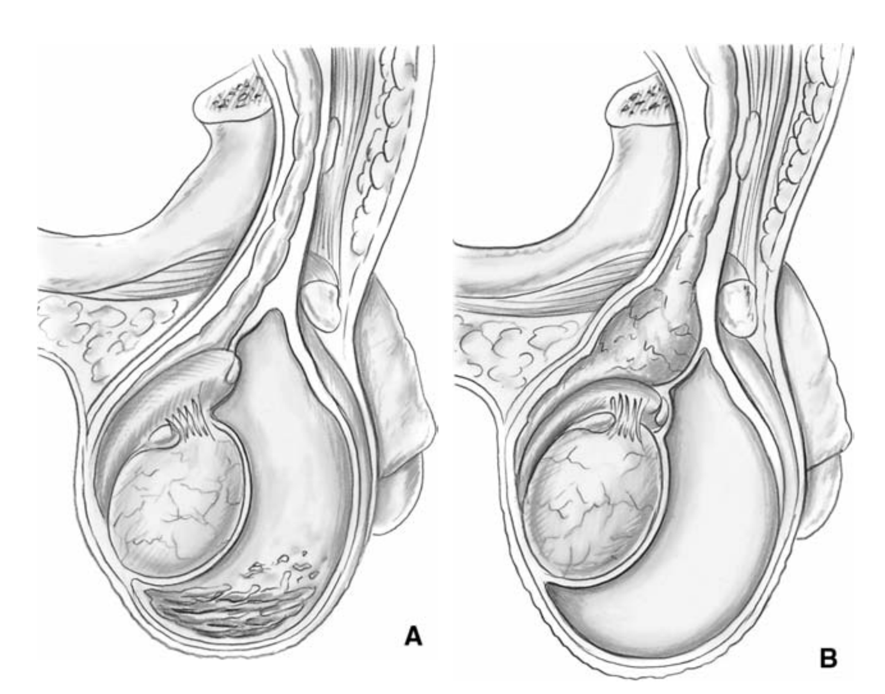


Figure 3. Lésions anatomopathologiques des annexes testiculaires.
A. Rupture de l'épididyme.
B. Hématome du cordon.

Torsion post-traumatique

Chez un sujet présentant des anomalies de fixité du testicule, d'authentiques torsions du cordon spermatique peuvent être déclenchées par un traumatisme. [27]

Lésions des annexes (Fig. 3, 4)

Ces lésions sont habituellement associées à des lésions testiculaires mais peuvent parfois être isolées : [28]
- hématome épididymaire ;
- désinsertion épididymaire ;
- hématome du cordon.

Classification

L'Organ Injury Scaling Commitee (OIS) de l'American Association for the Surgery of Trauma (AAST) a proposé une classification des traumatismes testiculaires en cinq grades (Tableau 2). [13] L'orchidectomie est préconisée pour le grade V. Une conservation testiculaire doit être tentée pour les grades II et III. La surveillance ou l'exploration chirurgicale est discutée dans les grades I.

■ Examen clinique

L'interrogatoire suffit en général pour poser le diagnostic de traumatisme de bourse. Cependant, le diagnostic peut être moins évident lorsqu'il s'intègre dans le cadre d'un polytraumatisme ou qu'il est associé à des troubles de la conscience. Il faut savoir l'évoquer devant une ecchymose ou un œdème des bourses.

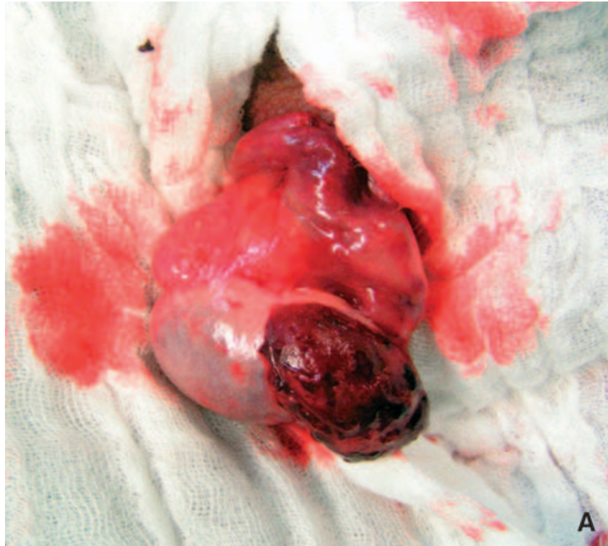
Le délai entre le traumatisme et le moment où les patients consultent est souvent important. Le délai moyen peut atteindre 4 jours dans certaines séries. Les causes en sont diverses : la pudeur des patients ; le caractère délictueux de certains traumatismes ; la sédation secondaire des douleurs survenant après une phase initiale hyperalgique. [5, 8] La présentation clinique varie en fonction du délai de prise en charge.

Traumatisme récent

Le symptôme le plus constant est la douleur [5] qui siège dans la bourse, irradie dans l'aine et la fosse iliaque, est d'intensité vive, parfois syncopale, et est associée à des nausées et vomissements. Cette douleur ne diffère pas des douleurs rencontrées dans les autres causes de bourses douloureuses aiguës.

L'examen clinique est souvent difficile en raison de la douleur scrotale et de l'œdème rendant impossible un bilan clinique des lésions testiculaires.

Deux tableaux cliniques sont classiquement décrits : l'hématocèle et l'hématome scrotal. [2, 29] En présence d'une hématocèle, la bourse est augmentée de volume, de coloration normale, non transilluminable. Une collection est perçue dans la bourse, les testicules ne sont pas palpables. En cas d'hématome scrotal,



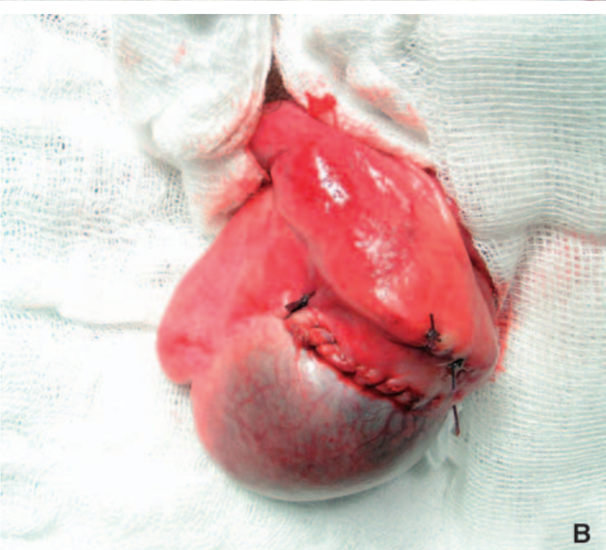


Figure 4.
A. Rupture de l'albuginée au pôle supérieur du testicule, au ras du sillon épididymotesticulaire, avec extravasation de pulpe testiculaire.
B. Réparation par suture de l'albuginée et de l'épididyme après résection de la pulpe nécrosée.

Tableau 2.
Classification des traumatismes testiculaires de l'American Association for the Surgery of Trauma (AAST).

Grade	Description
I	Contusion/hématome
II	Rupture de l'albuginée subclinique
III	Rupture de l'albuginée avec perte de moins de 50 % du parenchyme testiculaire
IV	Rupture importante de l'albuginée avec perte de 50 % ou plus du parenchyme testiculaire
V	Destruction ou avulsion testiculaire totale

la bourse est augmentée de volume, ecchymotique, rouge foncé. Le testicule est difficilement palpé à travers l'enveloppe scrotale œdématiée. Bien souvent, les deux tableaux cliniques sont associés. La palpation d'une hématocèle à travers l'hématome scrotal devient plus aléatoire. On estime ainsi la sensibilité et la spécificité de la palpation clinique d'une hématocèle respectivement à 11 % et 84 %. [5]

Plus rarement, la clinique peut être plus fruste. Il peut s'agir d'une douleur scrotale isolée sans hématome de bourse et avec une hématocèle infraclinique.

Traumatisme négligé

Chez les patients vus tardivement, la douleur, initialement intense, s'est atténuée. La bourse est en général très œdématiée, de couleur bleutée. L'hématome peut diffuser en dehors des bourses. Une fébricule peut être présente. Le diagnostic différentiel avec une orchiépididymite, une torsion vieillie ou une hydrocèle post-traumatique peut se poser. [19]

■ Examens paracliniques

Échographie

Facilement accessible en urgence, l'échographie scrotale est l'examen le plus souvent réalisé pour explorer les traumatismes des bourses. L'utilisation de sondes linéaires à très haute fréquence (supérieure à 10 MHz) a beaucoup amélioré la définition des images obtenues. [30] Cependant, l'utilisation de sonde de plus basse fréquence (5 et 7,5 MHz) peut être utile en cas de gros hématome de la paroi scrotale ou de volumineuse hématocèle. [31]

Diagnostic échographique

Les lésions suivantes peuvent être visualisées en échographie. [30-34]

Hématome scrotal

Il se présente sous la forme d'un épaississement focalisé du scrotum, parfois associé à une collection à l'intérieur de la paroi scrotale.

Hématocèle

À la phase aiguë, la collection intravaginale de sang frais coagulé prend un aspect échogène avec une composante anéchogène. Plus tardivement, avec la lyse du caillot, la collection devient de moins en moins échogène. Tardivement, l'hématocèle chronique devient anéchogène, séparée par des septa. À ce stade, le diagnostic différentiel avec une hydrocèle est parfois difficile.

Rupture de l'albuginée

En faveur d'une rupture de l'albuginée, on retient : les contours mal limités du testicule associés à un aspect hétérogène du testicule avec plages hypo- et hyperéchogènes ; l'extravasation du parenchyme scrotal à l'extérieur du testicule ; la visualisation d'une solution de continuité de l'albuginée (observée dans seulement 17 à 20 % des cas ; [9, 35]) la visualisation directe d'un trait de fracture hypoéchogène au sein de parenchyme testiculaire (rarement observé). La présence d'une hématocèle associée à l'un de ces signes renforce la présomption de rupture de l'albuginée.

Hématomes du cordon ou de l'épididyme

Les hématomes du cordon ou de l'épididyme (épididyme augmenté de volume hyperéchogène ou anéchogène avec hyperhémie au doppler) peuvent être visualisés facilement en échographie. [28]

Examen doppler

Il a peu d'intérêt dans les traumatismes des bourses. Il peut montrer des zones d'ischémie localisée lors d'hématocèle compressif, d'hématome intratesticulaire ou de rupture de l'albuginée. [30, 33] Il peut aider au diagnostic différentiel de torsion post-traumatique. Une hypervascularisation de l'épididyme en échodoppler est classiquement décrite dans les hématomes de l'épididyme, donnant un aspect décrit sous le nom d'« épididymite traumatique ». [28]

Fiabilité de l'échographie scrotale dans les traumatismes des bourses

Il subsiste une controverse quant à la fiabilité de l'échographie pour prédire la présence ou l'absence de rupture de

Tableau 3.
Fiabilité du diagnostic échographique de rupture de l'albuginée dans les principales séries rétrospectives dans lesquelles une comparaison entre les données de l'échographie et les constatations chirurgicales a été réalisée.

Auteurs	VP	VN	FP	FN	Nonbre de patients	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Anderson et al. [20]	5	5	0	0	10	100%	100%	100%	100%
Fournier et al. [36]	11	4	1	0	16	100%	80%	92%	100%
Kratzik et al. [21]	8	11	1	1	21	89%	92%	89%	92%
Cass et Luxenberg [1]	1	1	1	3	6	25%	50%	50%	25%
Corales et al. [22]	2	7	2	5	16	29%	78%	50%	58%
Patil et Onuora [24]	6	3	0	0	9	100%	100%	100%	100%
Altarac [3]	27	24	1	1	53	96%	96%	96%	96%
Micalellef et al. [23]	2	2	0	1	5	67%	100%	100%	67%
Kleinclauss et al. [5]	7	8	1	5	21	58%	89%	88%	61%
Total*	69	65	7	16	157	81%	90%	91%	80%

VP : vrai positif ; VN : vrai négatif ; FP : faux positif ; FN : faux négatif ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative. *En regroupant tous les patients de ces séries, on obtient les valeurs figurant dans la ligne « Total ».

l'albuginée. En effet, un certain nombre de difficultés rendent délicate l'étude de l'intégrité de l'albuginée : [23, 32]

- lors d'une fracture testiculaire à la phase aiguë, le parenchyme testiculaire extravasé hors du testicule se distingue mal de l'hématocèle ;
- l'albuginée, qui est légèrement plus échogène que le parenchyme testiculaire, peut être mal ou incomplètement visualisée au sein de l'hématocèle qui l'englobe ;
- les fractures linéaires de petite taille sont souvent mal vues en échographie ;
- la douleur et l'œdème de bourse sont sources de conditions d'examen difficiles.

La fiabilité de l'échographie peut être évaluée à partir des séries rétrospectives dans lesquelles une comparaison entre les données de l'échographie et les constatations chirurgicales a été réalisée. [1, 3, 5, 20-24, 36] La plupart de ces études sont anciennes, les effectifs de patients sont souvent réduits et les sondes d'échographie utilisées dans les séries les plus anciennes ne sont pas des sondes à très haute fréquence. Les patients n'ayant pas été opérés du fait de données cliniques et échographiques favorables ne peuvent pas être pris en compte pour l'évaluation de la fiabilité de l'échographie. Ainsi, il existe une grande variabilité, dans ces séries, des chiffres de sensibilité et la valeur prédictive négative pour le diagnostic échographique de rupture de l'albuginée, allant de 25 à 100 %. En regroupant les données de ces différentes séries, on peut estimer, pour le diagnostic échographique de rupture de l'albuginée, une sensibilité de 81 %, une spécificité de 90 %, une valeur prédictive positive de 91 % et une valeur prédictive négative de 80 % (Tableau 3). Donc, c'est presque deux ruptures sur dix qui ne sont pas dépistées par l'échographie.

La définition d'image des échographes de dernière génération a été considérablement améliorée et devrait permettre d'accroître la fiabilité de l'échographie scrotale. Cependant, il manque encore, pour trancher définitivement le débat sur la fiabilité de l'échographie, une étude prospective, récente, comprenant un nombre de patients important et opérés systématiquement en cas d'anomalie clinique ou échographique. Aussi, en l'état actuel des connaissances, et en tenant compte du facteur opérateur-dépendant de l'échographie et de la relative rareté des traumatismes scrotaux, on ne peut pas considérer l'échographie comme totalement fiable pour éliminer une rupture de l'albuginée.

Apport de l'échographie scrotale

L'intérêt de l'échographie dans les traumatismes du testicule a été clairement démontré. Elle permet de dépister des lésions (hématocèle, hématomes testiculaires, ruptures de l'albuginée) non dépistées cliniquement en l'absence d'hématocèle clinique ou de grosse bourse. Certains de ces patients bénéficient ainsi d'un traitement chirurgical qui n'aurait pas été pratiqué si l'échographie n'avait pas été réalisée. [2] Chez les patients présentant des caractéristiques cliniques favorables (absence d'hématocèle ou de grosse bourse), l'échographie permet de s'assurer de l'absence d'anomalies testiculaires avant d'envisager un traitement médical. [5] De manière moins consensuelle, certains auteurs pensent que l'échographie pourrait permettre de diminuer le nombre des patients opérés, en orientant vers la surveillance les patients présentant une hématocèle isolée de faible abondance, un hématome isolé du cordon ou de l'épididyme, un hématome scrotal isolé ou un hématome testiculaire de petite taille isolé. [9, 23, 24, 34] Cette attitude ne peut être recommandée de manière systématique car le risque est de négliger une rupture du testicule. L'échographie est aussi très utile pour le suivi des patients pris en charge pour traumatisme des bourses.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est loin d'être un examen facilement accessible en urgence dans la plupart des hôpitaux. Cependant, son utilisation dans quelques cas de traumatismes des bourses permet de penser qu'elle pourrait avoir un intérêt pour le diagnostic de rupture de l'albuginée. [33, 37] Sur certaines séquences, l'albuginée peut être visualisée avec un contraste et une définition bien meilleures qu'en échographie. Chez le rat, la spectro-IRM a été utilisée pour dépister les troubles de la maturation testiculaire après traumatisme. [38] L'IRM constitue peut-être un examen d'avenir pour le bilan lésionnel après traumatisme des bourses.

■ Traitement

Surveillance, traitement médical

En l'absence de grosse bourse et d'hématocèle clinique, si l'échographie atteste l'intégrité du testicule, une surveillance peut être instituée. Les douleurs sont soulagées par des antalgiques, des anti-inflammatoires, de la glace et un maintien des bourses (suspensoir).

Traitement chirurgical

L'exploration des bourses s'impose lorsqu'il existe une grosse bourse, une hématocèle ou des lésions testiculaires à l'échographie (hématome testiculaire, rupture de l'albuginée). L'exploration est réalisée par voie scrotale directe, sauf si une tumeur du testicule est suspectée, cas où la voie inguinale est préférée. L'intérêt du traitement chirurgical précoce (< 72 heures) a été clairement établi. Dans les séries anciennes, avant l'ère de l'échographie, où est comparée la surveillance à l'exploration précoce (< 72 heures), le taux d'orchidectomie passe de 45 % à 9 %. [39] Cela est particulièrement vrai pour les ruptures de l'albuginée pour lesquelles un traitement précoce permet de conserver le testicule dans 80 % des cas contre 32 % lorsque le traitement a été différé de plus de 3 jours. [10] Les durées

d'hospitalisation et de la douleur scrotale sont plus courtes pour les patients opérés précocement par rapport à ceux surveillés. [1, 39] Le pourcentage des patients opérés dans les principales séries de traumatisme des bourses varie de 33 à 100 %. [1-5, 9, 20-24] Il varie selon l'importance attribuée par chaque équipe à l'échographie scrotale dans la sélection des patients candidats à la surveillance. Si l'on regroupe tous les patients de ces différentes séries, le pourcentage de patients opérés est de 69 % (Tableau 1).

Hématome scrotal

Cette lésion ne nécessite pas de traitement chirurgical particulier.

Hématocèle

Les volumineuses hématocèles doivent être drainées chirurgicalement car elles peuvent être responsables d'ischémie testiculaire par compression, ou se compliquer d'abcès scrotal ou de fonte purulente du testicule. [1-3, 5] Les hématocèles de petite abondance doivent aussi être explorées pour ne pas négliger une rupture de l'albuginée non vue en échographie. Certains auteurs préconisent de les surveiller en cas de normalité de l'échographie. [9, 23, 24, 34]

Hématome testiculaire

Les volumineux hématomes doivent être drainés car ils peuvent être responsables d'ischémie testiculaire par compression, ou se compliquer d'abcès ou de fonte purulente du testicule. [3, 20, 39] Il n'y a pas de consensus concernant le traitement des petits hématomes pour lesquels certains préconisent une surveillance [34] et d'autres une attitude plus agressive. [3]

Rupture de l'albuginée

La pulpe testiculaire nécrosée qui s'extériorise hors du testicule doit être réséquée. En cas de trait de fracture simple, une suture simple de l'albuginée est réalisée. Lors de fracture complexe, la fermeture directe de l'albuginée peut ne pas être possible. Il est alors envisageable d'utiliser un *patch* de vaginale pour refermer l'albuginée. [40] Une orchidectomie partielle peut aussi être réalisée. Dans certains cas, le testicule a été totalement détruit par le traumatisme ou par l'ischémie (prise en charge tardive). Il n'y a alors pas d'autre solution que de réaliser une orchidectomie. Le taux d'orchidectomie a bien diminué avec le traitement chirurgical précoce. Dans les principales séries de traumatisme de bourse, il varie entre 0 et 24 %. [1-5, 9, 20-24] Si on groupe tous les patients de ces séries, le taux d'orchidectomie est de 11 % (Tableau 1).

Luxation testiculaire

Une orchidopexie doit être pratiquée après réintégration du testicule dans la bourse. Un abord inguinal peut être nécessaire. [3, 5, 25, 26]

Lésions du cordon ou de l'épididyme

Les hématomes de l'épididyme ou du cordon ne nécessitent pas de traitement chirurgical particulier. Seules les désinsertions ou ruptures de l'épididyme nécessitent une réparation par suture.

Traumatismes pénétrants

L'exploration chirurgicale en urgence est la règle. Dans les traumatismes ouverts, les lésions sévères du testicule de même que les traumatismes bilatéraux sont plus fréquents. Les taux de conservation du testicule sont assez faibles, allant de 35 à 50 %. [3, 11, 28]

Conduite à tenir

L'examen clinique permet d'orienter directement le patient vers la chirurgie avec ou sans échographie si une hématocèle ou une grosse bourse sont constatées. Dans le cas contraire, une échographie est pratiquée. La découverte d'une hématocèle, d'un hématome du testicule ou d'une fracture du testicule doit conduire à l'intervention. Sinon, un traitement médical est proposé (Fig. 5). Une attitude de surveillance peut être discutée au cas par cas, dans les équipes possédant un échographiste expérimenté, en cas d'hématocèle isolée de faible abondance ou d'hématome testiculaire de petite taille isolé.

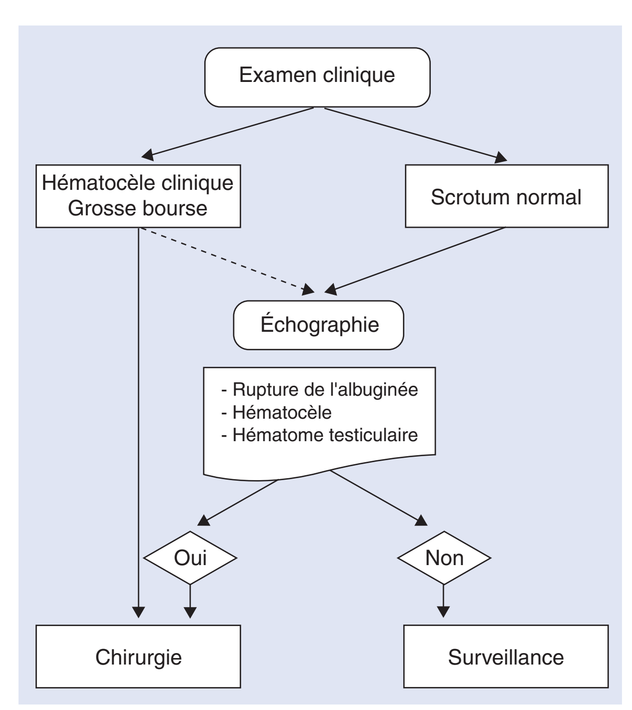


Figure 5. Arbre décisionnel. Prise en charge des traumatismes des bourses.

Évolution

Le devenir des patients ayant subi un traumatisme des bourses est assez mal colligé dans les principales séries de traumatisme scrotal. Assez peu de données sont disponibles sur ce sujet.

Atrophie testiculaire

Elle est assez fréquente et pourrait atteindre jusqu'à 50 % des patients. [41, 42] Les facteurs de risque prédisposant à l'atrophie ne sont pas connus. Elle serait plus fréquente pour les traumatismes sévères, mais peut aussi être observée après une hématocèle, un hématome testiculaire ou une simple contusion. [15, 38, 41, 42] Les mécanismes de survenue de l'atrophie sont mal connus : lésions post-traumatiques de la microvascularisation du testicule ; [15] ischémie par compression due à l'œdème et à l'hématome ; [42] mécanismes auto-immuns. [43]

Des cas d'atrophie du testicule controlatéral au traumatisme ont été décrits. [21, 41] De plus, des études expérimentales sur le rat ont mis en évidence la présence de lésions testiculaires bilatérales après traumatisme unilatéral. [38, 44-46] Des mécanismes immunologiques auto-immuns ou à médiation cellulaire ont été incriminés.

Troubles de la fertilité

Les perturbations du spermogramme après traumatisme des bourses semblent assez fréquentes. Kukadia et al. [41] retrouvent des signes d'hypofertilité sur le spermogramme chez six patients sur huit étudiés (75 %), dont un patient avec une altération sévère du spermogramme, qui n'a pu avoir d'enfant. Ces patients avaient tous bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur précoce. Il n'a pas été retrouvé de perturbations

hormonales. Des anticorps antispermatozoïdes n'ont été retrouvés que dans un cas. Parmi ces patients, on ignore le nombre de patients qui auront véritablement une infertilité.

Les troubles du spermogramme semblent plus importants chez les patients qui ont subi une orchidectomie comparés aux patients ayant pu bénéficier d'un traitement chirurgical conservateur. [47]

Après fracture testiculaire bilatérale, la fertilité n'est pas systématiquement compromise. Des cas de restauration d'un spermogramme normal ont été décrits. [18]

Complications infectieuses

Les volumineux hématomes testiculaires ou hématocèles peuvent se compliquer d'abcès scrotaux ou testiculaires. [1-3, 5, 20, 39] Des cas de cellulite périnéale et de gangrène de Fournier ont été décrits, en particulier lors d'hématome étendu ou de traumatisme de l'urètre associé. [48] Une antibiothérapie prophylactique périopératoire est recommandée par certaines équipes. [31, 34] Mais, en dehors des traumatismes ouverts, il n'y a pas de consensus établi sur l'usage systématique d'une antibioprophylaxie.

Autres

Des douleurs de testicule séquellaires surviennent dans environ 10 % des cas. [5, 41] Des cas de dysfonction érectile ont été décrits.

Conclusion

La prise en charge des traumatismes scrotaux repose sur l'exploration chirurgicale précoce en cas d'hématocèle ou de grosse bourse. L'échographie scrotale est d'une aide certaine, mais sa place dans l'arbre décisionnel reste controversée. L'échographie ne doit pas récuser le traitement chirurgical en cas de forte suspicion clinique de lésion testiculaire sévère.

Le suivi des patients traumatisés doit être amélioré afin de dépister et de prendre en charge les problèmes de fertilité.

"Points forts

- L'exploration chirurgicale précoce (< 3 jours) diminue le taux d'orchidectomie
- L'exploration chirurgicale reste la règle en présence d'une hématocèle ou d'une grosse bourse
- L'échographie scrotale est d'une aide certaine dans la prise en charge des traumatismes des bourses, mais sa fiabilité reste contestée
- Le suivi des patients traumatisés doit permettre de dépister et prendre en charge les problèmes d'infertilité

Références

[1] Cass AS, Luxenberg M. Testicular injuries. *Urology* 1991;**37**:528-30.

[2] Barthelemy Y, Delmas V, Villers A, Baron JC, Sibert A, Boccon-Gibod L. Scrotal trauma: report of 33 cases. *Prog Urol* 1992;**2**:628-34.

[3] Altarac S. Management of 53 cases of testicular trauma. *Eur Urol* 1994; **25**:119-23.

[4] el Moussaoui A, Jouale A, Benjelloun S. Injuries of the scrotum. Analysis of 25 cases. *J Urol (Paris)* 1996;**102**:88-91.

[5] Kleinclauss F, Martin M, Chabannes E, Bernardini S, Della Negra E, Bittard H. Testicular trauma: report of 56 cases. *Prog Urol* 2001;**11**: 486-91.

[6] Wasko R, Goldstein AG. Traumatic rupture of the testicle. *J Urol* 1966; **95**:721-3.

[7] Vaidyanathan S, Soni BM, Singh G, Subramaniam R, Bingley J, Sett P, et al. Blunt trauma to scrotum in men with spinal cord injury after they had completed rehabilitation in a spinal unit. *Spinal Cord* 2001;**39**: 442-8.

[8] MacDermott JP, Gray BK, Stewart PA. Traumatic rupture of the testis. *Br J Urol* 1988;**62**:179-81.

[9] Lewis CA, Michell MJ. The use of real-time ultrasound in the management of scrotal trauma. *Br J Radiol* 1991;**64**:792-5.

[10] Gross M. Rupture of the testicle: the importance of early surgical treatment. *J Urol* 1969;**101**:196-7.

[11] Cline KJ, Mata JA, Venable DD, Eastham JA. Penetrating trauma to the male external genitalia. *J Trauma* 1998;**44**:492-4.

[12] Gomez RG, Castanheira AC, McAninch JW. Gunshot wounds to the male external genitalia. *J Urol* 1993;**150**:1147-9.

[13] Mohr AM, Pham AM, Lavery RF, Sifri Z, Bargman V, Livingston DH. Management of trauma to the male external genitalia: the usefulness of American Association for the Surgery of Trauma organ injury scales. *J Urol* 2003;**170**:2311-5.

[14] Dubosq F, Traxer O, Boublil V, Gattegno B, Thibault P. Management of dog bite trauma of the external genital organs. *Prog Urol* 2004;**14**: 232-3.

[15] MacDermott JP, Gray BK. Bilateral testicular atrophy following blunt trauma. *Br J Urol* 1989;**63**:215-6.

[16] Warden S, Schellhammer PF. Bilateral testicular rupture: report of a case with an unusual presentation. *J Urol* 1978;**120**:257-8.

[17] Cass AS, Ferrara L, Wolpert J, Lee J. Bilateral testicular injury from external trauma. *J Urol* 1988;**140**:1435-6.

[18] Pohl DR, Johnson DE, Robison JR. Bilateral testicular rupture: report of a case. *J Urol* 1968;**99**:772-3.

[19] Haas CA, Brown SL, Spirnak JP. Penile fracture and testicular rupture. *World J Urol* 1999;**17**:101-6.

[20] Anderson KA, McAninch JW, Jeffrey RB, Laing FC. Ultrasonography for the diagnosis and staging of blunt scrotal trauma. *J Urol* 1983;**130**: 933-5.

[21] Kratzik C, Hainz A, Kuber W, Donner G, Lunglmayr G, Frick J, et al. Has ultrasound influenced the therapy concept of blunt scrotal trauma? *J Urol* 1989;**142**:1243-6.

[22] Corrales JG, Corbel L, Cipolla B, Staerman F, Darnault P, Guille F, et al. Accuracy of ultrasound diagnosis after blunt testicular trauma. *J Urol* 1993;**150**:1834-6.

[23] Micallef M, Ahmad I, Ramesh N, Hurley M, McInerney D. Ultrasound features of blunt testicular injury. *Injury* 2001;**32**:23-6.

[24] Patil MG, Onuora VC. The value of ultrasound in the evaluation of patients with blunt scrotal trauma. *Injury* 1994;**25**:177-8.

[25] Shefi S, Mor Y, Dotan ZA, Ramon J. Traumatic testicular dislocation: a case report and review of published reports. *Urology* 1999;**54**:744.

[26] Blake SM, Bowley DM. Traumatic dislocation of the testis: a rare sequel of perineal injury. *Emerg Med J* 2003;**20**:567.

[27] Sanders LM, Premkumar A, Amis Jr. ES, Cohen M, Newhouse JH. Trauma-induced testicular torsion: ultrasonographic features and pathologic correlation. *J Clin Ultrasound* 1989;**17**:538-41.

[28] Gordon LM, Stein SM, Ralls PW. Traumatic epididymitis: evaluation with color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**166**: 1323-5.

[29] Paparel P, Badet L, Voiglio E, Colombel M, Rouviere O, Caillot JL, et al. Does scrotal blunt trauma require surgical treatment? *Prog Urol* 2003;**13**:564-8.

[30] Dogra V, Bhatt S. Acute painful scrotum. *Radiol Clin North Am* 2004; **42**:349-63.

[31] Morey AF, Metro MJ, Carney KJ, Miller KS, McAninch JW. Consensus on genitourinary trauma: external genitalia. *BJU Int* 2004;**94**: 507-15.

[32] Herbener TE. Ultrasound in the assessment of the acute scrotum. *J Clin Ultrasound* 1996;**24**:405-21.

[33] Pavlica P, Barozzi L. Imaging of the acute scrotum. *Eur Radiol* 2001; **11**:220-8.

[34] Fournier Jr. GR, Laing FC, McAninch JW. Scrotal ultrasonography and the management of testicular trauma. *Urol Clin North Am* 1989;**16**: 377-85.

[35] Jeffrey RB, Laing FC, Hricak H, McAninch JW. Sonography of testicular trauma. *AJR Am J Roentgenol* 1983;**141**:993-5.

[36] Fournier Jr. GR, Laing FC, Jeffrey RB, McAninch JW. High resolution scrotal ultrasonography: a highly sensitive but nonspecific diagnostic technique. *J Urol* 1985;**134**:490-3.

[37] Muglia V, Tucci Jr. S, Elias Jr. J, Trad CS, Bilbey J, Cooperberg PL. Magnetic resonance imaging of scrotal diseases: when it makes the difference. *Urology* 2002;**59**:419-23.

[38] Srinivas M, Chandrasekharam VV, Degaonkar M, Gupta DK, Jha P, Jagannathan NR, et al. Effects of unilateral grade I testicular injury in rat. *Urology* 2002;**60**:548-51.
[39] Cass AS. Testicular trauma. *J Urol* 1983;**129**:299-300.
[40] Kapoor D, Leech J, Yap W. Use of tunica vaginalis patch graft for repair of traumatic testicular rupture. *Urology* 1992;**40**:374-5.
[41] Kukadia AN, Ercole CJ, Gleich P, Hensleigh H, Pryor JL. Testicular trauma: potential impact on reproductive function. *J Urol* 1996;**156**:1643-6.
[42] Cross JJ, Berman LH, Elliott PG, Irving S. Scrotal trauma: a cause of testicular atrophy. *Clin Radiol* 1999;**54**:317-20.
[43] Slavis SA, Scholz JN, Hewitt CW, Black KS, Campbell RS, Patel M, et al. The effects of testicular trauma on fertility in the Lewis rat and comparisons to isoimmunized recipients of syngeneic sperm. *J Urol* 1990;**143**:638-41.
[44] Srinivas M, Degaonkar M, Chandrasekharam VV, Gupta DK, Hemal AK, Shariff A, et al. Potential of MRI and 31P MRS in the evaluation of experimental testicular trauma. *Urology* 2002;**59**:969-72.
[45] Sharma RB, Srinivas M, Mitra DK, Das SN. T-lymphocyte subsets in the contralateral testis after unilateral blunt testicular trauma in prepubertal mice. *Pediatr Surg Int* 1999;**15**:238-9.
[46] Sakamoto Y, Matsumoto T, Kumazawa J. Cell-mediated autoimmune response to testis induced by bilateral testicular injury can be suppressed by cyclosporin A. *J Urol* 1998;**159**:1735-40.
[47] Lin WW, Kim ED, Quesada ET, Lipshultz LI, Coburn M. Unilateral testicular injury from external trauma: evaluation of semen quality and endocrine parameters. *J Urol* 1998;**159**:841-3.
[48] Hejase MJ, Simonin JE, Bihrle R, Coogan CL. Genital Fournier's gangrene: experience with 38 patients. *Urology* 1996;**47**:734-9.

T. Culty, Chef de clinique-assitant.
V. Ravery, Professeur des Universités, praticien hospitalier (vincent.ravery@bch.ap-hop-paris.fr).
Service d'urologie, Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Culty T., Ravery V. Traumatismes scrotaux : stratégie de prise en charge. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-625-A-10, 2006.



18-635-A-10

Orchiépididymites

N. Brichart, F. Bruyère

L'orchite et l'épididymite sont des inflammations respectivement du testicule et de l'épididyme, avec ou sans infection. Il s'agit d'affections touchant l'homme jeune. En dessous de 35 ans, les germes en cause sont essentiellement Chlamydiae trachomatis *et* Neisseria gonorrhoeae, *sexuellement transmissibles. Au-delà de 35 ans, l'infection est généralement due à des colibacilles. Le diagnostic est avant tout clinique et la biologie et l'échodoppler ne concernent que des situations atypiques. Le traitement est entrepris de manière probabiliste, après des prélèvements bactériologiques. Il comprend une dose de ceftriaxone relayée par des cyclines en cas de suspicion de maladie sexuellement transmissible. Après 35 ans, on entreprend un traitement par quinolones. Le traitement est secondairement adapté en fonction des données de l'antibiogramme.*

Mots clés : Orchiépididymite ; Orchite ; Épididymite ; Infection sexuellement transmissible ; Chlamydiae trachomatis

Plan

Introduction

L'orchite et l'épididymite sont des inflammations respectivement du testicule et de l'épididyme, qui sont la plupart du temps d'origine infectieuse. En fonction de la durée des symptômes, on parle d'épisode aigu, subaigu ou chronique. Dans l'épididymite aiguë, les symptômes durent moins de 6 semaines et sont caractérisés par une douleur et un œdème. L'épididymite chronique est caractérisée par une douleur, généralement sans œdème, qui persiste depuis plus de 3 mois. L'orchite apparaît lorsque l'inflammation de l'épididyme se transmet au testicule adjacent. Elle atteint en général l'homme jeune, entre 20 et 40 ans, et est fréquemment sexuellement transmissible.

Épidémiologie

Il y a environ 600 000 cas d'épididymite par an aux États-Unis, principalement chez les hommes de 18 à 35 ans [1] ; 42 % des hommes ayant une épididymite ont entre 20 et 40 ans [2]. En 2002, il y avait ainsi une orchite ou épididymite pour 144 visites d'hommes de 18 à 50 ans, aux États-Unis, chez le médecin traitant.

Étiologie

L'épididymite est la cause la plus fréquente d'inflammation scrotale. Le taux d'épididymites d'origine bactérienne varie de 15 % à 85 % selon les études [3–5]. Cependant, le type de bactéries dépend de l'âge du patient [6]. Chez les hommes de 14 à 35 ans, l'épididymite est principalement due à des germes sexuellement transmissibles, tels que *Chlamydiae trachomatis, Neisseria gonorrhoeae,* voire *Candida albicans* ou *Trichomonas* [7]. Les épididymites bactériennes non spécifiques sont dues à des bactéries aérobies variées et sont souvent associées à des anomalies anatomiques. Chez les enfants et les hommes de plus de 35 ans, les épididymites sont généralement dues à des bactéries commensales du tractus urinaire, telles qu'*Escherichia coli*. D'autres bactéries sont moins souvent retrouvées, comme *Proteus mirabilis, Ureaplasma urealyticum, Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Chez des patients à risque, il peut exister des épididymites secondaires à *Mycobacterium tuberculosis*. Chez les patients immunodéprimés ou atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), des germes fongiques ou des virus comme le cytomégalovirus ont été rapportés [8]. La

Volume 5 > n°2 > avril 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)58460-8

contamination bactérienne se fait dans la majeure partie des cas par voie urétrodéférentielle [9]. Une contamination par voie hématogène ou péridéférentielle est beaucoup plus rare. Chez les adolescents et les jeunes adultes, l'orchite ourlienne est la complication la plus fréquente après contamination par le virus des oreillons. Elle est due à un paramyxovirus. Elle est bilatérale chez 15 % à 30 % des patients. Une épididymite est présente dans 85 % des cas et souvent précède l'orchite [10]. Des causes non infectieuses d'épididymites sont moins souvent rencontrées, comme certaines vascularites ou certains médicaments comme l'amiodarone [11].

Les facteurs de risque comprennent l'activité sexuelle, la station assise prolongée ou l'utilisation des deux-roues [12]. Chez les enfants et les hommes de plus de 35 ans, la sténose du méat urétral, les valves de l'urètre postérieur, l'adénome de prostate, la chirurgie du bas appareil urinaire ou des anomalies anatomiques sont des facteurs de risque d'épididymite. Trente à 50 % des patients présentant une épididymite ont des facteurs de risque d'infection du tractus urinaire [1, 13, 14].

■ Diagnostic

Le diagnostic est avant tout clinique : une douleur aiguë et un œdème de l'épididyme sont présents dans la majorité des cas. Les douleurs peuvent irradier vers l'abdomen suivant le trajet du cordon spermatique. Le développement d'une hydrocèle réactionnelle est fréquent et une orchite est associée dans 60 % des cas. Des signes fonctionnels urinaires, irritatifs ou obstructifs sont présents en fonction de l'étiologie. Une épididymite bilatérale est rare et intervient dans moins de 10 % des cas [15]. La présence d'une fièvre élevée (39-40 °C) oriente vers une infection.

Les orchites virales sont principalement unilatérales. Lors d'une infection par les oreillons, l'orchite survient 4 à 7 jours après la parotidite. Les aires inguinales seront examinées à la recherche d'une hernie ou d'adénopathies, nous orientant vers une histoire infectieuse. Le scrotum est examiné. On retrouve un cordon spermatique induré et sensible. Dans l'épididymite, l'épididyme est tendu, œdématié et douloureux. Dans un stade plus avancé, une infection du testicule apparaît par contiguïté avec une hydrocèle réactionnelle et un érythème scrotal. L'épididyme et le testicule sont confondus en une masse volumineuse et douloureuse et l'individualisation des éléments n'est plus possible.

La torsion du cordon spermatique est le premier diagnostic différentiel à évoquer, mais l'incidence la plus élevée se situe entre 12 et 18 ans. Des douleurs intermittentes doivent faire suspecter une torsion du cordon spermatique avec torsions intermittentes et résolutions spontanées. Le testicule est ascensionné lors d'une torsion alors qu'il se trouve en position normale lors d'une épididymite. Il est nécessaire de rechercher les réflexes crémastériens par frottement de la partie médiale de la cuisse, ce qui provoque une élévation du testicule homolatéral. Ce réflexe est présent dans l'orchiépididymite et la torsion d'hydatide, mais absent dans la torsion du cordon spermatique (Tableau 1).

La torsion d'hydatide apparaît habituellement entre 7 et 14 ans et est rare après 20 ans. On peut souvent observer une tache bleutée scrotale en regard de la torsion, signe d'un infarctus et d'une nécrose.

Une augmentation du volume scrotal peut également être rencontrée en cas d'hernie inguinale indirecte, mais l'auscultation du scrotum permet d'entendre des bruits intestinaux permettant d'en faire le diagnostic.

■ Complications

Les complications comprennent la formation d'abcès, l'atrophie testiculaire, le développement d'une induration chronique de l'épididyme et l'évolution vers une infertilité par obstruction de l'épididyme ou du canal déférent.

■ Épididymite chronique

La chronicisation des épididymites aiguës, classiquement au-delà de 3 mois, peut aboutir à une fibrose inflammatoire de l'épididyme qui ne représente plus qu'une masse indurée dans le scrotum. Le diagnostic différentiel est le cancer du testicule et l'épididymite tuberculeuse.

■ Examens complémentaires

Un examen cytobactériologique est demandé sur le deuxième jet urinaire. Celui-ci est souvent positif.

Les hémocultures sont faites systématiquement en cas de frissons ou de fièvre de plus de 38,5 °C. Elles restent le plus souvent négatives.

Une élévation de la protéine C réactive (*C reactive protein* – CRP), une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) et une augmentation des polynucléaires neutrophiles orientent le diagnostic vers une épididymite plutôt qu'une torsion testiculaire. Dans une étude, la CRP avait une sensibilité et une spécificité pour l'épididymite de 96,2 % et 94,2 % respectivement [16]. La normalisation de la CRP et de l'hyperleucocytose sont des critères d'évolution favorable.

En cas de suspicion de germe sexuellement transmissible, une recherche par *polymerase chain reaction* (PCR) de *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* doit être effectuée sur le premier jet urinaire. La combinaison d'une PCR de *Chlamydia trachomatis* et d'un examen cytobactériologique (ECBU) n'est positive que dans un tiers des cas de diagnostic clinique d'épididymite [2].

En cas de suspicion d'infection à *Chlamydia trachomatis* et d'association de maladie sexuellement transmissible (MST), il est indispensable de faire une sérologie de la syphilis, de l'hépatite B et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (avec l'accord du patient). Le même bilan bactériologique et sérologique est indispensable chez la ou les partenaires du patient.

Tableau 1.
Signes cliniques et biologiques de l'orchiépididymite et de ses diagnostics différentiels.

	Orchiépididymite	Torsion du cordon spermatique	Torsion d'hydatide
Âge de prédilection	Âge adulte	12-18 ans	7-14 ans
Fièvre	+++	Non	Non
Douleurs	Progressives Continues	Aiguës Continues/intermittentes	Localisées Aiguës Continues/intermittentes
Réflexe crémastérien	Présent	Absent	Présent
Signes fonctionnels urinaires	++	Non	Non
CRP	Augmentée	Normale	Normale

CRP : *C reactive protein*.

Tableau 2.
Activité des principaux antibiotiques utilisables dans le traitement des orchiépididymites (exprimée en % de souches sensibles). D'après les données de l'Observatoire national de l'émergence des résistances bactériennes (ONERBA), rapport 2001 [23] et les spectres d'activité antibactérienne (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [AFSSAPS], 2002 [22]).

	E. coli	*Proteus mirabilis*	*Klebsiella*	Autres entérobactéries	*P. aeruginosa*	*Enterococcus* sp.
Amoxicilline	50	50	0	0	–	90
Amoxicilline + acide clavulanique	65	70-75	63-78	0-70	–	90
Ceftriaxone	99	98	87-93	60-90	–	–
Ceftazidime	99	97	87	60-90	76-87	–
Imipénème	100	97	100	94-100	80	–
Gentamicine	96	97	95	76-98	71	–
Amikacine	99	95	88	46-98	62	–
Ofloxacine	92	77	80	18-80	60	–
Ciprofloxacine	95	85	88	30-95	60	–
Fosfomycine	98	100	70-85	60-90	30-70	–
Cotrimoxazole	75	90	60-90	60-90	–	–

Tableau 3.
Traitement des orchiépididymites en fonction de l'âge.

Âge	Germe suspecté	Traitement de premier choix	Alternative
< 35 ans	*Chlamydia trachomatis* *Neisseria gonorrhoeae*	Ceftriaxone 250 mg i.m. puis doxycycline 100 mg × 2/j pendant 10 j	Quinolones Macrolides
> 35 ans	Entérobactéries	Ciprofloxacine 500 mg × 2/j ou Lévofloxacine 500 mg/j ou Ofloxacine 400 mg × 2/j pendant 10 jours	Pénicillines Céphalosporines

i.m. : intramusculaire.

Le diagnostic est clinique, cependant, en cas d'importante hydrocèle réactionnelle, une échographie Doppler permet d'identifier les signes d'épididymite avec hypervascularisation de l'épididyme. Elle est également utile pour détecter les formations abcédées de l'épididyme, qui sont décrites chez 10 % à 20 % des patients [17], et qui dépendent de l'âge et d'une obstruction sous-vésicale [18]. Chez les enfants, l'échographie Doppler a une sensibilité de 70 % et une spécificité de 88 % pour l'épididymite et une sensibilité de 82 % et une spécificité de 100 % pour la torsion du cordon spermatique [19].

■ Traitement

Un traitement probabiliste est mis en place dès le diagnostic sans attendre les résultats bactériologiques, en se fondant sur l'âge des patients et le probable germe en cause.

Quelques études ont démontré la bonne diffusion tissulaire des fluoroquinolones dans l'épididyme et le testicule, c'est pourquoi elles seront majoritairement utilisées chez l'adulte [20].

Il existe des recommandations éditées en 2010 par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et proposant des traitements probabilistes en fonction de l'âge [21].

Chez les patients de 14 à 35 ans chez qui on suspecte une infection à *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae,* un traitement par ceftriaxone 250 mg en intramusculaire puis par doxycycline 200 mg/j per os pendant 10 jours est effectué. Un traitement par macrolides ou par quinolones pendant 10 jours est entrepris en cas d'allergie aux cyclines ou aux pénicillines/céphalosporines. Étant donné les forts taux de résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux quinolones, on privilégie autant que possible l'utilisation des cyclines ou des céphalosporines.

Un traitement de la (des) partenaire(s) est systématique. Les rapports sexuels doivent être protégés jusqu'à la fin du traitement.

Chez les patients de plus de 35 ans chez qui on suspecte une infection à entérobactéries, une étude de la résistance des germes aux antibiotiques est nécessaire (Tableau 2) [22, 23]. En effet, concernant les aminopénicillines, plus de 50 % des souches de colibacille sont devenues résistantes à l'amoxicilline et moins de la moitié des souches résistantes voit sa sensibilité restaurée en présence d'acide clavulanique. Concernant les céphalosporines de troisième génération, il n'y a que de rares résistances. Concernant les fluoroquinolones, moins de 5 % des *E. coli* sont résistants. En revanche, la résistance au cotrimoxazole est de l'ordre de 20 % à 30 % [22, 24].

Concernant *Klebsiella* sp., il est toujours résistant à l'amoxicilline et environ 10 % des souches le sont aux céphalosporines de troisième génération.

L'European Association of Urology (EAU) propose un traitement de première intention par l'ofloxacine ou la lévofloxacine [25].

C'est sur ces données que l'on entreprend chez ces patients un traitement par fluoroquinolones pendant 10 jours :

- ciprofloxacine 500 mg × 2/j ;
- ou lévofloxacine 500 mg/j ;
- ou ofloxacine 400 mg × 2/j.

En cas d'allergie ou d'intolérance aux fluoroquinolones, un traitement par pénicillines ou céphalosporines est proposé (Tableau 3).

Le traitement est secondairement adapté en fonction des données de l'antibiogramme.

Un contrôle bactériologique des urines est indispensable 5 à 7 jours après la fin du traitement antibiotique afin de contrôler la stérilité des urines.

En cas d'abcès associé, un drainage chirurgical est nécessaire, voire une orchidectomie en cas de fonte purulente du testicule.

■ Conclusion

Chez les hommes de 14 à 35 ans, l'épididymite est principalement due à des germes sexuellement transmissibles, tels que *Chlamydiae trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* tandis que chez les enfants et les hommes de plus de 35 ans, les épididymites sont généralement dues à des bactéries commensales du tractus urinaire, telles qu'*Escherichia coli*. Le traitement de celles-ci est directement lié au germe suspecté.



■ Références

[1] Statistics NCfH. National Ambulatory Medical Care Survey. http://www.cdc.gov, 2002.

[2] Tracy CR, Costabile RA. The evaluation and treatment of acute epididymitis in a large university based population: are CDC guidelines being followed? *World J Urol* 2009;**27**:259–63.

[3] Hawkins DA, Taylor-Robinson D, Thomas BJ, Harris JR. Microbiological survey of acute epididymitis. *Genitourin Med* 1986;**62**:342–4.

[4] Pearson RC, Baumber CD, McGhie D, Thambar IV. The relevance of *Chlamydia trachomatis* in acute epididymitis in young men. *Br J Urol* 1988;**62**:72–5.

[5] Scheibel JH, Andersen JT, Brandenhoff P, Geerdsen JP, Bay-Nielsen A, Schultz BA, et al. *Chlamydia trachomatis* in acute epididymitis. *Scand J Urol Nephrol* 1983;**17**:47–50.

[6] Berger RE, Alexander ER, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979;**121**:750–4.

[7] Redfern TR, English PJ, Baumber CD, McGhie D. The aetiology and management of acute epididymitis. *Br J Surg* 1984;**71**:703–5.

[8] Park KW, Park BK, Kim CK, Lee HM, Oh YL. Chronic tuberculous epididymo-orchitis manifesting as a non-tender scrotal swelling: magnetic resonance imaging-histological correlation. *Urology* 2008;**71**:755 e5-7.

[9] Hackett RA, Huang TW, Berger RE. Experimental *Escherichia coli* epididymitis in rabbits. *Urology* 1988;**32**:236–40.

[10] Davis NF, McGuire BB, Mahon JA, Smyth AE, O'Malley KJ, Fitzpatrick JM. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. *BJU Int* 2010 Jan 11.[Epub ahead of print].

[11] Gabal-Shehab LL, Monga M. Recurrent bilateral amiodarone induced epididymitis. *J Urol* 1999;**161**:921.

[12] Mittemeyer BT, Lennox KW, Borski AA. Epididymitis: a review of 610 cases. *J Urol* 1966;**95**:390–2.

[13] Kadish HA, Bolte RG. A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendages. *Pediatrics* 1998;**102**:73–6.

[14] Herwig KR, Lapides J, Maclean TA. Response of acute epididymitis to oxyphenbutazone. *J Urol* 1971;**106**:890–1.

[15] Luzzi GA, O'Brien TS. Acute epididymitis. *BJU Int* 2001;**87**:747–55.

[16] Doehn C, Fornara P, Kausch I, Buttner H, Friedrich HJ, Jocham D. Value of acute-phase proteins in the differential diagnosis of acute scrotum. *Eur Urol* 2001;**39**:215–21.

[17] Melekos MD, Asbach HW. Epididymitis: aspects concerning etiology and treatment. *J Urol* 1987;**138**:83–6.

[18] Hoppner W, Strohmeyer T, Hartmann M, Lopez-Gamarra D, Dreikorn K. Surgical treatment of acute epididymitis and its underlying diseases. *Eur Urol* 1992;**22**:218–21.

[19] Stehr M, Boehm R. Critical validation of colour Doppler ultrasound in diagnostics of acute scrotum in children. *Eur J Pediatr Surg* 2003;**13**:386–92.

[20] Ludwig M, Jantos CA, Wolf S, Bergmann M, Failing K, Schiefer HG, et al. Tissue penetration of sparfloxacin in a rat model of experimental *Escherichia coli* epididymitis. *Infection* 1997;**25**:178–84.

[21] Prevention CfDCa. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Treatment guidelines 2006. www.cdc.gov/std/treatment/2010/ epididymitis, 2002.

[22] AFSSAPS. Spectres d'activité antibactérienne. http://afssaps.sante.fr, 2002.

[23] ONERBA. Rapport d'activité du conseil scientifique, année 2001. http://onerba.org, 2002.

[24] ONERBA: Facteurs influant sur la fréquence et sur le niveau de sensibilité aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* et *Proteus mirabilis* isolées au cours d'infections urinaires chez les patients ambulatoires. *Med Mal Infect* 2000;**30**:714-20.

[25] Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, et al. *Wagenlehner F. Guidelines on urological infection*. http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Urological_Infections.pdf.

N. Brichart.
F. Bruyère (f.bruyere@chu-tours.fr).
Service d'urologie, CHU Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, CHU Bretonneau, 37044 Tours, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Brichart N, Bruyère F. Orchiépididymites. EMC Urologie 2012;5(2):1-4 [Article 18-635-A-10].



Pathologie inflammatoire du scrotum

Y. Cerantola, L. Vaucher, M. Secco, X. Tillou, A. Doerfler

Le scrotum est défini comme l'enveloppe cutanée située entre la base de la verge et le périnée, contenant les testicules, les épididymes ainsi que la partie proximale des cordons spermatiques. La pathologie inflammatoire du scrotum concerne donc toute atteinte d'origine majoritairement inflammatoire de l'enveloppe scrotale et non de son contenu. Les atteintes testiculaires et épididymaires (18-635-A-10) sont traitées dans les articles annexes. De même, les maladies sexuellement transmissibles (18-690-A-10) et autres ulcérations génitales (18-690-A-13), les traumatismes (18-625-A-10), les états précancéreux et cancers du scrotum (98-834-A-10) ne sont pas évoqués ici car la pathologie inflammatoire n'est que secondaire dans ces situations. La gangrène de Fournier fait l'objet d'un article à part entière (18-642-A-10). La pathologie inflammatoire du scrotum, « fourre-tout » nosologique, comprend aussi bien les atteintes scrotales secondaires à une maladie systémique ou tumorale que les pathologies locales scrotales ou périnéales. Son diagnostic repose donc avant tout sur un examen physique complet à la recherche d'autres lésions à distance. Comme la pathologie inflammatoire scrotale intéresse l'épiderme, le derme et/ou l'hypoderme, une bonne connaissance dermatologique est nécessaire à sa reconnaissance. Son traitement est principalement médical, bien que certaines affections nécessitent une prise en charge chirurgicale.

Mots-clés : Parasitose ; Mycose ; Verneuil ; Hidradénite suppurative ; Psoriasis ; Paget ; Behçet

Plan

Mycoses scrotales

Les infections cutanées fongiques du scrotum sont traitées dans cet article car l'atteinte inflammatoire est prédominante. Seuls l'intertrigo candidosique (IC) et la dermite séborrhéique (DS), les deux mycoses atteignant le plus fréquemment le scrotum, sont évoquées ici, bien que les dermatophytes puissent générer une inflammation inguinoscrotale.

Intertrigo candidosique

Épidémiologie

L'IC survient dans les régions où deux surfaces cutanées sont intimement accolées, comme les plis inguinaux, les plis axillaires, les plis inframammaires, ou le scrotum. Ces lésions peuvent être accompagnées ou non d'une atteinte infectieuse [1]. L'IC en est la manifestation la plus fréquente. Il touche aussi bien l'homme que la femme, sans distinction d'âge ou de race.

Pathogénie

L'environnement chaud et humide des plis cutanés est idéal pour la croissance de *Candida*. Une altération de l'intégrité de la surface cutanée par microtraumatismes, occlusion ou macération peut entraîner une colonisation par *Candida* [2].

Les facteurs de risque pour ces infections sont l'augmentation de la friction cutanée (obésité, activités entraînant un frottement intense) et l'augmentation de l'humidité entre les plis cutanés (hyperhidrose, vêtements occlusifs, obésité). Tout facteur entraînant une baisse de l'immunité (diabète sucré, glucocorticoïdes, virus de l'immunodéficience humaine [VIH], immunosuppression thérapeutique, etc.) peut favoriser le développement des infections à *Candida*, de même que les traitements antibiotiques [3].

Étiologie

Candida albicans est le pathogène le plus communément identifié [1–3]. Cet organisme unicellulaire fait partie de la flore commensale du tractus digestif, du vagin et de la bouche. Il peut être responsable d'infections opportunistes dans certaines conditions. D'autres espèces de *Candida* peuvent être isolées dans certains cas.

Présentation clinique

L'IC se présente sous forme de placards érythémateux polycycliques bien délimités avec des érosions cutanées fréquentes ; une desquamation périphérique ainsi qu'une papulopustulose érythémateuse périlésionnelle sont fréquemment observées pouvant entraîner un prurit parfois douloureux [1, 2].

Volume 6 > n°4 > octobre 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)64025-X

Tableau 1.
Résumé des différentes atteintes inflammatoires scrotales et leur traitement.

	Traitements médicamenteux		Traitements chirurgicaux
	Topiques	Systémiques	
Intertrigo candidosique	Nystatine, miconazole, kétoconazole ou terbinafine crème, 2 fois/j jusqu'à résolution des symptômes	Fluconazole 150 mg 1 fois/semaine pendant 6 semaines	
Dermite séborrhéique	Kétoconazole ou ciclopiroxolamine crème, 2 fois/j jusqu'à résolution des symptômes		
Hidradénite suppurative	Triamcinolone 3–5 mg/ml dilué dans de la lidocaïne en injection intralésionnelle	Érythromycine 250 mg 4 fois/j Prednisone 70 mg/j puis dégressif sur 2 semaines	Phase aiguë : incision–drainage Phase chronique : exérèse en tissu sain jusqu'à la tunique vaginale, greffe de peau
Psoriasis inversé	Préparation de Castellani Dérivés de la vitamine D Dermocorticoïdes II–III Traitement au long cours : –calcipotriol –tacrolimus		
Filariose		Diéthylcarbamazine 6 mg/kg/j en dose unique ou fractionnée sur 2 semaines Alternatives : ivermectine ou albendazole	Exérèse large en tissu sain jusqu'à la tunique vaginale, greffe de peau mince
Gale	Benzoate de benzyle en application corporelle 2 fois/24 h	Ivermectine 200 ug/kg en dose unique	
Phtiriase	Malathion ou pyréthrines en aérosol ou lotion, 1 fois/j jusqu'à disparition des symptômes	Albendazole	
Maladie de Paget extramammaire			Exérèse large en tissu sain jusqu'à la tunique vaginale, greffe de peau Alternative : radiothérapie
Maladie de Behçet		Corticostéroïdes et AINS Azathioprine et ciclosporine Cyclophosphamide et interféron	

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.



Diagnostic différentiel

Diagnostic

Il est clinique, basé sur l'aspect et la localisation des lésions [1, 2]. Le diagnostic peut être confirmé par un examen mycologique direct. Dans certains cas, une culture de squames, voire une biopsie cutanée sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Traitement (Tableau 1)

Il s'agit dans un premier temps de traiter ou d'améliorer les facteurs prédisposants, comme le diabète et les traitements immunosuppresseurs [1, 2].

Traitement topique

Les agents le plus souvent utilisés sont la nystatine, les dérivés azolés ou la terbinafine. L'amphotéricine B et la ciclopiroxolamine sont également efficaces [1]. La durée du traitement dépend de la sévérité et de l'étendue des lésions [4].

Assèchement des plis cutanés

Le maintien des plis cutanés au sec est souvent difficile. L'utilisation d'agents « asséchants » peut être indiquée [1, 2] : poudres antifongiques (miconazole, nystatine), agents antiseptiques asséchants (éosine, permanganate de potassium ou nitrate d'argent) ou le talc peuvent être utilisés.

Antifongiques oraux

Les cas résistants au traitement topique correctement suivi ou les formes sévères chez le sujet fragile peuvent relever d'un traitement oral par fluconazole pendant 2 à 6 semaines [5].

Dermite séborrhéique (cf. *EMC Dermatologie* [98-826-A-10])

Épidémiologie

La DS est une dermatose fréquente touchant plus fréquemment les hommes. Son incidence est estimée entre 1 et 5 % de la population. Elle survient entre la troisième et la cinquième décennie. La DS touche jusqu'à 70 % des nouveau-nés lors des trois premiers mois de vie ; elle est habituellement spontanément résolutive à l'âge de 1 an [1, 6].

Pathogénie

La DS survient dans les zones où l'activité sébacée est maximale. Deux phénomènes jouent un rôle clé dans sa pathogenèse : la séborrhée et les levures du genre *Malassezia* [7]. Le processus inflammatoire à la base de la pathologie pourrait être médié par des métabolites fongiques [8].



Étiologie

Présentation clinique

Le visage et le scalp sont les plus touchés. L'atteinte en « aile de papillon » est classique. Par ordre de fréquence, le tronc et les plis peuvent être concernés. L'atteinte génitale est plus rare. La DS s'installe progressivement. Le prurit est le symptôme clé des lésions primaires. Ces dernières sont de type maculopapulaire érythématosquameux. Au niveau du scrotum, des croûtes jaunâtres sont volontiers présentes, posant parfois un problème de diagnostic différentiel avec le psoriasis [1, 9].

Diagnostic

Il repose entièrement sur la clinique [1, 9].

Traitement (Tableau 1)

Il faut impérativement avertir le patient de la nature récidivante et chronique de la maladie.

Le traitement repose sur l'application de topiques contenant du kétoconazole, de la ciclopiroxolamine ou du gluconate de lithium. L'application topique de courte durée de corticostéroïdes peut également s'avérer efficace [1].

■ Dermatoses inflammatoires scrotales

Seuls l'hidradénite suppurative (HS) et le psoriasis inversé (PI) sont traités dans cet article. Les autres dermatoses génitales sont traitées dans l'article 98-834-A-10, la calcinose idiopathique du scrotum dans l'article 98-730-A-10 et la sarcoïdose scrotale dans l'article 98-470-A-10.

Hidradénite suppurative

Décrite en 1854 par Verneuil qui donna son nom à la maladie [10] (bien que la première description soit attribuée à Velpeau en 1839 [11]), l'HS est une maladie cutanée chronique et récurrente se manifestant par des abcès, des fistules ainsi que des indurations nodulaires cicatricielles.

Épidémiologie

La prévalence de l'HS varie entre 0,03 et 4 % [12–14]. Elle semble toucher plus fréquemment les femmes, avec un sex-ratio de 1/3 [15], sans prédilection raciale, bien que des formes plus sévères soient observées chez les sujets noirs [1]. L'HS est rare dans la période prépubère ou postménopausique, et survient principalement dans les deuxième et troisième décennies [15, 16].

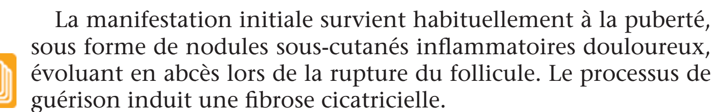


Pathogénie



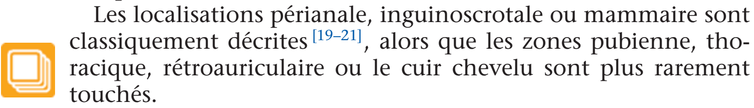
Étiologie

Présentation clinique



La manifestation initiale survient habituellement à la puberté, sous forme de nodules sous-cutanés inflammatoires douloureux, évoluant en abcès lors de la rupture du follicule. Le processus de guérison induit une fibrose cicatricielle.

De nouvelles lésions nodulaires apparaissent autour de la lésion primaire. L'évolution naturelle tend vers la formation de fistules ou de sinus de drainage. Par la suite, la présence de « doubles comédons » peut être observée et est quasi pathognomonique [1]. Les symptômes associés, tels que prurit, érythème et hyperhidrose, sont aspécifiques [15]. Finalement, la chronicité de la maladie provoque une impotence du membre lorsqu'elle intéresse les plis inguinaux ou axillaires par destruction progressive du tissu cutané normal [15, 16]. Un lymphœdème massif par destruction du système lymphatique peut en résulter [17], touchant parfois le scrotum. Le sepsis sévère ou le développement d'un adénocarcinome sont des complications rares [18].



Les localisations périanale, inguinoscrotale ou mammaire sont classiquement décrites [19–21], alors que les zones pubienne, thoracique, rétroauriculaire ou le cuir chevelu sont plus rarement touchés.

L'atteinte scrotale est toutefois grevée d'un taux de récidive plus élevé et d'une impotence plus importante [20, 22]. Certains cas de fistule urétrale ou de phimosis ont également été rapportés [21].



Diagnostic différentiel

Diagnostic

Le caractère récidivant des lésions, leurs apparitions prépubertaires et préménopausiques, leurs localisations typiques, leur manque de réponse aux antibiotiques et leur évolution clinique permettent de poser le diagnostic [23–25].

La biopsie apporte une aide limitée. Dans la phase précoce, l'obstruction du follicule pileux par de la kératine peut être observée. Dans la phase tardive de la maladie, on assiste à une destruction de l'appareil piloglandulaire ainsi qu'à un remaniement fibrotique important, pouvant conduire à la fistulisation cutanée.

Traitement (Tableau 1)

Médical [18, 26–28]

Dans la phase aiguë, en présence de nodules douloureux, l'injection intralésionnelle de corticoïdes peut s'avérer efficace.

L'efficacité de l'isotrétinoïne dans les lésions précoces est débattue.

Dans les stades tardifs, l'érythromycine ou les tétracyclines per os ont montré un bénéfice. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à résolution des lésions, parfois pendant plusieurs semaines.

L'association de prednisone per os à fortes doses peut être envisagée en cas d'inflammation sévère.

Chirurgical

En présence d'abcès, l'incision–drainage est recommandée. Toutefois, ce geste doit s'accompagner d'une chirurgie d'exérèse à distance car le taux de récidive en cas de drainage simple est très élevé [23].

Dans les cas chroniques récidivants et les stades avancés, une chirurgie d'exérèse extensive avec une marge de tissu sain de 2 cm, et s'étendant en profondeur jusqu'au fascia musculaire, doit être entreprise [15, 29]. Au niveau du scrotum, l'exérèse est limitée par la tunique vaginale et doit emporter tout le tissu sous-cutané. Selon l'étendue du defect, si la fermeture primaire est impossible, la plaie est laissée ouverte jusqu'à granulation des tissus associée éventuellement à une greffe de peau ou un lambeau [15, 29, 30]. Parfois, une dérivation des selles par colostomie est nécessaire, le temps de la guérison [31].

Psoriasis inversé

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire érythématosquameuse héréditaire d'évolution chronique. Il peut être pustuleux ou non pustuleux, généralisé ou localisé, à début précoce ou tardif.

Alors que le psoriasis vulgaire (PV) atteint volontiers des sites soumis à des traumatismes minimes répétés (coudes, avant-bras, région lombosacrée, genoux), le PI intéresse les plis. Son traitement représente un défi majeur en raison du risque d'atrophie cutanée dans ces localisations lors de l'application de corticostéroïdes.

Épidémiologie

Plus fréquent, le PV (également traité dans les articles 98-190-A-10 et 98-190-A-20) touche entre 1,5 et 2 % de la population, avec une prédilection pour la race caucasienne. L'incidence du PI est inconnue [32]. Une localisation génitale est retrouvée chez 44 % des patients atteints de psoriasis [33].

Pathogénie

Les mécanismes pathogéniques du PI sont les mêmes que pour le PV. Le génotype et le phénomène de Köbner (microtraumatismes physiques répétés) sont responsables des lésions. Une augmentation de la cinétique du kératinocyte représente l'anomalie principale. La présence de lymphocytes T au sein des lésions psoriasiques laisse supposer un phénomène immunologique [1].

Présentation clinique

Les lésions se présentent sous forme de plaques érythémateuses bien délimitées. La macération peut engendrer un aspect fissuraire. L'aspect typique des squames n'est pas retrouvé, en raison des frictions des plis (Fig. 1).



Figure 1. Psoriasis inversé touchant la région scrotale.

Diagnostic différentiel

La candidose et la dermatophytie représentent les diagnostics différentiels les plus courants. Une DS peut également mimer de telles lésions.

Diagnostic

Le diagnostic est essentiellement clinique. L'histopathologie cutanée montre une hyperplasie épidermique avec élongation des crêtes épidermiques, des troubles de la différenciation des kératinocytes et des phénomènes inflammatoires dermiques.

Traitement (Tableau 1)

Les frottements et l'occlusion cutanée inguinoscrotale limitent l'accumulation de squames et le traitement du PI ne nécessite donc pas de thérapie kératolytique préalable, contrairement au PV.

La préparation de Castellani (phénol) peut diminuer les symptômes. Les traitements topiques à base de dérivés de la vitamine D se sont avérés efficaces. Les dermocorticoïdes de classe II–III sont recommandés. La durée du traitement doit toutefois rester limitée à quatre semaines en raison du risque d'atrophie cutanée. L'application locale de calcipotriol, ou l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine tels que le pimécrolimus ou le tacrolimus, ont été proposées au long cours [32, 34].

■ Parasitoses scrotales

Les parasitoses scrotales constituent un groupe d'affections inflammatoires du scrotum liées à la présence et l'action pathogène, chez l'homme, de divers parasites. Nous abordons dans ce chapitre trois parasitoses scrotales : le lymphœdème scrotal (LS) de la filariose, la gale et la phtiriase.

Lymphœdème scrotal de la filariose

Épidémiologie

Le LS de la filariose apparaît comme l'aboutissement des poussées lymphangitiques de l'infestation par des vers de la famille des filaires, transmis à l'homme par la piqûre de diverses espèces de moustiques [35, 36].

Un milliard de personnes sont exposées dans le monde au risque filaire. Cent vingt millions sont symptomatiques dont plus de 40 millions de manière sévère. Un tiers de ceux-ci a contracté la filariose lymphatique en Inde, un autre tiers en Afrique noire, le dernier tiers en Asie du Sud-Est, dans la zone pacifique et en Amérique latine. La filariose est aujourd'hui absente des départements et territoires d'outre-mer, sauf en Polynésie.

Dans les zones endémiques, 10 à 50 % des hommes et 10 % des femmes sont atteints [37].

La filariose lymphatique n'est pas une maladie du voyageur de courte durée en zone infestée mais elle est en revanche beaucoup plus fréquente qu'on ne l'imagine chez certains expatriés et surtout chez les migrants [38].

Le LS touche essentiellement l'homme à partir de la quatrième décennie [39].

Pathogénie

Étiologies



Il existe trois vers responsables de la filariose lymphatique [37, 38, 40] :

- *Wuchereria bancrofti* (90 % des cas) ;
- *Brugia malayi* (9 % des cas) ;
- *Brugia timori* (moins de 1 % des cas).

Les filaires adultes, ou macrofilaires, sont des vers blancs translucides à téguments lisses.

Ils mesurent entre 4 et 10 cm de long pour 0,1 à 0,2 mm de large et vivent en amont des ganglions lymphatiques de l'homme.

Les larves, ou microfilaires, ont un aspect serpentiforme et sont très mobiles dans la lymphe et le sang.

Présentation clinique

Souvent acquise dans l'enfance, la maladie met un temps variable pour se manifester et peut même ne jamais se déclarer.

Manifestations aiguës ou initiales

Elles représentent la souffrance des lymphatiques du territoire parasité et se traduisent par des poussées aiguës régionales, résolutives mais récidivantes [35, 38, 41]. La durée de la période d'incubation est au minimum de trois mois mais peut souvent atteindre plusieurs années [38].

Lymphangites aiguës. Généralement localisées à un membre, elles peuvent intéresser les bourses. L'œdème localisé est chaud, douloureux, tendu, d'allure inflammatoire et à extension centrifuge contrairement à ce qui est observé dans les lymphangites bactériennes. Les crises évoluent en quelques heures ou quelques jours. Une suppuration peut apparaître avec un pus stérile, le ver lysé étant rarement retrouvé. La guérison est classiquement complète puis des récidives se produisent en général laissant une induration progressivement plus marquée ainsi que des adénopathies chroniques indolores.

Localisations génitales aiguës. Plus fréquentes, elles peuvent toucher le scrotum, les testicules et/ou le cordon. Le plus souvent précédées de douleurs sourdes et croissantes, les manifestations génitales aiguës apparaissent brutalement avec des signes généraux marqués : fièvre élevée, frissons, nausées et vomissements. Localement peuvent se voir funiculites, orchites ou épididymites.

Manifestations chroniques

Elles peuvent apparaître après plusieurs années [38, 39, 41, 42]. Elles sont le fait des modifications durables des lymphatiques régionaux et des tissus avoisinants. Au fil du temps, les crises de lymphangites et d'adénites se multiplient au fur et à mesure que les filaires se reproduisent, ce qui aboutit à une obstruction du système lymphatique. On observe alors un épaississement fibreux de la peau et du tissu sous-cutané qui peut entraîner à la longue des déformations monstrueuses appelées éléphantiasis, la peau prenant un aspect cartonné, rugueux et craquelé avec des sillons indolores ulcérés et suintants. Leurs localisations de prédilection sont les jambes et le scrotum, parfois le pénis. Le pénis peut ainsi être complètement enfoui dans le scrotum empêchant tout rapport sexuel et occasionnant parfois des troubles mictionnels.

Ces manifestations lymphœdémateuses font souvent l'objet de surinfections bactériennes et mycosiques.

La paroi des vaisseaux lymphatiques ayant été rendue fragile et mince par l'infestation parasitaire, leur distension en cas d'oblitération peut aboutir à leur rupture et à une fistulisation. Ainsi, au niveau du scrotum, on peut observer des varicocèles lymphatiques, un lymphoscrotum (Fig. 2), une hydrocèle séreuse ou plus rarement chyleuse. Il n'est pas rare de trouver des fistules lympho-urétérales ou lymphovésicales à l'origine d'une chylurie.







Figure 2. Éléphantiasis scrotal massif (avec l'aimable autorisation du docteur Vincent Dussol, Groupe hospitalier Sud Réunion, Saint-Pierre).
A. Vue antérieure.
B. Aspect postopératoire après excision et reconstruction.
C. Aspect postopératoire.

Diagnostic

Il s'agit en général d'un diagnostic clinique basé sur l'aspect et la localisation des lésions [37, 38]. Le diagnostic peut être étayé par la recherche d'une hyperéosinophilie fréquente mais banale chez ces sujets souvent polyparasités. La sérologie de la filariose est très peu sensible et peu spécifique. La recherche de microfilaires dans le sang après prélèvement nocturne vers minuit est le seul moyen d'apporter un diagnostic de certitude ainsi que de genre pour la microfilaire découverte. La recherche de microfilaires dans les urines, les liquides de ponction, ou dans les ganglions est peu rentable [41–43].

Traitement curatif (Tableau 1)

Trois traitements sont microfilaricides : le diéthylcarbamazine ou DEC (Notézine®), l'ivermectine (Stromectol®, Mectizan®) et l'albendazole (Zentel®) [40].

Le traitement des complications repose sur l'hygiène des zones œdémateuses et la prévention du tétanos.



La chirurgie reste limitée aux éléphantiasis scrotaux (Fig. 2), aux hydrocèles séreuses et parfois aux fistules urolymphatiques en fonction du siège de la fistule [38, 39].

Au niveau du scrotum, il s'agit d'une exérèse large de la paroi scrotale pathologique suivie ou non d'une plastie ou greffe de peau mince pouvant être prélevée au niveau de la cuisse [41]. Néanmoins, cette greffe de peau mince peut induire des troubles de la spermatogenèse par modification de la régulation thermique au niveau testiculaire [42]. Certaines techniques conservatrices visant à améliorer le drainage lymphatique ont été décrites, comme la lymphangioplastie, par des tubes en polyéthylène ou métalliques, ou l'anastomose lymphaticoveineuse entre la crosse de la veine saphène interne et le groupe lymphonodal inguinal superficiel [43, 44] ; mais ces techniques ont depuis été abandonnées en raison de résultats uniquement transitoires.

L'imagerie par résonance magnétique scrotale peut être une aide précieuse, pour mieux préciser les limites de la résection chirurgicale, qui est ainsi minimale, et donc faciliter la reconstruction chirurgicale [44].

Traitement prophylactique

Il repose sur la lutte contre le vecteur moustique : répulsifs cutanés, vêtements imprégnés de pyréthrinoïdes, moustiquaires, insecticides d'atmosphère, etc.

La chimioprophylaxie est réservée aux zones de forte endémicité filarienne et repose sur l'administration, à toute la population, de Notézine® pendant 12 jours tous les trois mois. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) préconise également l'albendazole associé à l'ivermectine ou le DEC en prise unique une fois par an [40].



Gale

Phtiriase

Épidémiologie

La phtiriase ou pédiculose génitale est une ectoparasitose très contagieuse due à *Phtirius inguinalis* dont la transmission se fait essentiellement par contact direct. Elle est donc considérée comme une infection sexuellement transmissible (IST).

Plus rarement, la transmission peut se faire de façon indirecte : piscine, partage de serviette ou de literie, ou essayage de vêtements.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur la notion d'un prurit permanent du pubis associé à des lésions de grattage qui, lorsqu'elles sont surinfectées, peuvent s'accompagner d'adénopathies inguinales satellites [45]. L'examen du pubis retrouve des papules rosées excoriées aux points de piqûres ainsi que des poux adultes sous la forme de petites taches grises, bleu ardoisé à la base des poils. Les lentes sont à la limite de la visibilité à l'œil nu et se présentent sous la forme de petites masses arrondies et grisâtres collées au poil. Les poils des régions périanale, axillaire et du torse peuvent aussi être atteints. La colonisation des cils ou de la barbe est possible mais rarissime [45].



Les poux de pubis (ou morpions) sont peu mobiles contrairement à leurs homologues de tête ou de corps. L'adulte vit accroché aux poils de la région génitale près de leurs émergences où il pond ses œufs.

Traitement (Tableau 1)

Le linge et les sous-vêtements doivent ainsi être lavés à au moins 60 °C. L'utilisation de spray textile antiparasitaire peut s'avérer utile [45].

Les traitements topiques existent sous deux formes : les lotions et les aérosols.

Le malathion est un insecticide organophosphoré à utiliser en première intention. Il est pédiculicide et lenticide.

Les pyréthrines sont pédiculicides et lenticides, mais des résistances au traitement commencent à apparaître [46]. La durée d'application et son éventuelle répétition varient en fonction des spécialités.

Un traitement systémique peut également être proposé : l'albendazole a montré son efficacité dans une petite série de patients et pourrait être proposé en cas de phtiriases résistantes aux traitements usuels [47].

Il ne faut pas oublier de dépister une autre IST associée, y compris chez les partenaires [45].

■ Manifestations scrotales de maladies tumorales, inflammatoires ou systémiques

Certaines maladies tumorales, inflammatoires ou systémiques peuvent se manifester par des lésions scrotales. Il s'agit essentiellement de la maladie de Paget extramammaire (MPEM) et de la maladie de Behçet (MB).

Maladie de Paget extramammaire

Épidémiologie

Contrairement à la maladie de Paget mammaire (MPM), la MPEM n'est associée à un carcinome annexiel sous-jacent que dans 24 à 33 % des cas, et à un cancer viscéral à distance dans 12 à 15 % des cas [48, 49]. Rarement mortelle, la MPEM est plus fréquente chez la femme mais de manière moins marquée que pour la MPM, expliquant les possibles localisations scrotales. Le sex-ratio est de 2,4 pour 1 et apparaît le plus souvent pendant la cinquième décennie.

Localisation

La MPEM est possible dans toutes les zones comprenant des glandes apocrines [48, 49]. On peut ainsi découvrir des atteintes scrotales ou périnéales, voire même des localisations aux aisselles, aux plis inguinaux, aux fesses, au pubis, aux genoux, au pénis, au sein, au dos, au conduit auditif externe, à l'ombilic, sur un mamelon surnuméraire, sur les paupières ou sur une joue.



Physiopathologie

Présentation clinique

Les premiers symptômes apparaissent très progressivement et peuvent persister des années. Il s'agit au début, le plus souvent, d'un prurit, souvent intense, parfois à recrudescence nocturne. Il y a aussi des sensations de brûlures et des douleurs. L'examen clinique met en évidence une lésion érythémateuse isolée, à bords bien limités, parfois recouverte de zones blanchâtres ou grisâtres [48].



Des cas de lésions multiples ont été décrits. La taille de la lésion est très variable, de 1,5 à 60 cm^2. Lorsqu'une muqueuse est atteinte, la lésion est très rouge avec un aspect luisant,

vernissé, œdémateux, suintant, parfois recouverte d'îlots blanchâtres. En plus du prurit, des sensations de brûlures et des douleurs, les patients se plaignent de moiteur et de saignements. Chez l'homme, ces lésions touchent surtout le scrotum et la verge, plus rarement le gland où l'aspect est alors celui d'une érythroplasie. En cas d'envahissement lymphatique inguinal et pelvien, la maladie peut se manifester par un tableau d'érythème en forme de slip résultant de l'infiltration lymphatique cutanée secondaire à l'obstruction de la circulation lymphatique ; c'est un équivalent d'érysipèle carcinomateux, de pronostic très défavorable [48].

Diagnostic

L'aspect histologique est comparable à celui de la MPM. La particularité réside dans le fait que les lésions histologiques sont beaucoup plus étendues que ne l'aurait laissé penser l'aspect clinique. L'aspect de cellules en « bague à chaton » serait plus fréquent que dans la MPM. L'immunomarquage par la cytokératine 20 peut être utile pour différencier une vraie MPEM d'un envahissement pagétoïde de l'épiderme par un carcinome de voisinage [50, 51].

Bilan d'extension

La MPEM n'est que rarement associée à un cancer. Néanmoins, une cystoscopie, une urographie intraveineuse, une coloscopie, une échographie ou un scanner abdominopelvien peuvent être proposés en fonction de la localisation. Même en cas de bilan négatif, il faut impérativement continuer à surveiller ces patients [52–54].



Diagnostic différentiel

Traitement (Tableau 1)

Le traitement de choix est chirurgical [49, 55, 56]. Il consiste en une exérèse large des lésions avec des marges à 2 cm : cette attitude est justifiée par le fait que les lésions dépassent souvent les limites visuelles. L'excision doit aussi passer en profondeur en raison de l'envahissement fréquent des annexes pilosébacées et glandulaires et de la possibilité de carcinome annexiel sous-jacent. Une greffe cutanée est souvent nécessaire. Quand les lésions sont inopérables, soit en raison de leur extension, soit pour des motifs généraux, la radiothérapie peut être proposée. Le traitement par laser CO_2 n'est pas indiqué en raison de l'atteinte des annexes cutanées et de l'impossibilité de réaliser un examen anatomopathologique. La chimiothérapie locale (5-fluorouracile, bléomycine, podophylline) n'a pas apporté la preuve de sa supériorité et entraîne souvent des douleurs.

Pronostic

Le principal problème est celui des récidives locales dont la fréquence est la même quel que soit le traitement initial [48, 49, 53, 54, 56]. Elles surviennent parfois sur les greffes cutanées qui ont servi à recouvrir la perte de substance. Les taux de récidive varient selon les publications de 12 à 61 %. Plusieurs études ont montré que des malades développaient de nombreuses récidives locales aboutissant rarement à un envahissement dermique ou des métastases. Le pronostic est donc souvent bon. Une surveillance locale s'impose toutefois à long terme avec excisions répétées des éventuelles récidives. La radiothérapie doit être discutée en cas de récidive. Le pronostic semble plus défavorable s'il y a d'emblée un envahissement dermique avec un risque accru de métastases. Mais c'est essentiellement la présence d'un cancer associé qui fait le pronostic. Ce cancer peut ne se manifester que plus tard. La MPEM impose donc une surveillance régulière des signes évocateurs de cancer urogénital ou gastro-intestinal.

Maladie de Behçet

Il s'agit d'une affection plurisystémique touchant l'adolescent et l'adulte jeune, associant aphtes buccaux, aphtes génitaux et uvéite. C'est une pathologie récurrente, inflammatoire, et chronique.

Épidémiologie

La MB apparaît généralement entre 15 et 45 ans, avec un pic de fréquence autour de 30 ans. Il existe également une forme de l'enfant. La maladie touche aussi bien les hommes que les femmes, mais les hommes ont souvent une forme plus sévère. Elle est observée dans le monde entier, mais est beaucoup plus fréquente dans les régions correspondant à l'historique « route de la Soie ». La maladie est globalement plus rare en Europe, sauf dans les pays du Bassin méditerranéen : sa prévalence varie de 1 sur 40 000 à 1 sur 100 000 selon les pays, augmentant à mesure que l'on progresse vers le sud [57].



Physiopathologie

Symptomatologie



La MB est une maladie ulcérante bipolaire dont les manifestations les plus fréquentes sont des ulcérations ou une aphtose buccale. Chez l'homme, les ulcérations peuvent être scrotales ou péniennes, multiples et souvent très douloureuses.

Ces symptômes peuvent être accompagnés d'atteintes oculaires (photophobie), articulaires (arthrites) ou thromboemboliques (phlébites), mais les atteintes les plus graves sont neurologiques (hypertension intracrânienne, méningite) et cardiaques (coronaropathie et valvulopathie) [58, 59].

Diagnostic

Le diagnostic est clinique et basé sur les signes les plus spécifiques. Le diagnostic est posé si un critère majeur est associé à deux critères mineurs [59] :

- critère majeur : aphtose buccale à trois reprises ;
- critères mineurs :
  - aphtose génitale,
  - uvéite ou vascularite rétinienne,
  - érythème noueux, rash pustuleux ou folliculite nécrotique,
  - hypersensibilité aux points de piqûre (*pathergy test* avec injection de sérum physiologique et lecture à 48 h).



Diagnostic différentiel

Traitement (Tableau 1)

Les traitements corticostéroïdes et anti-inflammatoires peuvent être proposés en première intention, la colchicine et les traitements immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine) étant plutôt réservés aux atteintes sévères et/ou multiples [58, 59]. En cas de résistance à ces traitements, une chimiothérapie par cyclophosphamide, ou une immunothérapie par interféron associée ou non à une plasmaphérèse peuvent être proposées [58–60].

Il n'a pas de traitement local spécifique aux atteintes ulcéreuses muqueuses et cutanées.

Pronostic

La MB évolue par poussées de fréquence aléatoire [59]. La sévérité est également variable et à tendance à s'amender avec l'âge. La mortalité est faible (5 %), essentiellement liée aux complications vasculaires [59].

■ Conclusion

La pathologie inflammatoire du scrotum est donc le plus souvent secondaire à une atteinte infectieuse, mycosique, bactérienne ou parasitaire. Le développement de la maladie dépend non seulement de l'agent pathogène, mais aussi grandement du niveau immunitaire trophique et central de l'hôte. L'urologue doit posséder une connaissance dermatologique approfondie, ce qui lui permet non seulement de reconnaître ces affections mais également de les traiter de manière optimale. Alors que certaines de ces atteintes sont préférentiellement traitées par le dermatologue, le rôle de l'urologue reste central lorsqu'une intervention chirurgicale s'avère nécessaire. La prise en charge pluridisciplinaire est primordiale pour l'HS, le LS ou la MP scrotale.

■ Références

[1] Fitzpatrick JR, Wolff K, Polano MK, Suurmond D. *Atlas synoptique en couleurs de dermatologie clinique : dermatoses communes et dermatoses graves*. New York: McGraw Hill; 1998.

[2] Guitart J, Woodley DT. Intertrigo: a practical approach. *Compr Ther* 1994;**20**:402–9.

[3] Calderone RA. Host-parasite relationships in candidosis. *Mycoses* 1989;**32**(Suppl. 2):12–7.

[4] Odds FC. Pathogenesis of Candida infections. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**(3Pt2):S2–5.

[5] Nozickova M, Koudelkova V, Kulikova Z, Malina L, Urbanowski S, Silny W. A comparison of the efficacy of oral fluconazole, 150 mg/week versus 50 mg/day, in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, and cutaneous candidosis. *Int J Dermatol* 1998;**37**:703–5.

[6] Foley P, Zuo Y, Plunkett A, Merlin K, Marks R. The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: seborrheic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap). *Arch Dermatol* 2003;**139**:318–22.

[7] Tajima M, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R. Molecular analysis of Malassezia microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects. *J Invest Dermatol* 2008;**128**:345–51.

[8] DeAngelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, Kenneally DC, Schwartz JR, Dawson Jr TL. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: Malassezia fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. *J Invest Dermatol* 2005;**10**:295–7.

[9] Naldi L, Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. *N Engl J Med* 2009;**360**:387–96.

[10] Verneuil. Étude sur les tumeurs de la peau et quelques maladies des glandes sudoripares. *Arch Gen Med* 1854;**94**:693–705.

[11] Velpeau. Un Répertoire général des sciences médicales sous le rapport théorie et pratique. Paris, 1839.

[12] Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996;**35**(2Pt1):191–4.

[13] Fitzsimmons JS, Guilbert PR, Fitzsimmons EM. Evidence of genetic factors in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1985;**113**:1–8.

[14] Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;**59**:596–601.

[15] Buimer MG, Wobbes T, Klinkenbijl JH. Hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 2009;**96**:350–60.

[16] Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;**60**:539–61 [quiz 62–3].

[17] Faye O, Petit F, Poli F, Petit T, Wechsler J, Gabison G, et al. Lymphedema as a complication of hidradenitis suppurativa in three patients. *Ann Dermatol Venereol* 2007;**134**:567–9.

[18] Anderson BB, Cadogan CA, Gangadharam D. Hidradenitis suppurativa of the perineum, scrotum, and gluteal area: presentation, complications, and treatment. *J Natl Med Assoc* 1982;**74**:999–1003.

[19] Dagregorio G, Darsonval V. A tailor-made flap for an extremely severe case of hidradenitis suppurativa in the genital area. *Ann Chir Plast Esthet* 2005;**50**:242–6.

[20] Thornton JP, Abcarian H. Surgical treatment of perianal and perineal hidradenitis suppurativa. *Dis Colon Rectum* 1978;**21**:573–7.

[21] Chaikin DC, Volz LR, Broderick G. An unusual presentation of hidradenitis suppurativa: case report and review of the literature. *Urology* 1994;**44**:606–8.

[22] Williams ST, Busby RC, DeMuth RJ, Nelson H. Perineal hidradenitis suppurativa: presentation of two unusual complications and a review. *Ann Plast Surg* 1991;**26**:456–62.

[23] Parks RW, Parks TG. Pathogenesis, clinical features and management of hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl* 1997;**79**:83–9.

[24] Attanoos RL, Appleton MA, Douglas-Jones AG. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoeccrine glands. *Br J Dermatol* 1995;**133**:254–8.

[25] Highet AS, Warren RE, Weekes AJ. Bacteriology and antibiotic treatment of perineal suppurative hidradenitis. *Arch Dermatol* 1988;**124**:1047–51.

[26] Wiseman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther* 2004;**17**:50–4.

[27] Mustafa EB, Ali SD, Kurtz LH. Hidradenitis suppurativa: review of the literature and management of the axillary lesion. *J Natl Med Assoc* 1980;**72**:237–43.

[28] Steiner K, Grayson LD. Hidradenitis suppurativa of the adult and its management. *AMA Arch Derm* 1955;**71**:205–11.

[29] Balik E, Eren T, Bulut T, Buyukuncu Y, Bugra D, Yamaner S. Surgical approach to extensive hidradenitis suppurativa in the perineal/perianal and gluteal regions. *World J Surg* 2009;**33**:481–7.

[30] Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2000;**26**:638–43.

[31] Wiltz O, Schoetz Jr DJ, Murray JJ, Roberts PL, Coller JA, Veidenheimer MC. Perianal hidradenitis suppurativa. The Lahey Clinic experience. *Dis Colon Rectum* 1990;**33**:731–4.

[32] Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Horn EJ, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;**60**:120–4.

[33] Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974;**148**:1–18.

[34] Lin AN. Innovative use of topical calcineurin inhibitors. *Dermatol Clin* 2010;**28**:535–45.

[35] Ollapallil JJ, Watters DA. Surgical management of elephantiasis of male genitalia. *Br J Urol* 1995;**76**:213–5.

[36] Skoog SJ. Verrucous elephantiasis of the scrotum: an unusual variant of genital lymphedema. *J Urol* 1986;**135**:799–800.

[37] Michael E, Bundy DA, Grenfell BT. Re-assessing the global prevalence and distribution of lymphatic filariasis. *Parasitology* 1996;**112**(Pt4):409–28.

[38] Dandapat MC, Mohapatro SK, Patro SK. Elephantiasis of the penis and scrotum. A review of 350 cases. *Am J Surg* 1985;**149**:686–90.

[39] Khedroo LG. Reduction perineoplasty for scrotal elephantiasis: a method of surgical reconstruction of the penis and scrotum. *J Urol* 1976;**116**:679–80.

[40] Ottesen EA, Ismail MM, Horton J. The role of albendazole in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitol Today* 1999;**15**:382–6.

[41] Wille S, Niesel T, Breul J, Hartung R. Elephantiasis of the legs with lichen sclerosus et atrophicus of the penis and scrotum. *J Urol* 1997;**157**:2262.

[42] Halila M, Ounaes A, Saadani H, Braiek S, el Kamel R, Jemni M. Scrotal elephantiasis. *Prog Urol* 2003;**13**:140–2.

[43] Ross JH, Kay R, Yetman RJ, Angermeier K. Primary lymphedema of the genitalia in children and adolescents. *J Urol* 1998;**160**:1485–9.

[44] Huang GK. Microsurgical therapy of scrotum elephantiasis. *Zeitschrift Urol Nephrol* 1989;**82**:459–62.

[45] Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet* 2000;**355**:819–26.

[46] Akisu C, Delibas SB, Aksoy U. Albendazole: single or combination therapy with permethrin against pediculosis capitis. *Pediatr Dermatol* 2006;**23**:179–82.

[47] Namazi MR. Treatment of pediculosis capitis with thiabendazole: a pilot study. *Int J Dermatol* 2003;**42**:973–6.

[48] Hartley EL, Nambisan RN, Rao U, Karakousis CP. Extramammary Paget disease of the inguinoscrotal area. *N Y State J Med* 1988;**88**:546–8.

[49] Anolik R, Liang C, Wang N, Rosenman K, Pomeranz M, Joe E. Extramammary Paget disease. *Dermatol Online J* 2008;**14**:15.

[50] Guarner J, Cohen C, DeRose PB. Histogenesis of extramammary and mammary Paget cells. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1989;**11**:313–8.

[51] Betlloch Mas I, Castells Rodellas A. Immunohistochemical study of the distribution of carcinoembryonic antigen and keratin in 2 cases of extramammary Paget disease. *Med Cutanea Ibero-Latino-Am* 1989;**17**:67–9.

[52] Aneiros-Fernandez J, Arias-Santiago S, Husein-ElAhmed H, Nicolae A, Ravassa FO, Serrano-Ortega S, et al. Extramammary paget disease of scrotum with oncocytic changes. *Am J Dermatopathol* 2010;**32**:723–6.

[53] Saitou Y, Shiraki K, Yamaguchi Y, Yamamoto N, Kawakita T, Okano H, et al. Hepatocellular carcinoma associated with extramammary Paget disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;**38**:89–90.

[54] Love WE, Schmitt AR, Bordeaux JS. Management of unusual cutaneous malignancies: atypical fibroxanthoma, malignant fibrous histiocytoma, sebaceous carcinoma, extramammary Paget disease. *Dermatol Clin* 2011;**29**:201–16 [viii].

[55] Hartman R, Chu J, Patel R, Meehan S, Stein JA. Extramammary Paget disease. *Dermatol Online J* 2011;**17**:4.

[56] Wagner Jr RF, Cottel WI. Treatment of extensive extramammary Paget disease of male genitalia with Mohs micrographic surgery. *Urology* 1988;**31**:415–8.

[57] Gul A, Ohno S. HLA-B*51 and Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;**20**:37–43.

[58] Evereklioglu C. Ocular Behçet disease: current therapeutic approaches. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;**22**:508–16.
[59] Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine* 2011;**90**:125–32.
[60] Belguendouz H, Messaoudene D, Lahmar K, Ahmedi L, Medjeber O, Hartani D, et al. Interferon-gamma and nitric oxide production during Behçet uveitis: immunomodulatory effect of interleukin-10. *J Interferon Cytokine Res* 2011;**31**:643–51.

Y. Cerantola, Médecin-assistant.
L. Vaucher, Médecin-associé.
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Bugnon 46, 1011 Lausanne-CHUV, Suisse.

M. Secco, Assistant régional spécialiste.
X. Tillou, Praticien hospitalier.
A. Doerfler, Praticien hospitalier (doerfler-a@chu-caen.fr).
Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire Côte-de-Nacre, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Cerantola Y, Vaucher L, Secco M, Tillou X, Doerfler A. Pathologie inflammatoire du scrotum. EMC - Urologie 2013;6(4):1-9 [Article 18-640-A-10].



Gangrène des organes génitaux externes

P. Berveiller, P. May, F. Dubosq, J.-P. Binder, M. Revol, J.-M. Servant, F. Desgrandchamps

La gangrène des organes génitaux externes, appelée également gangrène de Fournier, correspond à une fasciite nécrosante de la région périnéale qui touche majoritairement les hommes de tous âges, exceptionnellement les femmes. Dans 80 % des cas environ, la survenue d'une gangrène de Fournier est favorisée par des causes locorégionales telles que les infections urinaires, les sténoses urétrales, les infections périanales ou les infections dermatologiques périnéales. D'autres facteurs de risque « généraux » sont également bien connus tels que le diabète (facteur de risque majeur de gangrène des organes génitaux externes), ou l'immunodépression. Le traitement de la gangrène de Fournier doit être multidisciplinaire, instauré en extrême urgence et réalisé sous surveillance étroite dans une unité de soins intensifs. Ce traitement est médical d'une part avec administration d'une large antibiothérapie, et chirurgical d'autre part avec un débridement complet des tissus nécrosés. Cette prise en charge thérapeutique multidisciplinaire peut être associée à une reconstruction chirurgicale à distance lorsque les séquelles physiques et psychologiques sont importantes. D'autres thérapeutiques, telles que l'oxygénothérapie hyperbare ou les antibiotiques locaux peuvent être associées, mais leur efficacité reste encore discutée à ce jour et leur place dans la stratégie thérapeutique est encore à déterminer. Malgré les progrès réalisés dans les domaines de la réanimation, de l'antibiothérapie et de la prise en charge chirurgicale, le pronostic de la gangrène des organes génitaux externes reste sombre avec un taux de mortalité variable mais estimé entre 20 % et 50 %.

Mots clés : Gangrène ; Gangrène de Fournier ; Fasciite nécrosante ; Organes génitaux externes ; Périnée

Plan

Introduction

La première description de gangrène des organes génitaux externes (OGE) remonte à 1764 : Baurienne décrivit alors une nécrose scrotale foudroyante secondaire à une plaie périnéale [1]. Certains historiens affirment que, déjà bien avant notre ère, Hérode 1er le Grand, roi de Judée, aurait déjà été victime d'une gangrène périnéale certainement favorisée par un diabète [2].

Sur un plan bibliographique plus établi, c'est Jean-Alfred Fournier, vénérologue français, qui rapporta la première série de cinq cas sur le sujet, ce qui lui permit de donner son nom à cette gangrène périnéoscrotale [3].

La gangrène des OGE correspond à une fasciite nécrosante de la région périnéale qui peut toucher majoritairement les hommes de tous âges, exceptionnellement les femmes. Les causes et facteurs favorisants sont maintenant bien connus ainsi que l'étiopathogénie. Le traitement doit être multidisciplinaire, médical d'une part avec une large antibiothérapie, et chirurgical d'autre part avec un débridement des tissus nécrosés. L'ensemble de cette prise en charge médicochirurgicale (Fig. 1) doit être réalisé sous surveillance étroite dans une unité de soins intensifs. Malgré les progrès réalisés dans les domaines de la réanimation, de l'antibiothérapie et de la prise en charge chirurgicale, le pronostic reste sombre, avec un taux de mortalité variable mais estimé entre 20 % et 50 % [4-8].

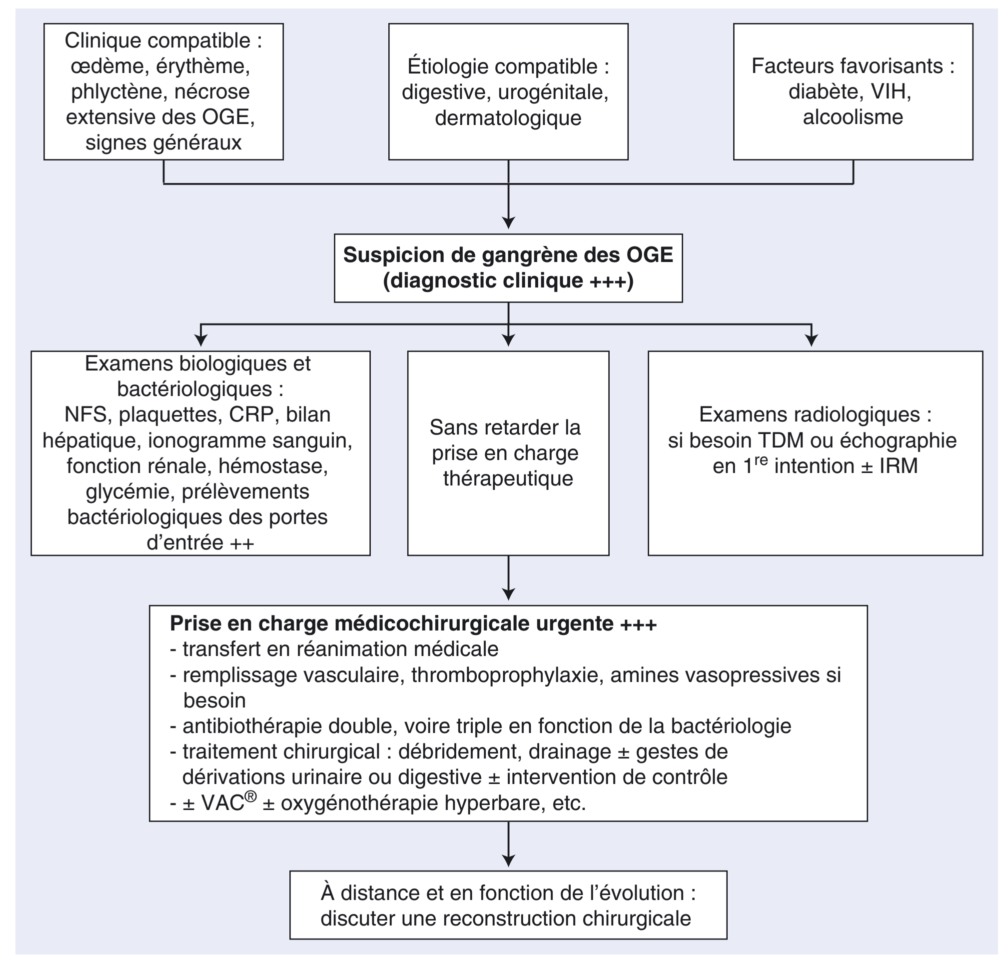


Figure 1. Arbre décisionnel. Stratégie diagnostique et thérapeutique devant une gangrène des organes génitaux externes (OGE). VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; NFS : numération-formule sanguine ; CRP : *C reactive protein* ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; VAC® : *vacuum-assisted closure*.

Tableau 1.
Tableau récapitulatif des espèces bactériennes les plus fréquentes responsables de gangrènes des organes génitaux externes.

Germes aérobies		Germes anaérobies	
Bacilles à Gram négatif	Cocci à Gram positif	Bacilles à Gram négatif	Cocci à Gram positif
Escherichia coli+++	Streptocoques+++	*Clostridium perfrigens+*	*Bacteroides fragilis+++*
Pseudomonas++	*Staphylocoques++*		*Peptostreptococcus++*
Proteus++	*Enterococcus++*		
Klebsiella+			

■ Étiologies

La gangrène des OGE est expliquée dans environ 80 % des cas par une origine locorégionale, avec en particulier trois causes principales :

- les causes digestives dans environ 20 % des cas : hémorroïdes, sigmoïdites, appendicites compliquées, abcès de la marge anale, cancers du rectum perforés [9-12] ;
- les causes urinaires et génitales dans 20 % des cas également : infection urinaire (abcès rénaux), infection génitale de type épididymite, prostatite, orchite, ou un obstacle urétral de type sténose, calcul, et corps étranger intra-urétral [13]. Les causes iatrogènes secondaires à un acte urologique peuvent également donner lieu à une gangrène des OGE : sondages urétraux, biopsies transrectales, circoncisions [14-17] ;
- les causes dermatologiques dans 20 % à 25 % des cas [11, 18].

La cause reste indéterminée dans 20 % des cas environ (5 % à 30 % des cas selon les auteurs) [5, 19, 20].

■ Bactériologie

De nombreuses espèces bactériennes aérobies ou anaérobies peuvent être à l'origine d'une gangrène des OGE (Tableau 1), le plus souvent en association, ou plus rarement isolément [21, 22]. Une moyenne de trois germes est présente dans chaque cas de gangrène des OGE [23], mais l'identification de certains, notamment anaérobies, peut s'avérer difficile.

Les bactéries responsables de ce tableau sont commensales de la région génitopérinéale et du tractus digestif. *Escherichia coli, Streptococcus* sp., *Staphylococcus* et *Enterococcus* sont les espèces les plus fréquentes [22]. Plus rarement, il est possible d'isoler *Proteus, Pseudomonas aeruginosa* et certaines klebsielles.

Concernant les germes anaérobies, *Bacteroides* est le plus fréquemment rencontré, suivi de *Clostridium* et de *Peptostreptococcus* [24].

Enfin, de manière plus anecdotique, certains germes ou parasites peuvent entraîner une gangrène des OGE par les

lésions cutanées qu'ils provoquent ; il peut s'agir des candidoses, de la filariose et de l'onchocercose [25-27].

Physiopathologie

Les différentes étapes pathogènes aboutissant au tableau de gangrène des OGE sont maintenant connues. À partir d'une porte d'entrée, différentes espèces bactériennes aérobies ou anaérobies, commensales de la peau ou du tube digestif, disséminent dans le tissu sous-cutané de façon synergique. Les germes aérobies utilisent l'oxygène tissulaire nécessaire à leur multiplication. En diminuant ainsi la quantité d'oxygène localement, ils favorisent le développement des germes anaérobies [28]. Cette synergie bactérienne aboutit à la libération d'exotoxines [29], de protéines et de différentes enzymes, spécifiques de chaque espèce bactérienne mise en jeu. Pour les germes aérobies comme les streptocoques, il s'agit de substances telles que la streptokinase, la streptodornase et la hyaluronidase, et de la coagulase pour les staphylocoques. Par exemple, la streptokinase interagit avec le plasminogène afin de recouvrir le streptocoque de plasmine, et de lui permettre d'échapper au système de défense de l'organisme [30].

L'ensemble de cette « cascade chimique » favorise localement une hyperagrégation plaquettaire, une hypercoagulation sanguine, une diminution du potentiel d'oxydoréduction [28, 31] et une inhibition de la réaction phagocytaire [32]. L'oblitération artériolaire qui s'ensuit entraîne dans un premier temps une hypoxie tissulaire, puis une nécrose des tissus sous-cutanés associée à une libération de gaz (monoxyde d'azote, d'hydrogène et de sulfate d'hydrogène) [23], pouvant se déceler sous la forme de crépitants sous-cutanés [29]. Une fois cette étape achevée, un cercle vicieux peut débuter : la nécrose favorise la surinfection par prolifération bactérienne et la gangrène peut ainsi s'étendre [31]. Cette dissémination fulgurante, 2 à 3 cm par heure [33, 34], s'effectue le long des fascias périnéaux pour atteindre l'hypogastre, les lombes, la racine des cuisses, voire même dans certains cas extrêmes la poitrine ou la région axillaire [20, 35].

Facteurs de risque

Immunodépression

L'immunodépression et l'ensemble des maladies systémiques favorisant une diminution notable de l'immunité cellulaire représentent un facteur de risque de gangrène des OGE [36].

- En tout premier lieu, le diabète, a fortiori déséquilibré, est un des facteurs de risque majeurs [4, 5]. En revanche, il ne serait pas significativement associé à un pronostic ultérieur péjoratif [4].
- La séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est également un facteur de risque établi [37, 38], ainsi que les affections malignes hématologiques telles que les leucémies [39, 40].
- Enfin, l'alcoolisme chronique est également un facteur favorisant reconnu [14].

Autres facteurs de risque

Ils sont moins évidents ou encore discutés.

- Un niveau socioéconomique défavorisé pourrait être un facteur favorisant de gangrène des OGE. Cependant, les données disponibles sont controversées et les biais nombreux. Pour certains, la gangrène des OGE aurait une prévalence plus élevée dans les pays pauvres par rapport aux pays développés [41]. Pour d'autres, le contexte défavorisé ne semble pas jouer de rôle ; en effet, l'hypothèse d'une résistance accrue des ethnies africaines face aux différents germes responsables des gangrènes des OGE a été envisagée, et d'autres auteurs émettent l'hypothèse d'une virulence bactérienne amoindrie dans le continent africain [42].
- Le sexe masculin semble être un facteur favorisant avec un sex-ratio qui est de dix hommes pour une femme [5].
- L'âge élevé ne semble pas être un facteur de risque ; en effet, toutes les classes d'âge peuvent être touchées, voire dans certains cas extrêmes, des enfants [43].

Tableau clinique

La symptomatologie typique de la gangrène des OGE est classiquement composée de quatre phases de durée variable, et inconstamment décrites dans les observations.

- La première phase, qui dure entre 24 et 48 heures, est totalement aspécifique, le plus souvent insidieuse et passant volontiers inaperçue. Elle est, de manière inconstante, constituée de malaises, d'irritabilité ou de prostration, d'une sensation d'inconfort digestif, de nausées et de vomissements [6, 41].
- La deuxième phase est une phase d' « invasion » à proprement parler, qui est également de courte durée. Elle correspond aux phénomènes inflammatoires s'étendant localement. Les signes fonctionnels sont assez constants et composés majoritairement d'une sensation de gêne périnéale. À cette gêne peuvent s'associer un prurit, des douleurs périnéales ou scrotales [7]. Les signes cliniques principaux correspondent à l'apparition d'érythèmes scrotaux et périnéaux, associés à des œdèmes. Des signes septiques généraux peuvent précéder ou suivre cette phase d'invasion. Il s'agit de fièvre, d'hypothermie ou de frissons, qui sont à rechercher lors de l'interrogatoire.
- La troisième phase est constituée par l'apparition du phénomène nécrotique. En 48 heures, le scrotum devient tuméfié, dur et exsudatif. S'ajoutent à ce tableau des phlyctènes hémorragiques et des marbrures cutanées. Puis en quelques heures apparaissent des plaques noirâtres scrotales, fétides [44], d'abord localisées, mais dont la propension à s'étendre est remarquable (Fig. 2A, B). C'est à cette étape que les crépitations « neigeuses » sous-cutanées sont décelables dans 60 % des cas [29]. Dans plus de la moitié des cas, cette nécrose locale s'étend vers les lombes, la racine des cuisses et parfois plus à distance vers la région axillaire par exemple [20, 35].
  La rapidité de la progression de ces lésions est partiellement expliquée par les rapports anatomiques étroits entre les différents fascias du périnée : la couche membraneuse du fascia de Scarpa en avant et en haut, de Colles en arrière, et de Buck autour des OGE. Contrairement au périnée et aux tissus pelviens qui sont majoritairement touchés par la gangrène des OGE, la vessie, le rectum et les testicules sont particulièrement épargnés. Ceci est expliqué par un réseau vasculaire à part, propre à ces organes. Si l'on prend l'exemple du scrotum et du testicule, le premier est vascularisé par une branche de l'artère pudendale issue de l'artère fémorale, tandis que le deuxième est vascularisé directement par l'aorte [5]. Dès lors, si le testicule semble également touché par la gangrène, il faut rechercher une porte d'entrée infectieuse d'origine rétropéritonéale ou intra-abdominale [9, 12].
  Concernant les signes généraux, ces derniers sont exacerbés durant cette phase de nécrose, avec une fièvre élevée ou au contraire une hypothermie, une tachycardie [45]. Le syndrome septique s'intensifie [46], avec une évolution vers un sepsis sévère ou un choc septique dans 30 % des cas [47]. Quant aux douleurs, elles s'amendent spontanément du fait d'une destruction nécrotique des terminaisons nerveuses sensitives [48].
- La quatrième et dernière phase est une phase de « régénération » spontanée qui se fait dans les semaines qui suivent les phases précédentes [6, 44]. Les signes généraux s'amendent progressivement et la cicatrisation débute par un bourgeonnement du fond des lésions. Cette phase se termine par un processus de réépithélialisation centripète [37, 42, 49]. Cette quatrième et dernière phase est longue, pouvant durer plusieurs mois, et est accompagnée de rétractions cutanées inesthétiques entraînant une impotence fonctionnelle.





Figure 2. Gangrène des organes génitaux externes au stade nécrotique.

Examens complémentaires

Examens biologiques

Les examens biologiques, totalement aspécifiques, ne rentrent pas dans la démarche diagnostique de la gangrène des OGE, puisque celle-ci est clinique. En revanche, certaines anomalies biologiques sont fréquentes comme une hyperleucocytose [45], d'autres sont plus rares : une anémie, une thrombopénie ou a contrario une thrombocytose [23].

Sur le plan ionique et biochimique, il existe fréquemment une déshydratation, une hyponatrémie ainsi qu'une augmentation des phosphatases alcalines [4, 45]. Il peut s'associer une hyperkaliémie, une hyperglycémie, une hypoalbuminémie et une acidose métabolique [4].

Sur le plan bactériologique, il est nécessaire de rechercher toutes les portes d'entrée potentielles. Les hémocultures sont systématiques, mais elles ne sont contributives que dans 20 % à 37 % des cas, a fortiori chez les immunodéprimés [17, 45]. L'examen cytobactériologique des urines n'est contributif qu'en cas de cause urologique.

Enfin, les prélèvements locaux à visée bactériologique sont nécessaires et rentables, puisqu'ils permettent d'identifier le germe dans 75 % à 95 % des cas [20, 45]. Une mise en culture rapide en milieux aérobie et anaérobie de pus ou de tissus nécrosés, en minimisant le contact avec l'air, permet d'identifier le ou les germes en cause et d'obtenir ainsi un antibiogramme [29].

Examens radiologiques

Bien que le diagnostic de gangrène des OGE soit essentiellement clinique, l'imagerie peut apporter une aide précieuse au clinicien dans sa démarche diagnostique.

Les examens d'imagerie disponibles et ayant montré un intérêt sont historiquement la radiographie standard, mais plus particulièrement l'échographie, la tomodensitométrie (TDM), et plus récemment l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le rôle privilégié de ces examens se joue lorsque le diagnostic de gangrène des OGE n'est pas évident, lorsque le point de départ est inconnu, ou lorsque l'extension de la maladie est difficile à apprécier cliniquement [23].

- La TDM possède la meilleure spécificité pour évaluer l'extension de la gangrène des OGE et correspond donc à l'examen d'imagerie de référence [23, 50]. Elle permet d'étudier avec précision la cause de la gangrène des OGE, les voies de dissémination, l'existence de collection, ainsi que l'extension de la maladie [23]. Elle permet de déceler l'emphysème sous-cutané dans plus de neuf cas sur dix alors que les crépitants ne sont qu'inconstamment présents à cette étape de l'infection [51]. Enfin, la TDM peut être répétée dans le temps et ce même en postopératoire afin de juger de l'évolution de la situation et d'une éventuelle nécessité de reprise chirurgicale.
- Concernant l'échographie, il s'agit également d'un examen performant qui permet de mettre en évidence l'air sous-cutané, a fortiori en l'absence de crépitants. Elle permet d'écarter un diagnostic différentiel tel qu'une orchiépididymite ou une hernie inguinale oblique externe étranglée [50]. Enfin, l'utilisation de la fonction Doppler permet de surveiller la vascularisation testiculaire lors d'une éventuelle transposition testiculaire dans le creux inguinal [52].
- Enfin, la radiographie standard centrée sur la région scrotale est un examen historiquement utile mais beaucoup moins performant que la TDM ou l'échographie [23]. Elle permet au clinicien de mettre en évidence une hyperclarté correspondant à de l'air sous-cutané avant même qu'il soit décelable cliniquement [51]. En revanche, la faiblesse de cet examen réside dans le fait qu'il ne permet pas d'appréhender de manière précise une cause de gangrène des OGE ni même son extension. La radiographie standard n'a donc plus à ce jour qu'un intérêt limité, voire inexistant dans les structures où d'autres moyens d'imagerie sont disponibles.
- Depuis quelques années, certains auteurs relatent l'utilisation de l'IRM dans la gangrène des OGE. Kickuth et al. ont montré que l'IRM était supérieure à l'échographie dans l'identification de la porte d'entrée, ainsi que dans le bilan d'extension de la maladie [53].

La référence en matière d'imagerie dans la gangrène des OGE reste pour le moment la TDM, même si le clinicien peut adapter sa démarche paraclinique en fonction des disponibilités locales et des différents plateaux techniques.

Risques évolutifs et facteurs pronostiques

Comme expliqué plus haut, la gangrène des OGE est grevée d'une lourde morbimortalité et ce malgré les progrès réalisés dans les domaines de la réanimation et de la chirurgie reconstructrice [4, 47, 54, 55]. Ceci peut être expliqué par un âge de survenue plus tardif étant donné un accroissement de la longévité, et des comorbidités plus nombreuses. Tuncel et al. ont d'ailleurs montré que les décès survenaient dans plus de 60 % des cas chez des patients ayant au moins deux comorbidités [4].

- Les causes de décès dans les gangrènes des OGE sont représentées essentiellement par les chocs septiques, les coagulopathies, la coagulation intravasculaire disséminée, l'insuffisance rénale aiguë, la défaillance multiviscérale et l'acidocétose diabétique [4].
- Il faut ajouter également les conséquences à court et moyen termes, liées à la réanimation et au décubitus, qui ne sont pas étudiées clairement dans la littérature. En effet, ces complications, qu'elles soient infectieuses, thromboemboliques,

Tableau 2.
Fournier's Gangrene Severity Index (d'après Laor et al) [22].

	Valeurs anormales hautes				Normale	Valeurs anormales basses			
Nombre de points	*+4*	*+3*	*+2*	*+1*	*0*	*+1*	*+2*	*+3*	*+4*
Température corporelle (°C)	> 41	39-40,9	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 29,9
Fréquence cardiaque (/min)	> 180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	< 39
Fréquence respiratoire (/min)	> 50	35-49	-	23-34	12-24	10-11	6-9	-	< 5
Natrémie (mmol/l)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	< 110
Kaliémie (mmol/l)	> 7	6-6,9	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	< 2,5
Créatininémie (mg/l)	> 35	20-34	15-19	-	6-14	-	< 6	-	-
Hématocrite (%)	> 60	-	50-59,9	46-49,9	30-45,9	-	20-29,9	-	< 20
Nombre de leucocytes (/mm^3 × 1 000)	> 40	-	20-39,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	< 1
Bicarbonate sérique (mmol/l)	> 52	41-51,9	-	32-40,9	22-31,9	-	18-21,9	15-17,9	< 15

nutritionnelles, peuvent grever la morbidité de manière notable, et sont à prendre en compte dans le pronostic, a fortiori si l'hospitalisation a été longue [5]. Pour mémoire, la durée d'hospitalisation moyenne pour une gangrène des OGE est de 74 jours (2-300 j) [5, 55].
- Enfin, pour les patients survivants, les risques à long terme sont fonctionnels, esthétiques (délabrements cutanés importants, reconstructions esthétiques difficiles) et psychologiques à la suite des modifications éventuelles du schéma corporel (dérivations urinaires et digestives, pénectomie, orchidectomie).

Concernant le pronostic des gangrènes des OGE, il est difficile à appréhender et de nombreux facteurs ont été envisagés. Ceci a amené plus d'une dizaine d'auteurs à essayer de définir des paramètres pertinents, permettant d'établir le pronostic et aboutissant ainsi à la création de scores ou d'index [4, 7, 22, 47, 56-59]. Un des scores qui semble le plus pertinent, le Fournier's Gangrene Severity Index (FGSI), prend en compte différents critères à l'admission, aussi bien cliniques que biologiques [22]. Les critères cliniques sont la température corporelle, les fréquences cardiaque et respiratoire. Les critères biologiques, quant à eux, comprennent la natrémie, la kaliémie, la créatininémie, l'hématocrite, le nombre de leucocytes et le taux sérique de bicarbonates (Tableau 2).

Toutes les valeurs extrêmes apportent un nombre élevé de points (cotés entre 0 et +4). Une valeur normale correspond à 0 point. Le score final est égal à l'addition des scores de chaque item, et peut en théorie aller de 0 à 36. Dans un article très récent, Kabay et al. établissent une valeur seuil de ce score à 10,5 [47]. En effet, 96 % des patients ayant un FGSI supérieur à 10,5 décèdent, et 96 % des patients ayant un score inférieur à 10,5 survivent.

Cependant, il est à noter que le FGSI ne prend pas en compte d'autres éléments jugés tout aussi importants par d'autres auteurs. Pour Tuncel et al., le FGSI n'apporte pas de résultat significatif lors de son utilisation ; en revanche, la surface cutanée touchée par la gangrène serait, quant à elle, un facteur pronostique significatif [4]. Malgré la confirmation de cet item comme facteur pronostique par plusieurs équipes différentes [6, 7, 17], d'autres auteurs ne semblent pas le confirmer comme un facteur pertinent [14, 22].

Le délai écoulé entre le début des symptômes et le diagnostic semble aussi être un facteur de mauvais pronostic [47], ce que ne retrouvent pas Tuncel et al. [4].

En revanche, la rapidité de la mise en place du traitement chirurgical est un facteur pronostique majeur [5, 47].

L'âge, longtemps considéré comme un facteur pronostique [5, 14], n'a pas été retenu par les études les plus récentes [4, 47].

L'existence de comorbidités (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique) est un facteur de mauvais pronostic [4]. En revanche, le diabète et l'immunodépression ne semblent pas avoir de répercussion significative sur la mortalité [4, 5].

Pour conclure, le pronostic de la gangrène des OGE semble être déterminé par de nombreux facteurs dont la plupart sont maintenant bien connus. Cependant, les données de la littérature sont contradictoires pour certains d'entre eux, et leur association sous la forme de score pronostique semble encore imparfaite.

■ Prise en charge thérapeutique

Le traitement des gangrènes des OGE repose sur deux axes principaux : le premier est une prise en charge médicale dans une unité de soins intensifs, et le deuxième est une prise en charge chirurgicale, plus ou moins radicale et répétée dans le temps. L'ensemble de cette prise en charge doit s'effectuer en extrême urgence car le pronostic vital est engagé.

Prise en charge spécifique

Antibiothérapie

Il s'agit d'un point essentiel du traitement étant donné qu'elle permet de contrer le phénomène infectieux systémique. Elle doit être instaurée en urgence, avant la réalisation des prélèvements bactériologiques. Elle doit être large, intraveineuse, empirique ayant pour spectre les bacilles à Gram négatif, les streptocoques, les staphylocoques, le pyocyanique et les anaérobies. Elle implique donc l'utilisation d'une céphalosporine de 3e génération associée à un aminoside afin d'obtenir une synergie antibactérienne. Il est classique d'utiliser en association un antibiotique anti-anaérobie. En effet, même si son action peut sembler redondante avec les deux premières classes utilisées, sa pénétration tissulaire est excellente. Cependant, Norton et al. n'ont pas mis en évidence un éventuel intérêt à utiliser une triple antibiothérapie [59].

Une fois établie la caractérisation des espèces bactériennes mises en jeu, il est possible d'adapter l'antibiothérapie, mais étant donné les difficultés d'identification des anaérobies, il est fréquent de maintenir une antibiothérapie large jusqu'à disparition de tout syndrome infectieux clinicobiologique, c'est-à-dire entre 2 et 6 semaines en pratique.

Traitement chirurgical

C'est un point majeur de la prise en charge de la gangrène des OGE [5]. Il a été démontré qu'un traitement médical seul, sans traitement chirurgical, aggravait de manière significative le pronostic de la maladie [60]. Le traitement chirurgical sous anesthésie générale doit être instauré en extrême urgence, car tout retard à la prise en charge chirurgicale est synonyme d'aggravation du pronostic [5, 47].

Débridement chirurgical

Selon les règles des infections des parties molles, nous pratiquons, dans le service de chirurgie plastique du professeur



Figure 3. Aspect postopératoire immédiat d'une gangrène des organes génitaux externes. Noter la présence d'une sonde vésicale et d'une lame de Delbet.



Figure 4. Aspect de face d'une gangrène de Fournier après plusieurs interventions de débridement chirurgical (phase de bourgeonnement).

Jean-Marie Servant à l'hôpital Saint-Louis [61], un large débridement des tissus nécrosés qui entretiennent le phénomène septique et dans lesquels les antibiotiques diffusent mal [5, 62, 63]. Cette exérèse doit être réalisée à la lame froide afin d'évaluer, par le saignement, la viabilité des tissus. Cette viabilité est également appréciée en testant la résistance tissulaire par une dissection bidigitale. La limite périphérique du parage s'arrête là où le doigt ne peut plus séparer la peau de l'aponévrose profonde [64]. Des prélèvements sont envoyés en bactériologie pour optimiser l'antibiothérapie. Un drainage des collections avec des lames de Delbet doit également être réalisé [4], et aucune fermeture n'est réalisée afin d'éviter de favoriser la multiplication bactérienne dans un espace confiné (Fig. 3). Ceci a pour but d'enrayer le cercle vicieux de l'infection, de contrer l'extension de la maladie et de diminuer ainsi le phénomène infectieux systémique. Enfin, cela permet d'apprécier au mieux l'extension de la maladie, parfois sous-estimée par l'examen clinique initial.

La surveillance clinique, notamment par le marquage des contours des lésions, permet de détecter précocement l'extension de phénomènes infectieux ou nécrotiques. Ainsi, le premier pansement est réalisé au bloc sous anesthésie générale. Le débridement chirurgical, au bloc opératoire, peut ainsi être complété dans le temps, toutes les 24 à 48 heures [47], jusqu'à obtention de berges saines et viables (Fig. 4) [65].



Figure 5. Aspect local postopératoire après greffe de peau mince faiblement expansée.

Il a d'ailleurs été montré qu'un débridement trop « économique » était délétère en termes de mortalité, ce qui confirme l'idée de débridement large, même si celle-ci reste encore débattue [66].

Actes chirurgicaux complémentaires

Il est recommandé de réaliser, si le débridement le nécessite, une dérivation urinaire (cathéter sus-pubien, cystotomie, sondage urétral) (Fig. 3, 4), ou une dérivation digestive (colostomie haut située) afin d'éviter des phénomènes de contaminations ou de macérations des plaies [47]. Cependant, la tendance actuelle est de ne pas rendre ces gestes agressifs systématiques [65]. Il en est de même pour l'orchidectomie, systématique pendant de nombreuses années [5], dont la fréquence a diminué nettement puisqu'elle est estimée entre 10 % et 30 % [67]. La pénectomie est indiquée dans moins de 5 % des cas, lorsque le pénis est le siège d'une nécrose complète irrécupérable [68].

Associés à ce traitement chirurgical, des soins locaux répétés plusieurs fois par jour sont indispensables. Les équipes utilisent le plus souvent en alternance la polyvidone iodée ou de l'eau oxygénée et du sérum physiologique en irrigation jusqu'à obtention d'un liquide clair.

Reconstruction chirurgicale

À distance de ce traitement qui peut être agressif, des techniques de recouvrement cutané sont souvent nécessaires dans 60 % à 70 % des cas [55]. Plusieurs techniques ont été décrites comme les greffes de peau, les lambeaux musculaires, musculocutanés et fasciocutanés [69, 70].

Notre prise en charge chirurgicale reste simple. Après la phase de bourgeonnement qui succède à la mise à plat et uniquement lorsque le tissu de granulation est de qualité satisfaisante, nous réalisons une greffe de peau mince faiblement expansée (1/1, 1/2) en association exceptionnelle avec un lambeau local. Par commodité ultérieure, il est judicieux, surtout au niveau des zones d'accès difficiles, de fixer cette greffe avec des points de fil résorbable.

Lorsque les testicules sont exposés, leur couverture constante par greffe cutanée (Fig. 5) permet d'éviter la complication la plus grave : l'altération de la spermatogenèse qui survient après enfouissement. Avant l'apposition de la greffe de peau, les cordons testiculaires sont solidarisés à la paroi pelvienne par quelques points de Vicryl® 3.0, afin de prévenir tout mouvement pendulaire testiculaire qui gênerait ultérieurement le patient. La réalisation de cette greffe testiculaire permet également de stopper la rétraction tissulaire qui parfois peut ascensionner exagérément les testicules avec un préjudice esthétique secondaire majeur. Bien qu'apparaisse de nos jours un certain intérêt pour les reconstructions par lambeaux locaux [55], nous n'avons référencé parmi nos patients aucune



Figure 6. Aspect local à distance de la reconstruction chirurgicale.

atteinte préjudiciable de la fonction spermatique. Quant au résultat esthétique final, il affecte peu ces patients (Fig. 6). Cependant et à distance de l'intervention et du processus infectieux, lorsque ce résultat esthétique est mal toléré, une reconstruction par lambeau local peut être alors envisagée. Le régime sans résidu est maintenu jusqu'au terme du processus de cicatrisation. Dès la réalisation de la greffe de peau mince, le décubitus et l'interdiction de toute mobilisation doivent être stricts durant les 3 à 4 premiers jours en respectant des phases diurnes durant lesquelles la greffe est laissée à l'air. Ceci nécessite un *nursing* adapté à l'âge et à l'état général du patient et impose parfois une adaptation de la literie. Dès la prise avérée de la greffe, le patient peut progressivement se mouvoir et l'arrêt de la prophylaxie antithrombotique par héparine de bas poids moléculaire peut être envisagé.

Prise en charge non spécifique

Cette prise en charge, dispensée dans un service de réanimation, encadre l'instauration des traitements antibiotique et chirurgical. Elle est basée sur une composante réanimatoire assez classique, consistant en un traitement de l'état de choc. Cela induit donc un remplissage vasculaire précoce et adapté, associé ou non à l'utilisation d'amines vasopressives, ainsi qu'un support transfusionnel éventuel [62]. Une prise en charge préventive est également nécessaire : prévention des décompensations de tares (décompensation diabétique, cardiaque) et de décubitus (anticoagulation préventive), prévention du catabolisme et du déséquilibre de l'état nutritionnel, si besoin avec instauration d'une nutrition parentérale [71] ou entérale hyperprotidique et hypercalorique.

■ Thérapies controversées, actuelles et futures

En dehors de l'antibiothérapie et de la chirurgie, certaines équipes ont utilisé des traitements complémentaires qui semblent intéressants, mais dont l'utilité reste encore à définir.

« Vacuum-assisted closure » (VAC®)

Le VAC® ou cicatrisation par la technique de pression négative est utilisé par certaines équipes. Ce système coûteux peut être mis en place au niveau du périnée mais plus difficilement que sur d'autres régions anatomiques. Dès lors, son utilisation est particulièrement intéressante pour maintenir des greffes de peau sur des surfaces concaves [72]. Le VAC® peut être également intéressant dans cette indication, pour sa composante de drainage des sérosités. Dans le service de chirurgie plastique de Saint-Louis, son utilisation reste exceptionnelle. Quant à la stimulation du bourgeonnement, nous lui préférons les alginates humidifiés.

Miel

Le miel appliqué localement après le débridement chirurgical aurait des vertus antiseptiques et antifongiques grâce à certains composés comme le peroxyde d'hydrogène (antiseptique notamment antianaérobie), l'acide phénolique (modifications de la perméabilité membranaire) et les flavonoïdes (antioxydants) [47, 73]. Par ailleurs, il s'agit d'un composé hypertonique favorisant la diminution des phénomènes inflammatoires et œdémateux après détersion des éléments nécrotiques [47].

Antibiotiques locaux

Certains auteurs ont utilisé des antibiotiques topiques (solutions, crèmes) après le débridement chirurgical [65]. Leur efficacité reste encore à déterminer.

Oxygénothérapie hyperbare (OTH)

Cette technique était basée sur le fait que l'OTH pouvait inhiber la prolifération des anaérobies. Son efficacité repose sur des phénomènes biologiques récemment étudiés : augmentation des capacités de destruction des aérobies par les leucocytes, stimulation de la formation des fibres de collagène, résistance accrue des tissus par augmentation des taux de superoxyde dismutase (enzyme antioxydante), diminution de l'œdème, création d'une zone hyperoxygénée jouant le rôle d'une barrière contre l'extension de l'infection, diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires [74]. Cependant, l'accessibilité à un caisson hyperbare est limitée (23 centres en France) et la répétition des séances est aussi un facteur limitant son recours en pratique quotidienne. De plus, des données plus récentes sur un impact thérapeutique de l'OTH dans les gangrènes des OGE sont contradictoires [5, 24, 62, 74-76]. Les études restent globalement insuffisantes pour établir sa place dans le traitement de la gangrène des OGE.

Perfusions d'immunoglobulines

L'utilisation des immunoglobulines par voie intraveineuse repose sur le principe d'empêcher l'activation directe des lymphocytes T par les toxines bactériennes. Si l'on prend l'exemple de *Streptococcus pyogenes*, celui-ci libère des exotoxines qui se comportent comme des superantigènes. Ces derniers ont la capacité de court-circuiter les étapes habituelles de la présentation d'un antigène aux lymphocytes T. Ils ont donc la faculté de provoquer une libération massive de cytokines pro-inflammatoires en activant directement les lymphocytes T. Takei et al. ont montré que les immunoglobulines intraveineuses comportaient des anticorps qui inhibaient l'action de ces superantigènes, et pouvaient dès lors avoir un rôle dans la gangrène des OGE en empêchant l'activation directe des lymphocytes T [77]. Malgré des résultats encourageants sur un faible nombre de patients, il n'existe actuellement pas de recommandation concernant l'utilisation de ces immunoglobulines, et certains les réservent aux patients ayant des critères de mauvais pronostic et une infection à streptocoque confirmée [78].

■ Conclusion

La gangrène des OGE est une affection grave qui, malgré les progrès de la réanimation et des techniques chirurgicales, reste grevée d'un pronostic péjoratif. Les données récentes laissent émerger l'espoir de nouvelles ressources thérapeutiques, susceptibles d'améliorer aussi bien le pronostic que les séquelles esthétiques et psychologiques. Des études complémentaires méthodologiquement fiables restent cependant nécessaires afin d'aboutir à une prise en charge standardisée et efficace des gangrènes des OGE.

Points essentiels

Gangrène des OGE (de Fournier)
• Maladie grave au pronostic qui reste sombre (20 % à 50 % de mortalité)
• Causes locorégionales à rechercher dans 80 % des cas (urinaire, périnéale, digestive)
• Facteurs de risque « généraux » à rechercher : diabète, immunodépression
• Prise en charge thérapeutique réalisée en urgence
• Prise en charge thérapeutique médicochirurgicale dans une unité de soins intensifs
• Délai de mise en place du traitement chirurgical : facteur pronostique majeur
• Reconstruction chirurgicale à distance souvent nécessaire
• Place des thérapeutiques associées (comme l'OTH) à discuter

Références

[1] Baurienne H. Sur une plaie contuse qui s'est terminée par le sphacèle du scrotum. *J Med Chir Pharm* 1764;**20**:251-3.
[2] Litchfield WR. The bittersweet demise of Herod the Great. *J R Soc Med* 1998;**91**:283-4.
[3] Fournier JA. Étude clinique de la gangrène foudroyante de la verge. *Semin Méd* 1884;**4**:69-74.
[4] Tuncel A, Aydin O, Tekdogan U, Nalcacioglu V, Capar Y, Atan A. Fournier's gangrene: three years of experience with 20 patients and validity of the Fournier's Gangrene Severity Index Score. *Eur Urol* 2006;**50**:838-43.
[5] Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1 726 cases. *Br J Surg* 2000;**87**:718-28.
[6] Spirnak JP, Resnick MI, Hampel N. Fournier's gangrene: report of 20 patients. *J Urol* 1984;**131**:289-92.
[7] Yeniyol CO, Suelozgen T, Arslan M, Ayder AR. Fournier's gangrene: experience with 25 patients and use of Fournier's gangrene severity index score. *Urology* 2004;**64**:218-22.
[8] Jeong HJ, Park SC, Seo IY, Rim JS. Prognostic factors in Fournier's gangrene. *Int J Urol* 2005;**12**:1041-4.
[9] Gerber GS, Guss SP, Pielet RW. Fournier's gangrene secondary to intra-abdominal processes. *Urology* 1994;**44**:779-82.
[10] Gaeta M, Volta S, Minutoli A, Bartiromo G, Pandolfo I. Fournier gangrene caused by a perforated retroperitoneal appendix: CT demonstration. *AJR Am J Roentgenol* 1991;**156**:341-2.
[11] Eke N. Colorectal cancer presenting as Fournier's gangrene. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:858-9.
[12] Klutke CG, Miles BJ, Obeid F. Unusual presentation of sigmoid diverticulitis as an acute scrotum. *J Urol* 1988;**139**:380-1.
[13] Berveiller P, Tariel E, Benayoun M, Bourgeois E, Desgrandchamps F. Fatal intraurethral foreign body. *Presse Med* 2010;**39**:408-9.
[14] Clayton MD, Fowler JE, Sharifi R. Causes, presentation and survival of fifty-seven patients with necrotizing fasciitis of the male genitalia. *Surg Gynecol Obstet* 1990;**170**:49-53.
[15] Enriquez JM, Moreno S, Devesa M, Morales V, Platas A, Vicente E. Fournier's syndrome of urogenital and anorectal origin: a retrospective, comparative study. *Dis Colon Rectum* 1987;**30**:33-7.
[16] Paty R, Smith AD. Gangrene and Fournier's gangrene. *Urol Clin North Am* 1992;**19**:149-55.
[17] Dahm P, Roland FH, Vaslef SN, Moon RE, Price DT, Georgiade GS, et al. Outcome analysis in patients with primary necrotizing faciitis of male genitalia. *Urology* 2000;**56**:31-6.
[18] Bejanga BI. Fournier's gangrene. *Br J Urol* 1979;**51**:312-6.
[19] Rotondo N. Fournier's gangrene: an unusual presentation of sepsis. *J Emerg Med* 2002;**23**:413-4.
[20] Benizri E, Fabiani P, Migliori G, Chevallier D, Peyrottes A, Raucoules M, et al. Gangrene of the perineum. *Urology* 1996;**47**:935-9.
[21] Salvino C, Harford FJ, Dobrin PB. Necrotizing infections of the perineum. *South Med J* 1993;**86**:908-11.
[22] Laor E, Palmer LS, Tolia BM, Reid RE, Winter HI. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *J Urol* 1995;**154**:89-92.
[23] Levenson RB, Singh AK, Novelline RA. Fournier gangrene: role of imaging. *Radiographics* 2008;**28**:519-28.
[24] Shupak A, Shoshani O, Goldenberg I, Barzilai A, Moskuna R, Burztein S. Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygenation therapy? *Surgery* 1995;**118**:873-8.
[25] Loulergue P, Mahe V, Bougnoux ME, Poiree S, Hot A, Lortholary O. Fournier's gangrene due to *Candida glabrata*. *Med Mycol* 2008;**46**:171-3.
[26] Cabrera H, Skoczdopole L, Marini M, Della Giovanna P, Saponaro A, Echeverría C. Necrotizing gangrene of the genitalia and perineum. *Int J Dermatol* 2002;**41**:847-51.
[27] Attah CA. New approach in the management of Fournier's gangrene. *Br J Urol* 1992;**70**:78-80.
[28] Giuliano A, Lewis Jr. F, Hadley K, Blaisdell FW. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 1977;**134**:52-7.
[29] Jones RB, Hirschmann JV, Brown GS, Tremann JA. Fournier's syndrome: necrotizing subcutaneous infection of the male genitalia. *J Urol* 1979;**122**:279-82.
[30] Chhatwal GS, McMillan DJ. Uncovering the mysteries of invasive streptococcal diseases. *Trends Mol Med* 2005;**11**:152-5.
[31] Jarrin I, Gachot B. Anaerobic bacteria soft tissue infection. Etiology, diagnosis, treatment. *Rev Prat* 1998;**48**:1109-14.
[32] Smith GL, Bunker CB, Dinneen MD. Fournier's gangrene. *Br J Urol* 1998;**81**:347-55.
[33] Safioleas M, Stamatakos M, Mouzopoulos G, Diab A, Kontzoglou K, Papachristodoulou A. Fournier's gangrene: exists and it is still lethal. *Int Urol Nephrol* 2006;**38**:653-7.
[34] Uppot RN, Levy HM, Patel PH. Fournier gangrene. *Radiology* 2003;**226**:115-7.
[35] Saijo S, Kuramoto Y, Yoshinari M, Tagami H. Extremely extended Fournier's gangrene. *Dermatologica* 1990;**181**:228-32.
[36] Rajbhandari SM, Wilson RM. Unusual infections in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;**39**:123-8.
[37] Osegbe DN, Akaiso OE, Panchalingam L, Dania F, Harry A, Ashiru B. Fournier's gangrene: infective gangrene of the genitalia. *Lagos J Surg* 1998;**1**:3-8.
[38] Elem B, Ranjan P. Impact of immunodeficiency virus (HIV) on Fournier's gangrene: observations in Zambia. *Ann R Coll Surg Engl* 1995;**77**:283-6.
[39] Berg A, Armitage JO, Burns CP. Fournier's gangrene complicating aggressive therapy for hematologic malignancy. *Cancer* 1986;**57**:2291-4.
[40] Naithani R, Kumar R, Mahapatra M. Fournier's gangrene and scrotal ulcerations during all-trans-retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;**51**:303-4.
[41] Van Brien P, Mattelaer J, Billiet I. Fournier's gangrene. Report of three cases and review of the literature. *Acta Urol Belg* 1990;**58**:161-70.
[42] Thomas HO. Idiopathic gangrene of the scrotum in West Africans. *Br J Urol* 1953;**25**:60-3.
[43] Adams Jr. JR, Mata JA, Bocchini JA, Venable DD, Culkin DJ, Bocchini Jr. JA. Fournier's gangrene in children. *Urology* 1990;**35**:439-41.
[44] Randall A. Idiopathic gangrene of the scrotum. *J Urol* 1920;**4**:219-35.
[45] Lonergan S, Rodriguez RM, Schaulis M, Navaran P. A case series of patients with black tar heroin-associated necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 2004;**26**:47-50.
[46] Darke SG, King AM, Slack WK. Gas gangrena and related infection: classification, clinical features and aetiology, management and mortality. A report of 88 cases. *Br J Plast Surg* 1977;**64**:104-12.
[47] Kabay S, Yucel M, Yaylak F, Algin MC, Hacioglu A, Kabay B, et al. The clinical features of Fournier's gangrene and the predictivity of the Fournier's Gangrene Severity Index on the outcomes. *Int Urol Nephrol* 2008;**40**:997-1004.
[48] Verna G, Fava F, Baglioni E, Cannatà M, Devalle L, Fraccalvieri M. Fournier's gangrene: remarks on two clinical cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2004;**49**:37-42.
[49] Adeyokunnu AA. Fournier's syndrome in infants. A review of cases from Ibadan, Nigeria. *Clin Pediatr* 1983;**22**:101-3.
[50] Rajan DK, Scharer KA. Radiology of Fournier's gangrene. *AJR Am J Roentgenol* 1998;**170**:163-8.
[51] Sherman J, Solliday M, Paraiso E, Becker J, Mydlo JH. Early CT findings of Fournier's gangrene in a healthy male. *Clin Imaging* 1998;**22**:425-7.
[52] Andresen R, Wegner HE. Fournier's gangrene: viability monitoring of subcutaneously transported testis following extensive debridement by color-coded duplex sonography and nuclear magnetic resonance. *Urol Int* 1998;**60**:130-2.

[53] Kickuth R, Adams S, Kirchner J, Pastor J, Simon S, Liermann D. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of Fournier's gangrene. *Eur Radiol* 2001;**11**:787-90.

[54] Yanar H, Taviloglu K, Ertekin C, Guloglu R, Zorba U, Cabioglu N, et al. Fournier's gangrene. Risk factors and strategies for management. *World J Surg* 2006;**30**:1750-4.

[55] Ferreira PC, Reis JC, Amarante JM, Silva AC, Pinho CJ, Oliveira IC, et al. Fournier's gangrene: a review of 43 reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg* 2007;**119**:175-84.

[56] Corcoran AT, Smaldone MC, Gibbons EP, Walsh TJ, Davies BJ. Validation of the Fournier's gangrene severity index in a large contemporary series. *J Urol* 2008;**180**:944-8.

[57] Unalp HR, Kamer E, Derici H, Atahan K, Balci U, Demirdoven C, et al. Fournier's gangrene: evaluation of 68 patients and analysis of prognostic variables. *J Postgrad Med* 2008;**54**:102-5.

[58] Palmer LS, Winter HI, Tolia BM, Reid RE, Laor E. The limited impact of involved surface area and surgical débridement on survival in Fournier's gangrene. *Br J Urol* 1995;**76**:208-12.

[59] Norton KS, Johnson LW, Perry T, Perry KH, Sehon JK, Zibari GB. Management of Fournier's gangrene: an eleven year retrospective analysis of early recognition, diagnosis, and treatment. *Am Surg* 2002;**68**:709-13.

[60] Tomono H, Kitamura H, Iwase M, Kuze S, Toyoda H, Mori N, et al. Successful treatment of Fournier's gangrene with the assistance of preoperative computed tomography in an elderly man: report of a case. *Surg Today* 2004;**34**:383-5.

[61] Binder JP, Revol M, Servant JM. Dermohypodermites bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, 45-150-A, 2007.

[62] Ong HS, Ho YH. Genitoperineal gangrene: experience in Singapore. *Aust N Z J Surg* 1996;**66**:291-3.

[63] Hollabaugh Jr. RS, Dmochowski RR, Hickerson WL, Cox CE. Fournier's gangrene: therapeutic impact of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1998;**101**:94-100.

[64] Revol M, Binder JP, Danino A, May P, Servant JM. *Manuel de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*. Montpellier: Sauramps Médical; 2009.

[65] Saffle JR, Morris SE, Edelman L. Fournier's gangrene: management at a regional burn center. *J Burn Care Res* 2008;**29**:196-203.

[66] Frezza EE, Atlas I. Minimal debridement in the treatment of Fournier's gangrene. *Am Surg* 1999;**65**:1031-4.

[67] Yaghan RJ, Al-Jaberi TM, Bani-Hani I. Fournier's gangrene: changing face of the disease. *Dis Colon Rectum* 2000;**43**:1300-8.

[68] Corman JM, Moody JA, Aronson WJ. Fournier's gangrene in a modern surgical setting: improved survival with aggressive management. *BJU Int* 1999;**84**:85-8.

[69] Maguiña P, Palmieri TL, Greenhalgh DG. Split thickness skin grafting for recreation of the scrotum following Fournier's gangrene. *Burns* 2003;**29**:857-62.

[70] Atik B, Tan O, Ceylan K, Etlik O, Demir C. Reconstruction of wide scrotal defect using superthin groin flap. *Urology* 2006;**68**:419-22.

[71] Baskin LS, Dixon C, Stoller ML, Carroll PR. Pyoderma gangrenosum presenting as Fournier's gangrene. *J Urol* 1990;**144**:984-6.

[72] Schaffzin DM, Douglas JM, Stahl TJ, Smith LE. Vacuum-assisted closure of complex perineal wounds. *Dis Colon Rectum* 2004;**47**:1745-8.

[73] Wahdan HA. Causes of the antimicrobial activity of honey. *Infection* 1998;**26**:26-31.

[74] Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 2005;**189**:462-6.

[75] Pizzorno R, Bonini F, Donelli A, Stubinski R, Medica M, Carmignani G. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of Fournier's disease in 11 male patients. *J Urol* 1997;**158**:837-40.

[76] Morpurgo E, Galandiuk S. Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am* 2002;**82**:1213-24.

[77] Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993;**91**:602-7.

[78] Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome-a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:800-7.

P. Berveiller, Interne des hôpitaux de Paris (paul.berveiller@sat.aphp.fr).
Université Paris Diderot, Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

P. May, Praticien hospitalier universitaire.
Université Paris Diderot, Service de chirurgie plastique et reconstructrice, Centre hospitalier universitaire Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

F. Dubosq, Chef de clinique-assistant.
Université Paris Diderot, Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

J.-P. Binder, Praticien hospitalier à temps partiel.
Service de chirurgie plastique et reconstructrice, Centre hospitalier universitaire Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

M. Revol, Professeur des Universités, praticien hospitalier.
J.-M. Servant, Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Université Paris Diderot, Service de chirurgie plastique et reconstructrice, Centre hospitalier universitaire Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

F. Desgrandchamps, Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Université Paris Diderot, Service d'urologie, Centre hospitalier universitaire Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Berveiller P., May P., Dubosq F., Binder J.-P., Revol M., Servant J.-M., Desgrandchamps F. Gangrène des organes génitaux externes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-642-A-10, 2011.

Varicocèle

Urologie [18-648-A-10] **(1992)**

Jacques Biserte : professeur des Universités
Laurent Lemaitre : professeur des Universités
Jean-Marc Rigot : praticien hospitalier
Service d'urologie, CHRU, hôpital Claude-Huriez, 59037 Lille cedex France

Résumé

Déjà décrite par Celsius, Hippocrate, et mentionnée par Paré, la varicocèle, qui n'existe chez aucun quadrupède, pose encore beaucoup d'énigmes, tant sur son mécanisme d'apparition, même si elle est effectivement liée à la station debout, que pour son retentissement sur la fécondité masculine.

Dès 1929 avec Macomber et Sanders, et surtout à la suite de Tulloch en 1955 [89], l'attention était attirée sur les possibilités d'amélioration du sperme par traitement chirurgical d'une varicocèle. Les travaux de McLeod (1965) [56] sur le « seminal stress pattern » et les publications de Dubin et Amelar (1970) [24] déclenchaient la recherche, et le traitement, systématique d'une varicocèle chez l'homme hypofertile. Depuis lors, la varicocèle est souvent présentée comme la cause la plus fréquente d'infertilité masculine.

Parallèlement, le traitement de la varicocèle évoluait de la simple résection scrotale à la ligature de la veine spermatique au niveau inguinal pour Ivannissevitch en 1918 [42], puis haute rétropéritonéale avec Palomo en 1949 [68] jusqu'au traitement microchirurgical préconisé dès 1970 par Ishigami [41].

Haut de page

DÉFINITION

La varicocèle est la dilatation variqueuse des veines du plexus pampiniforme. Il paraît abusif d'inclure dans cette définition la notion de reflux veineux, surtout en le limitant au seul reflux rénospermatique, qui ne semble pas toujours en cause, ne serait-ce que pour la varicocèle secondaire.

Haut de page

INCIDENCE

L'incidence de la varicocèle, de même que l'appréciation de son caractère uni- ou bilatéral, varie beaucoup selon les critères diagnostiques adoptés (clinique, ultrasonique, thermographique ou radiographique). En tout cas, la varicocèle clinique est essentiellement gauche (95 à 100 % des cas), rarement bilatérale ou droite.

L'incidence dans la population générale adulte, souvent recherchée chez de jeunes recrues, est estimée aux environs de 15 % (tableau I). L'incidence dans la population des hommes infertiles, où les recensements sont nombreux mais peut-être faussés par l'effet de recrutement, varie de 4 à 40 %, mais le plus souvent aux alentours de 30 %, soit le double de la population masculine en général (tableau II). Quant à l'incidence chez l'enfant et l'adolescent (tableau III), elle est à l'âge pubertaire très proche de celle de l'adulte, la varicocèle pouvant apparaître dès l'âge de 5 à 6 ans .

Haut de page

ANATOMIE

Les veines du testicule se répartissent en deux réseaux, superficiel et profond [97].

Réseau profond

Le réseau profond comprend un groupe veineux antérieur, le plexus pampiniforme, et un groupe postérieur, le plexus crémastérien.

Plexus pampiniforme

Il draine le sang du testicule et de la tête de l'épididyme. Six à dix veines anastomosées entre elles et cheminant à la partie antérieure prédéférentielle du cordon spermatique deviennent trois à cinq au niveau de l'orifice profond du canal inguinal, puis le plus souvent une seule veine spermatique qui s'abouche à gauche à angle droit dans la veine rénale gauche, à droite à angle aigu dans la veine cave inférieure. Il existe de nombreuses variations du nombre des veines spermatiques ; dans 10 à 20 % des cas la veine spermatique droite se termine dans la veine rénale droite ou à la jonction veine rénale droite - veine cave inférieure .

Plexus crémastérien

Il draine le sang du corps et de la queue de l'épididyme. Il est composé de veines crémastériennes anastomosées entre elles et situées à la partie postérieure du cordon, en dehors de la fibreuse propre. Les veines se terminent dans la crosse de la veine épigastrique

qui se jette dans la veine iliaque externe.

Veine déférentielle

Il existe également une veine déférentielle accompagnant le canal déférent, à l'intérieur de la fibreuse du cordon, qui rejoint par le plexus de Santorini la veine hypogastrique.

Réseau superficiel

Le réseau superficiel des veines scrotales comprend deux groupes :

- superficiel, rejoignant la veine honteuse externe et la saphène interne d'une part, les veines périnéales superficielles et honteuses internes d'autre part ;
- profond, rejoignant le « carrefour veineux du pôle caudal du testicule de Gaudin » [30] qui, en regard de l'anse épididymodéférentielle, met en relation plexus pampiniforme, crémastérien, veine déférentielle et réseau superficiel ; il existe donc des anastomoses entre les systèmes veineux profond et superficiel au niveau du scrotum jusqu'à l'orifice inguinal superficiel ; les groupes antérieur et postérieur du réseau profond (pampiniforme et crémastérien) sont largement anastomosés ; enfin, il existe des anastomoses pré- et rétropubiennes entre réseaux droit et gauche.

Haut de page

ANATOMIE RADIOLOGIQUE

La pratique des phlébographies diagnostiques, thérapeutiques ou peropératoires a permis de préciser différents aspects du drainage veineux du testicule.

Système valvulaire

Dans un travail désormais classique, Ahlberg [1] avait montré l'absence de valvule de la veine spermatique dans 40 % des cas à gauche et 23 % à droite (ainsi qu'une incompétence valvulaire dans 8 % des cas à gauche et 4 % à droite). Pourtant Nadel et White [63] retrouvaient, au cours d'une série de 42 autopsies, des valves présentes dans 100 % des cas à gauche, et dans 69 % à droite, valves se situant à moins de 1 cm de la terminaison (valvule ostiale) dans 89 % des cas à droite et 77 % des cas à gauche (cette terminaison étant par ailleurs unique dans 82 % des cas à droite et à gauche).

Anastomoses

Les anastomoses les plus fréquentes sont :

- à droite [10] :
  - anastomose avec le système colique droit réalisant le tronc colique (29 %) vers la veine mésentérique supérieure ;

- avec la veine rénale droite et/ou le cercle veineux exorénal (15 à 18 %) ;
- avec les veines intercostales, lombaires, périvertébrales, la veine cave inférieure, les veines périurétérales ;

- à gauche [9] :
  - anastomose avec le système veineux rénal et périrénal pouvant court-circuiter la valvule ostiale (et imposant en l'absence de reflux rénospermatique l'injection systématique de la veine rénale au cours des phlébographies) ;
  - avec la veine lombaire ascendante, la veine cave inférieure et la veine mésentérique inférieure ;
  - avec des veines coliques, valvulées, fonctionnant dans le sens colique spermatique.

Nombre

Le nombre de veines spermatiques est variable. A gauche la proportion de veines uniques est de 14 % au niveau crural, 44 % au niveau iliaque, 78 % au niveau lombaire (respectivement 7,37 et 81 % à droite) [91].

Haut de page

MÉCANISME DE LA VARICOCÈLE : VARICOCÉLOGENÈSE

Varicocèle symptomatique ou secondaire

Elle est classiquement secondaire à l'obstruction de la veine rénale, au cours du cancer du rein en particulier. Legueu lui reconnaissait deux mécanismes toujours péjoratifs : la compression de la veine spermatique par la tumeur ou des adénopathies, et la thrombose veineuse rénale ; mais ces deux mécanismes n'expliquent vraisemblablement pas toutes les varicocèles secondaires.

Il pourrait s'agir également d'un drainage direct de la circulation tumorale dans la veine spermatique. Cette hypothèse n'est cependant pas confirmée par l'existence de métastases scrotales au plexus pampiniforme ou de varicocèle aiguë à partir d'une tumeur rénale, phénomènes qui semblent exceptionnels.

Varicocèle primitive

Parmi les éléments responsables de l'apparition d'une varicocèle, qui est bien liée à la station debout, on a pu invoquer :

- l'insuffisance du tube fasciomusculaire du cordon spermatique (par atrophie du crémaster) ;
- le long trajet vertical de la veine spermatique gauche ;
- son abouchement à angle droit dans la veine rénale gauche ;
- des valvules absentes ou incompétentes dans près de 50 % des cas [1] ; mais ces chiffres ne correspondent pas à l'incidence clinique de la varicocèle (15 %) ;
- le gradient de pression entre veine cave, veine rénale et veine spermatique qui sont de

taille différente.

En fait, il faut surtout retenir deux facteurs :

- le reflux rénospermatique, qui peut être dû soit à l'augmentation de pression dans la veine rénale, soit à la diminution de pression dans la veine spermatique (elle-même en rapport par exemple avec la dilatation du plexus pampiniforme...) ;
- l'existence de la pince aortomésentérique (« nutcracker phenomenon » ou phénomène du casse-noix), qui augmente la pression dans la veine rénale gauche. Ce phénomène a pu être authentifié par la mesure au cours de phlébographies du gradient de pression rénocave qui se majore d'ailleurs nettement en position debout à cause des différences de mobilité relative de l'artère mésentérique supérieure et de la veine rénale gauche . Dans ces conditions, le reflux serait dû au gradient de pression, et l'apparition et la taille de la varicocèle dépendraient de la présence ou de l'absence de valvule compétente. D'autres auteurs récusent cependant ce gradient rénocave [7]. En tout cas, l'absence de phénomène comparable à droite, le gradient de pression important entre la veine spermatique et la veine cave inférieure, l'abouchement à angle aigu, l'existence plus fréquente de valvules à droite expliqueraient la moins grande fréquence de la varicocèle de ce côté.

Cependant, ces mécanismes n'expliquent pas que certaines varicocèles soient inchangées, voire aggravées après ligature de la veine spermatique.

Coolsaet [23] propose l'existence de trois types de varicocèle sur des constatations phlébographiques :

- le type I, où l'élément primordial est l'anomalie de la veine spermatique (valves absentes ou incompétentes) avec ou sans phénomène de la pince aortomésentérique (« nutcracker » proximal) ou existence d'un shunt rénospermatique (veine néphrogénitale de Shafik [80]) court-circuitant la valvule ostiale. Ce type I représenterait 80 % des cas ;
- le type II (moins de 20 % des cas), avec reflux dans les veines déférentielles et/ou crémastériennes à partir de la veine iliaque primitive gauche elle-même comprimée à sa terminaison par l'origine de l'artère iliaque primitive droite (« nutcracker » distal). Dans ce cas, la voie de drainage demeurée normale est la veine spermatique dont la ligature risque d'être insuffisante ou même nocive ;
- le type III, beaucoup plus rare, où les deux mécanismes précédents sont associés (anomalie veineuse spermatique avec ou sans « nutcracker » proximal et « nutcracker » distal).

Haut de page

CLINIQUE

Les circonstances de découverte d'une varicocèle sont :

- un examen systématique (médecine scolaire ou militaire) ;
- une déformation isolée du scrotum ;
- une symptomatologie fonctionnelle : gêne, pesanteur, voire douleur vraie, surtout en position debout ou à l'effort physique intense ou prolongé, souvent calmée par le décubitus ;
- le bilan d'une infertilité masculine ;
- très rarement des complications locales : rupture non traumatique [4] ou

thrombophlébite du plexus pampiniforme.

L'inspection en position debout peut découvrir une déformation de la partie postérieure et supérieure du scrotum, plus ou moins volumineuse, en arrière du testicule, et qui diminue en décubitus.

La palpation retrouve une tuméfaction mollasse, surtout impulsive à la toux et augmentant de volume à l'épreuve d'expiration à glotte fermée (manoeuvre de Valsalva), dont la consistance est parfois comparée à celle d'un « sac de vers ».

On appréciera la taille du testicule homolatéral soit par comparaison à l'autre côté soit mieux avec un orchimètre. Le testicule gauche est, en effet, souvent plus petit et plus mou que le droit. En position couchée, la varicocèle disparaît ou diminue nettement, mais se reproduit à la toux et à la manoeuvre de Valsalva sauf si on comprime manuellement le cordon spermatique.

Le diagnostic différentiel avec les autres tuméfactions scrotales est, en général, aisé. Il ne faut cependant pas confondre un réflexe crémastérien exagéré (sous un scrotum épais ou rétracté) avec l'impulsion à la toux d'une varicocèle de petite taille.

Des classifications cliniques ont été proposées (Dubin et Amelar) [5] :

- degré 1 : varicocèle non visible mais palpable ;
- degré 2 : varicocèle visible et palpable ;
- degré 3 : grosse varicocèle (le degré 0 correspondant à la varicocèle infraclinique).

La varicocèle secondaire a des caractéristiques cliniques particulières qui doivent attirer l'attention [11]. Il s'agit d'une varicocèle droite, ou gauche d'apparition récente, chez l'homme de plus de 40 ans (mais aussi chez l'enfant porteur d'un néphroblastome) [6]. Elle existe aussi bien en position debout que couchée ou genupectorale. Elle est souvent douloureuse et peu variable avec la position. Sa date d'apparition est souvent connue. Une distinction est même théoriquement possible entre obstruction et compression de la veine spermatique selon que la varicocèle persiste ou diminue en position genupectorale (J.-L. Petit).

Haut de page

PARACLINIQUE

Les varicocèles de petit volume peuvent être de diagnostic clinique difficile. Les varicocèles dites infracliniques sont bien entendu uniquement des découvertes d'examens complémentaires.

Echographie scrotale

Elle peut révéler les images hypoéchogènes rétrotesticulaires et intra-funiculaires dont le diamètre augmente à l'épreuve de Valsalva. En fait, les varicocèles visibles en échographie sont toujours palpables cliniquement (d'autant plus que l'échographie est souvent réalisée en décubitus).

Thermographie scrotale

La thermographie scrotale [52] en plaque ou mieux la téléthermographie par caméra infrarouge en chambre climatisée sont d'une totale innocuité. En cas de varicocèle, on observe une différence de température entre les deux hémiscrotums d'au moins 1 degré mais cette méthode compare forcément les deux côtés.

Doppler

Il fait pour beaucoup partie intégrante du diagnostic de la varicocèle. Il permet d'objectiver le reflux veineux. On utilise un Doppler directionnel (parfois même bidirectionnel) et enregistreur. La sonde idéale est de 4 MHz. Le patient est en décubitus dorsal, sonde placée en latéroscrotal près de la racine du scrotum, au niveau du hile du testicule. On peut repérer l'artère spermatique dont la courbe est enregistrée. La veine spermatique est, le plus souvent, en avant de l'artère, presque toujours dupliquée. Il faut cependant explorer aussi la partie postérieure du cordon. La veine spermatique est normalement à peu près silencieuse. On peut s'aider d'une brève pression manuelle sur la région inguinale pour la repérer. Le patient réalise alors une manoeuvre de Valsalva. A l'état normal, il ne se passe rien ou si un souffle, rythmé par la respiration, était perçu, il disparaît. Une inversion du flux de moins de une seconde ne peut être considérée comme pathologique. En cas de varicocèle, un reflux spontané pendant l'inspiration peut déjà être noté ; la manoeuvre de Valsalva provoque une inversion du flux de plus de deux secondes, le plus souvent pendant toute la durée de l'apnée, ce phénomène étant reproductible [94]. Le même examen doit être pratiqué des deux côtés et permet, entre des mains expertes, de rechercher des anastomoses droite-gauche.

En utilisant un Doppler bidirectionnel, il est pour certains [81] possible de mettre en évidence deux types de varicocèle, avec ou sans drainage dans les veines crémastériennes et/ou déférentielles.

Le Doppler se révèle être un examen extrêmement sensible, simple, non invasif, qui découvre beaucoup de reflux spermatiques, aussi bien à gauche qu'à droite. Dans une série de 25 patients [93] consultant pour stérilité, le Doppler met en évidence 14 varicocèles (56 %) contre 9 pour l'examen clinique (36 %), 11 pour la thermographie (44 %), 14 pour la scintigraphie (56 %) et 17 pour la phlébographie spermatique (68 %).

Dans une autre série de 50 patients [54], toutes les varicocèles cliniques ont été confirmées par le Doppler (34/50 à gauche soit 68 % et 24/50 à droite) plus 12 varicocèles infracliniques à gauche (24 %) et 21 à droite (42 %).

Scintigraphie

La scintigraphie au pertechnétate de technétium 99_m est également une épreuve non invasive mais complexe, utilisable pour le diagnostic d'une petite varicocèle. Elle met en évidence une augmentation unilatérale de la radioactivité scrotale à la phase veineuse. Sa sensibilité a pu être évaluée à 91 % par rapport à l'examen clinique et 85 % par rapport à la phlébographie [61]. Utilisée en séquence rapide, elle peut aussi révéler une variation du flux artériel testiculaire et la stase veineuse. La vitesse du reflux peut également être estimée [57].

Phlébographie

(et/ou reflux spermatique). Elle est aussi à l'origine de nombreuses études et hypothèses hémodynamiques sur la varicocélogenèse. Son emploi, autrefois uniquement réservé à ces deux indications, est actuellement beaucoup plus large en raison des possibilités de traitement non chirurgical (sclérose et embolisation) qu'elle permet.

La technique de la phlébographie spermatique est actuellement bien codifiée.

- A la voie jugulaire qui permet un cathétérisme dans l'axe de la veine cave inférieure, de la veine rénale gauche et de la veine spermatique gauche, la voie fémorale est préférée par la majorité des auteurs : l'utilisation de sondes préformées permet en effet le cathétérisme dans plus de 95 % de la veine spermatique avec le choix de sondes adaptées à la courbure de ces veines. Ce cathérisme s'effectue par la technique classique de Seldinger.
- Les sondes préformées permettent d'avancer le cathéter au-delà de l'ostium de la veine spermatique : le cathétérisme plus sélectif de la veine gonadique est facilité par l'utilisation de cathéter coaxial dont la petite taille actuelle (3 French, 4 French) lui permet de descendre jusqu'au niveau du segment iliaque, pelvien, voire inguinal.
- La très large prédominance des varicocèles gauches conduit la plupart à ne pratiquer en routine qu'un cathéterisme de la veine spermatique gauche sans essayer de pratiquer une étude de la veine controlatérale. D'autres recommandent la recherche systématique d'un reflux cavospermatique droit.
- Il faut préférer une table basculante classique télécommandée qui permet d'étudier la veine spermatique à différents degrés d'angulation afin d'éviter un reflux massif dans le plexus pampiniforme ou un drainage trop rapide dans la veine rénale. A gauche, en l'absence de reflux rénospermatique, il faut rechercher une anastomose rénospermatique, court-circuitant la valvule ostiale, en injectant le système veineux rénal. Le diagnostic est parfois évident : reflux dans la veine spermatique lors de l'opacification de la veine rénale gauche en position debout, veine spermatique de gros calibre, dilatation variqueuse des veines du plexus pampiniforme. Parfois, la mise en évidence du reflux nécessite une manoeuvre de Valsalva.

Les incidents du cathétérisme sont rares. Il s'agit surtout d'effraction veineuse, en général sans conséquence si ce n'est l'impossibilité de terminer l'examen et la sclérose.

On a cependant pu mettre en cause la fiabilité de la phlébographie pour le diagnostic du reflux. En effet, les valvules ostiales sont très proches de l'abouchement de la veine spermatique, moins de 1 cm [63], et si le cathéter est poussé au-delà de ces valvules, on aboutit à un faux diagnostic de reflux.

Pour d'autres [53], la forte pression d'injection pourrait à elle seule créer un reflux qui n'existe pas.

Haut de page

DOSAGES HORMONAUX [39]

Les études à ce sujet sont nombreuses et souvent contradictoires.

Taux hormonaux de base

- Le taux de testostérone plasmatique, périphérique ou dans la veine spermatique, est le plus souvent normal, parfois augmenté ou encore diminué, notamment chez des patients ayant également des troubles sexuels [22].
- Les taux d'estradiol et de LH sont normaux.
- Le taux de FSH est normal, ou élevé en cas d'oligospermie sévère.

Epreuves dynamiques

- La réponse au test à l'HCG, étudiant la fonction leydigienne, est variable selon l'hormone dosée.
- La réponse au test à la LHRH est souvent excessive chez des porteurs de varicocèles hypofertiles. De même, la réponse à ce test chez des sujets porteurs de varicocèle mais fertiles donne des résultats intermédiaires. Cela est en faveur d'une atteinte primitive de la fonction testiculaire (spermatogenèse et synthèse hormonale) par anomalie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire [39].

Prolactine

Elle est normale mais le test à la TRH peut donner une réponse supérieure à la normale, si la réponse au test à la LHRH est déjà excessive, argument de plus pour une atteinte testiculaire primitive.

Androgènes du plasma séminal

En ce qui concerne les androgènes du plasma séminal, que l'on peut considérer comme des marqueurs de la fonction testiculaire :

- la testostérone séminale est normale ;
- la déhydrotestostérone est souvent abaissée en cas d'oligospermie sévère et lorsque la réponse à la LHRH est excessive.

Ces différentes anomalies peuvent être interprétées comme la traduction d'une altération d'origine testiculaire de la synthèse hormonale et de la spermatogenèse chez certains sujets porteurs de varicocèle.

Haut de page

TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX

La varicocèle n'existe pas chez l'animal mais il est possible de la provoquer par ligature partielle de la veine rénale gauche chez le rat , le singe [45], le chien, ou du tronc lombotesticulaire chez le lapin [82].

Ces travaux expérimentaux concordent pour établir l'effet anti-spermatogénétique de la varicocèle ainsi que les faits suivants :

- la création d'une varicocèle gauche entraîne une augmentation de la température au niveau des deux testicules, expliquant l'effet bilatéral d'une varicocèle unilatérale [38] ;
- il n'y a pas de modification des taux hormonaux au niveau de la veine spermatique (sauf peut-être une élévation de la sérotonine) [22] ;
- on constate en général une augmentation du débit sanguin testiculaire bilatéral, débit qui peut se normaliser après ligature de la veine spermatique ;
- on observe des modifications histologiques au niveau des deux testicules, lésions souvent plus importantes et plus fréquentes à gauche qu'à droite (où elles sont inconstantes) et qui tendent à s'aggraver avec le temps [90] ;
- on observe enfin des modifications du sperme (oligospermie et/ou asthénospermie) comparable à celles observées en clinique et qui peuvent se normaliser après ligature de la veine spermatique [37].

De plus, la surrénalectomie homolatérale [37] n'a aucun effet protecteur ; de même les travaux chez le lapin (où la ligature partielle est réalisée en amont des veines surrénaliennes) [82] permettent d'affirmer que les altérations testiculaires et de la spermatogenèse ne sont pas en rapport avec un reflux de métabolites surrénaliens ou rénaux .

Haut de page

RETENTISSEMENT SUR LA FERTILITÉ (TABLEAU IV)

Sperme

Tous les hommes porteurs de varicocèle ne sont pas hypofertiles mais nombreux sont ceux qui ont un sperme légèrement anormal [80]. Des études réalisées chez des porteurs de varicocèle fertiles ont mis en évidence, par rapport à des sujets témoins fertiles, un volume supérieur de l'éjaculat, une numération de spermatozoïdes légèrement plus faible bien que dans les limites de la normale.

Les deux caractéristiques du sperme du sujet porteur d'une varicocèle hypofertile sont, de façon constante [90], l'oligospermie et l'asthénospermie. Par contre, le « seminal stress pattern » de McLeod [56] ne paraît plus spécifique d'une varicocèle (augmentation des formes immatures, têtes effilées). Les études qui avaient par la suite confirmé les travaux de McLeod n'étaient pas des séries comparées. De nombreux travaux ultérieurs, depuis ceux de Rodriguez-Rigau [75], n'ont pas retrouvé de différence significative en termes de morphologie des spermatozoïdes, même en tenant compte des nombreuses difficultés d'interprétation du spermogramme.

Biopsies testiculaires

Les biopsies testiculaires réalisées chez les porteurs de varicocèle hypofertiles confirment le caractère nocif de cette pathologie.

En microscopie optique ou électronique, les lésions prédominent à gauche mais sont souvent bilatérales et qualitativement identiques [35] ; plus rarement (environ 10 % des cas), elles n'existent qu'à droite . Pour certains, elles sont sans rapport avec la taille de la varicocèle. Pour d'autres, cette relation est évidente.

On observe des lésions de l'épithélium germinal et des tubes séminifères dont la membrane basale épaissie constitue un élément péjoratif . Il existe parfois une hyperplasie, parfois une hypoplasie leydigienne et pour certains des lésions prolifératives de l'endothélium des capillaires qui pourraient être irréversibles. Des biopsies testiculaires ont aussi été réalisées chez l'enfant et l'adolescent : les lésions y paraissent fréquentes (90 à 100 %) . Elles sont également souvent bilatérales et représentent pour certains auteurs un argument pour un traitement chirurgical précoce.

Atrophie testiculaire

En cas d'une varicocèle gauche, le testicule est souvent plus petit et plus mou que le droit. Cette atrophie testiculaire, le plus souvent appréciée par comparaison entre les deux testicules, peut aussi être bilatérale et doit donc idéalement être mesurée avec un orchimètre, par rapport à la taille d'un testicule normal en fonction de l'âge.

Le volume du testicule gauche es significativement plus petit chez le porteur d'une varicocèle [18], Plus la varicocèle est importante [19] ou ancienne [6], plus l'atrophie est marquée. Mais cela est contesté [66].

L'atrophie peut déjà exister chez l'enfant ou l'adolescent et représente pour beaucoup la justification du traitement chirurgical à cet âge (tableau V).

Haut de page

MÉCANISME DU RETENTISSEMENT DE LA VARICOCÈLE SUR LA FERTILITÉ

On a pu envisager :

- la stase veineuse et l'accumulation de métabolites testiculaires ou de testostérone ;
- l'hypoxie testiculaire ;
- l'augmentation de la température intrascrotale ;
- le reflux de métabolites toxiques d'origine rénale ou surrénale ;
- une insuffisance hormonale testiculaire primitive .

Stase veineuse

La stase veineuse [90] et l'hypoxie testiculaire n'ont pas été démontrées. De même il n'existe pas d'anomalie de la PO_2, de la PCO_2, des lactates et pyruvates, ni du pH dans le sang veineux spermatique. La phlébographie a souvent montré l'absence de stase sanguine.

Elévation de la température testiculaire

Elle a bien un effet néfaste sur la spermatogenèse tant chez l'homme que chez l'animal. Le gradient thermique abdominoscrotal met en jeu des échanges à contre-courant entre les veines du plexus pampiniforme et l'artère spermatique, mécanisme altéré en cas de varicocèle à cause de la dilatation veineuse et du reflux d'une part, de l'augmentation du flux artériel d'autre part.

Reflux de métabolites

Le reflux de métabolites surrénaliens ou rénaux a été évoqué :

- reflux de catécholamine [21] responsable d'une vasoconstriction testiculaire chronique d'abord réversible puis irréversible ;
- reflux de sérotonine dont la concentration veineuse spermatique était retrouvée élevée et qui est susceptible d'inhiber, in vitro, la synthèse des androgènes [17] ;
- reflux de prostaglandine (PGE, PGF).

En fait, si reflux de métabolites il y a, on devrait également retrouver des taux élevés de cortisol ou de rénine (ce qui n'est pas le cas) et il est difficile d'admettre que seuls les métabolites rénaux reflueraient et pas les autres ou inversement [90]. De plus, les travaux expérimentaux n'ont pas confirmé ces hypothèses.

Insuffisance testiculaire primitive

Les arguments en faveur d'une insuffisance testiculaire primitive sont :

- l'élévation du taux des gonadotrophines parfois notée ;
- une réponse anormalement élevée au test à la LHRH ;
- des anomalies qui sont également retrouvées à un degré moindre chez les porteurs de varicocèle fertiles.

Synthèse

Finalement, si la relation entre varicocèle et altération de la fonction testiculaire est à peu près certaine, le mécanisme de ce retentissement (en dehors peut-être de l'élévation de température) n'est pas connu et son importance en termes de fertilité est très difficile à apprécier. En clinique, l'existence d'une varicocèle n'est peut-être qu'un cofacteur, ce qui expliquerait les effets difficilement prévisibles de la varicocèle et de son traitement sur la fertilité masculine. Une expérimentation sur des rats [69] soumis à des gonadotoxines (cyclophosphamide ou nicotine) a ainsi démontré une gonadotoxicité plus élevée du cyclophosphamide si on créait chez l'animal une varicocèle ; ou encore que l'association nicotine et varicocèle est plus toxique que la nicotine seule ou la varicocèle seule. De même, Klaiber [47] a mis en évidence une oligospermie dix fois plus fréquente chez les porteurs d'une varicocèle fumeurs que chez les non-fumeurs ; l'oligospermie est également cinq fois plus fréquente chez le fumeur porteur d'une varicocèle que chez le fumeur sans varicocèle. Tout se passe comme si tabac et varicocèle se comportaient comme des cofacteurs.

Effets bilatéraux

Enfin, pour expliquer les effets bilatéraux d'une varicocèle unilatérale gauche, il faut admettre :

- soit l'existence d'une anastomose gauche-droite expliquant l'élévation de la température bilatérale retrouvée expérimentalement ;
- soit un mécanisme immunologique [31] à partir du testicule gauche ; des immunoglobulines liées aux spermatozoïdes ont été mises en évidence chez 32 % des sujets porteurs d'une varicocèle contre 15 % en général dans une population d'hommes

dits infertiles. Cependant, ce mécanisme immunologique n'a pas de support expérimental, notamment lors de la création d'une varicocèle gauche avec ablation simultanée du testicule gauche [33].

Une dernière explication aux effets bilatéraux est en fait l'existence d'une varicocèle bilatérale. Pour Cockett [19], 62 % des patients porteurs d'une varicocèle gauche ont également une varicocèle droite. En phlébographie, le pourcentage de reflux spermatique bilatéral atteint dans certaines séries 50 à 60 %. Pour les partisans de la bilatéralité, la négligence d'une varicocèle droite (souvent infraclinique) explique les mauvais résultats de la cure unilatérale gauche. Ces mauvais résultats peuvent cependant encore être améliorés par un traitement secondaire de la varicocèle droite. Dubin et Amelar [4] obtiennent, après cure d'une varicocèle gauche sans résultat et varicocélectomie droite, 55 % d'amélioration du sperme et un taux de grossesse de 43 % (41 cas). Mais cette notion de bilatéralité fréquente de la varicocèle est très controversée. Fuochi [28] ne retrouve aucun reflux droit en phlébographie sur 584 patients examinés. L'appréciation clinique est également très variable : Kursh [49] n'en découvre que 8 % (sur 100 sujets examinés), Sayfan [2] aucun sur 135 porteurs d'une varicocèle (1 479 sujets examinés), ou encore Pontonnier aucun sur 664 sujets porteurs d'une varicocèle [71] (tableau VI).

Haut de page

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Techniques chirurgicales

Les techniques de traitement chirurgical de la varicocèle sont nombreuses mais peuvent être regroupées selon trois principes :

- interruption du flux sanguin veineux spermatique (et en fait du reflux rénospermatique) ;
- modification (microchirurgicale) du drainage veineux du testicule ;
- modification du trajet du cordon spermatique.

Ligature de la veine spermatique

C'est Ivannissevitch et Gregorini [42] qui proposaient, dès 1918, la ligature de la veine spermatique par abord du cordon au niveau de l'orifice inguinal profond. Palomo (1939) [68] proposait à son tour une ligature rétropéritonéale haute de la veine spermatique et Marmar [60], en 1985, un abord sous-inguinal avec microdissection du cordon.

Finalement, les techniques d'interruption du flux veineux spermatique diffèrent donc surtout par leur niveau.

- L'*abord inguinal* (Ivannissevitch) est utilisable chez tous les patients même obèses ou très musclés. Il permet de vérifier et de lier éventuellement les veines crémastériennes et déférentielles (en refoulant le testicule dans la plaie). A ce titre, il peut être recommandé pour le traitement des grosses varicocèles. Par contre, le repérage de l'artère spermatique semble plus délicat à ce niveau.
- L'*abord rétropéritonéal haut* (Palomo, incision de type McBurney) permet en

principe une identification plus facile de l'artère et à ce niveau le nombre de veines spermatiques est limité. Il met à l'abri de lésions du déférent qui a déjà quitté le cordon. Certains recommandent ce niveau plutôt pour le traitement des petites et moyennes varicocèles car on ne voit pas les veines crémastériennes ou déférentielles.

- L'*abord sous-inguinal*, à l'orifice inguinal externe (Marmar), réalise une incision uniquement cutanée et sous-cutanée, sans ouverture musculoaponévrotique ; mais les veines sont nombreuses à ce niveau et il faut utiliser un grossissement et même scléroser les plus petites branches. Cet abord donne accès aux veines crémastériennes et déférentielles. On peut cependant lui reprocher de ne pas traiter d'éventuelles anastomoses croisées dont on sait qu'elles se situent du bord supérieur du pubis jusqu'au niveau de l'orifice inguinal interne.

Ces trois niveaux d'incision permettent éventuellement une chirurgie ambulatoire [46] avec reprise du travail au bout de deux à trois semaines pour les abords inguinal et rétropéritonéal, 48 heures pour l'abord sous-inguinal. L'abord sous-inguinal permet également une chirurgie sous anesthésie locale [60].

Certains auteurs recommandent l'utilisation de la phlébographie spermatique peropératoire proximale pour rechercher des collatérales hautes à lier et distale pour mettre en évidence les voies de drainage et d'éventuelles communications croisées. Pour certains [28] la phlébographie peropératoire diminue le taux de récidive par ligatures incomplètes. Pour Levitt [51], elle était utile 11 fois sur 28.

Plus récemment, est proposé le traitement par laparoscopie de la varicocèle, pour couper entre deux clips les veines spermatiques. L'artère spermatique est facilement repérée grâce au grossissement. La convalescence est courte.

Microchirurgie

Les techniques microchirurgicales ont pour but de redonner au plexus pampiniforme un drainage veineux correct (en évitant les complications des techniques d'interruption du flux veineux que sont l'hydrocèle et l'atrophie testiculaire). C'est Ishigami (1970) [41] qui proposa initialement une technique complexe d'anastomose spermaticosaphène terminoterminale. En 1976, Fox [73] réalisait une anastomose microchirurgicale de deux ou trois veines de plexus pampiniforme sur la saphène interne en terminolatéral. Belgrano (1983) confectionne une anastomose terminoterminale entre la veine spermatique et le moignon distal ou proximal de la veine épigastrique selon qu'il s'agit d'une varicocèle de type I ou II de Coolsaet (avec « nutcracker » distal ou proximal).

Plasties musculoaponévrotiques

Les plasties musculoaponévrotiques déviant le trajet du cordon (Branco-Ribeiro [14] et Shafik [79]) sont peu utilisées. Des techniques mixtes, associant plastie musculoaponévrotique et ligature de la veine spermatique, voire orchidopexie et résection de peau scrotale, ont également pu être proposées.

Résultats du traitement chirurgical

La récidive ou la persistance de la varicocèle est, en général, appréciée cliniquement et peut

séquellaire ou résiduelle des veines crémastériennes qui n'ont pas été liées et qui, se situant en dehors de la fibreuse du cordon, ont moins tendance à se vider.

Ailleurs, il peut persister une dilatation impulsive avec reflux au Doppler, ou surtout en phlébographie, soit par non-ligature d'une collatérale spermatique, soit par reflux iliocrémastérien (type II de Coolsaet). Parmi les séries publiées, les taux d'échec (persistance ou récidive) sont très variables et indépendants de la technique utilisée (0 à 57 %, en moyenne 10 %).

Complications de la chirurgie

En dehors de complications non spécifiques, il s'agit de la survenue postopératoire d'une atrophie testiculaire ou d'une hydrocèle.

L'atrophie testiculaire paraît exceptionnelle et n'est en général signalée qu'après réintervention [12].

L'hydrocèle est provoquée, cela est pratiquement démontré, par la ligature concomitante des vaisseaux lymphatiques du pédicule spermatique. Sa fréquence de survenue est de 3 à 7 % . Cette complication paraît plus fréquente dans les séries les plus anciennes, pour les ligatures hautes par rapport aux ligatures inguinales et chez le sujet jeune. La dissection microchirurgicale du cordon spermatique permettrait en principe d'épargner les vaisseaux lymphatiques.

Haut de page

TRAITEMENT PERCUTANÉ

Plus répandu en Europe qu'aux Etats-Unis, le traitement percutané non chirurgical de la varicocèle est actuellement devenu le traitement de première intention.

L'embolisation par ballonnet détachable a l'avantage, avant le largage du ballonnet, de tester l'efficacité et la bonne position de l'occlusion ; le risque de déplacement du ballonnet est faible mais le matériel utilisé demeure coûteux. L'utilisation de « coils » ou « d'isobutyl-2-cyanoacrylate », induisant la thrombose, est moins onéreuse. Mais c'est surtout la sclérose de la veine spermatique (par l'éthanol, du produit de contraste chauffé à 100 °C, le morrhaute de sodium mélangé à l'alcool benzylique, le tétradécyl-sulfate de sodium ou enfin l'aetoxysclérol), qui est utilisée. C'est une méthode rapide, facile à mettre en oeuvre, réalisant l'occlusion de toutes les collatérales même de petite taille. Les risques en sont la thrombose de la veine rénale ou de veines lombaires en cas de diffusion du produit. Il y aurait moins de récidive après sclérose qu'après traitement chirurgical (5 % de récidive à gauche, 11 % à droite). L'efficacité sur la fertilité serait au moins identique à celle de la chirurgie.

Les complications se voient surtout après sclérose : thrombophlébite du plexus pampiniforme responsable de douleurs scrotales pouvant durer jusqu'à trois mois, douleurs lombaires passagères.

En choisissant une position plus ou moins verticale du patient grâce à la table basculante, il est possible de déterminer en scopie l'angulation idéale pour cette sclérose, lorsque le produit de contraste stagne dans le segment veineux choisi pour l'embolisation, évitant ainsi

l'opacification de la veine rénale gauche vers le haut et l'opacification trop massive par reflux du plexus pampiniforme (fig. 1 et 2).

Pendant la sclérose, la compression de l'orifice inguinal permet d'éviter un reflux dans le plexus pampiniforme.

Le traitement sclérosant est réalisable chez l'enfant et l'adolescent [13], en ambulatoire, avec reprise rapide de l'activité. Il est plus facile à gauche qu'à droite. En cas d'échec, la phlébographie fournit une cartographie veineuse utile au traitement chirurgical de la récidive.

Il existe de rares contre-indications à cette embolisation qui sont l'existence d'une anastomose directe avec la veine cave inférieure ou la veine iliaque.

La sclérose peut également être utilisée en cas d'échec de la chirurgie et représente même dans ce cas la solution idéale. L'inconvénient théorique du traitement percutané est l'exposition aux rayons X qui demeure somme toute assez faible (20 à 30 milligrays) [9].

Haut de page

TRAITEMENT MÉDICAL

Il peut se concevoir soit isolément, soit en association avec l'interruption chirurgicale ou percutanée du reflux spermatique. Dubin et Amelar préconisaient déjà l'utilisation postchirurgicale de l'HCG (2 à 4 000 unités, 2 fois par semaine pendant 10 semaines) si la numération des spermatozoïdes est inférieure à 10 millions/ml. Grâce à différents traitements médicaux, Talati [87] obtient 7 fois sur 8 une amélioration du spermogramme sans chirurgie. On peut en effet utiliser :

- le clomiphène : pour bloquer l'inhibition de la sécrétion de FSH si celle-ci est abaissée et stimuler la fonction leydigienne ;
- la testostérone ou la mestérolone, utilisée empiriquement ;
- la bromocriptine s'il existe une hyperprolactinémie ;
- l'acide acétylsalicylique et l'indométacine, inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, en cas d'oligospermie ; il a, en effet, été démontré un taux élevé de prostaglandines $F_{2\alpha}$ dans le sang veineux spermatique ;
- le sulfate de zinc [86] ;
- l'hypothermie scrotale a également été proposée [97] : abaisser la température scrotale de 2° pendant 6 mois permet d'obtenir un taux de grossesse de 44 % (11 sur 25).

Haut de page

RÉSULTATS SUR LA FERTILITÉ (TABLEAU VII)

Les résultats en matière de fertilité peuvent s'apprécier sur l'amélioration post-thérapeutique du sperme, le taux de grossesse obtenu, éventuellement l'amélioration d'une atrophie testiculaire.

En ce qui concerne les caractéristiques du sperme, le traitement de la varicocèle est surtout efficace sur l'amélioration de la mobilité et/ou de la numération des spermatozoïdes. Il l'est beaucoup moins sur leur morphologie. Certains ont voulu dégager des facteurs prédictifs plus favorables comme :

- une oligospermie préthérapeutique plus sévère ;
- l'âge moins élevé du patient ;
- le volume normal du testicule gauche ;
- la plus petite taille de la varicocèle.

En fait, chacun de ces facteurs prédictifs était réfuté par d'autres études dans lesquelles l'âge du patient, le volume du testicule ou de la varicocèle n'avait aucune influence et où le pronostic était meilleur lorsque l'oligospermie était moins marquée en préopératoire .

Par contre, l'existence d'une autre cause d'infertilité, y compris au niveau de la partenaire, un taux de FSH élevé, une réponse anormalement élevée au test à la LHRH [8] semblent effectivement avoir une influence négative sur la qualité du résultat [20].

Les taux de grossesses obtenues varient de 40 à 50 %. Il est cependant curieux de constater qu'il n'y a pas toujours de corrélation entre l'amélioration ou la non-amélioration du sperme et le taux de grossesse . De plus, certaines séries comparatives entre sujets opérés et non opérés ne mettent pas en évidence d'amélioration significative entre les deux groupes.

Haut de page

INDICATIONS DU TRAITEMENT

Les varicocèles fonctionnellement symptomatiques et gênantes doivent être traitées.

En matière d'hypofertilité masculine, le traitement de la varicocèle, surtout percutané, est simple, peu risqué et, même si l'influence sur la fertilité peut être contestée, il existe un ensemble d'arguments permettant de proposer ce traitement aux hommes infertiles porteurs d'une varicocèle après optimisation de la fertilité de la partenaire sauf s'il existe des éléments en faveur d'une insuffisance testiculaire (FSH élevée).

L'oligospermie sévère ou l'azoospermie ne sont pas une contre-indication (sauf en cas d'élévation de la FSH).

Quant à la méthode thérapeutique, il apparaît que, si autrefois le traitement initial était surtout chirurgical, réservant l'indication de la phlébographie et éventuellement le traitement percutané aux récidives après chirurgie, actuellement au contraire le traitement initial sera plutôt percutané, même chez l'enfant ou l'adolescent, sur un mode ambulatoire et au plus faible coût. La sclérose de la varicocèle représente la méthode de choix. Les récidives après traitement percutané peuvent être traitées soit par une nouvelle sclérose après phlébographie de contrôle, si on met en évidence une collatérale perméable, soit par une intervention chirurgicale avec plutôt abord inguinal, voire sous-inguinal, permettant de lier non seulement une veine spermatique résiduelle mais également des veines funiculaires et/ou déférentielles dilatées (types II et III de Coolsaet).

Haut de page

VARICOCÈLE INFRACLINIQUE

C'est parce que Dubin et Amelar avaient montré l'absence de relation entre la taille d'une varicocèle et l'altération de la spermatogenèse que beaucoup se sont intéressés au diagnostic (phlébographique, ultrasonique, thermographique) d'une varicocèle infraclinique, notamment droite, ce qui rejoint le problème de la bilatéralité.

En fait, Kursh [49] découvre jusqu'à 44 % de varicocèles infracliniques (ultrasoniques) chez des hommes sûrement fertiles (ayant au moins un enfant, le plus souvent de moins de 3 ans), alors que 17 % seulement avaient une varicocèle palpable. Il lui apparaît donc douteux que ce type de varicocèle soit responsable d'hypofertilité.

Depuis les travaux de Dubin et Amelar, de nombreuses études ont plutôt mis en évidence une concordance entre la taille de la varicocèle et l'altération de la spermatogenèse. D'autres études [62] concernant les résultats du traitement de la varicocèle montrent de meilleurs résultats en cas d'une varicocèle clinique qu'en cas d'une varicocèle infraclinique (85 % d'amélioration du sperme contre 27 % pour Bsat [16]).

Si l'on retient l'indication du traitement d'une varicocèle infraclinique, traitement qui sera également plutôt percutané que chirurgical, ce sera donc avec les plus grandes réserves, après traitement de toute autre cause conjugale, notamment d'hypofertilité, échec du traitement médical et en prévenant du faible pourcentage de résultat favorable.

La même prudence doit présider aux indications du traitement d'une varicocèle droite, qui correspond le plus souvent à une varicocèle infraclinique.

Haut de page

CAS DE LA VARICOCÈLE DE L'ENFANT OU DE L'ADOLESCENT

La varicocèle de l'enfant et de l'adolescent est, en général, asymptomatique et de découverte fortuite. Elle peut cependant s'accompagner d'une hypotrophie testiculaire homolatérale mais on ignore, en général, le potentiel de fertilité de ces jeunes patients et le traitement sera donc préventif d'une hypothétique hypofertilité. Certains considèrent que, si la varicocèle se développe avant la puberté, le risque d'hypofertilité est plus important . Les arguments en faveur d'un traitement de la varicocèle du jeune sont en fait de deux ordres :

- la fréquence de l'atrophie testiculaire ;
- le résultat des biopsies testiculaires réalisées chez les adolescents au moment du traitement chirurgical d'une varicocèle.

L'atrophie testiculaire peut effectivement s'améliorer après traitement d'une varicocèle. Okuyama [66] constate après surveillance 71 % d'atrophies testiculaires contre seulement 25 % pour deux groupes d'enfants respectivement non opérés et opérés. La plupart des auteurs proposent donc l'intervention en cas de grosse varicocèle (grade III) ou d'une varicocèle de grade II avec hypotrophie testiculaire. Des varicocèles de grade I ou II sans hypotrophie doivent être surveillées.

Certains comme Kass [44] proposent la réalisation d'un test à la LHRH et n'opèrent qu'en cas de réponse anormale. Pour d'autres, au contraire, l'absence de relation démontrée entre l'âge de l'intervention, la durée d'évolution de la varicocèle d'une part et le degré d'infertilité et l'amélioration du sperme d'autre part n'incitent pas à un traitement préventif de la varicocèle de l'adolescent.

Haut de page

CONCLUSION

Malgré la fréquence de la varicocèle, beaucoup d'inconnues demeurent concernant son mécanisme, son mode de retentissement sur la fonction testiculaire et les effets aléatoires et imprévisibles de son traitement.

Il est rare en tout cas qu'une pathologie ait un effet de tout ou rien. La varicocèle n'est probablement qu'un cofacteur d'infertilité et son mécanisme d'apparition n'est probablement pas univoque. Dans ces conditions, on n'est pas étonné de la qualité médiocre des résultats du traitement de cette pathologie, que ce soit sur un plan morphologique ou fonctionnel, tant il est vrai que l'on ne traite bien que ce que l'on comprend bien.

Références

[1] AHLBERG NE, BARTLEY O, CHIDEKEL N , et al. Phlebography in varicocele scroti. *Acta Radiol. (Diagn.)* 1966 ; 4 : 517-528

[2] ALCALAY J, SAYFAN J Prevalence of varicocele in young israel men. *Isr. J. Med. Sci.* 1984 ; 20 : 1099-1100

[3] ALIABADI H, CASS AS Nontraumatic rupture of varicocele. *Urology* 1987 ; 29 : 421-422

[4] AMELAR RD, DUBIN L Right varicocelectomy in selected infertile patients who have failed to improve after previous left varicocelectomy. *Fertil. Steril.* 1987 ; 47 : 833-837

[5] AMELAR RD, DUBIN L Therapeutic implications of left, right, and bilateral varicocelectomy. *Urology* 1987 ; 30 : 53-59

[6] AUDRY G, TAZI M, BRUEZIERE J Varicocèle chez l'enfant et l'adolescent. *Ann. Urol.* 1986 ; 20 : 355-359

[7] BEINART C, SNIDEMAN KW, TAMURA J , et al. Left renal vein to inferior vena cava pressure relationship in humans. *J. Urol.* 1982 ; 127 : 1070-1071

[8] BICKEL A, DICKSTEIN G Factors predicting the outcome of varicocele repair for subfertility : the value of the luteinizing hormone-releasing hormone test. *J. Urol.* 1989 ; 142 : 1230-1234

[9] BIGOT JM, JOUSSE D, CARETTE MF, DELAFONTAINE D Sclérose des varicocèles. A propos de 132 cas. *Ann. Urol.* 1985 ; 19 : 393-397

[10] BIGOT JM, UTZMANN O La varicocèle droite : apport de la phlébographie spermatique. Résultats sur 250 dossiers. *J. Urol. (Paris)* 1983 ; 89 : 121-131

[11] BITKER MO, JARDIN A, CHATELAIN C et coll Obstruction de la veine cave inférieure et varicocèle. *Ann. Urol.* 1986 ; 20 : 72-74

[12] BOUCHOT O, BUZELIN JM, AUVIGNE J et coll Varicocèle de l'enfant et de l'adolescent. Le traitement chirurgical est-il justifié ? *Ann. Urol.* 1989 ; 23 :

74-78

[13] BRAEDEL HU, STEFFENS J, ZIEGLER M, POLSKY MS Out-patient sclerotherapy of idiopathic left-sided varicocele in children and adults. *Br. J. Urol.* 1990 ; 65 : 536-540

[14] BRAMA F, CAVERO A, CIABATTI L et coll Traitement chirurgical du varicocèle. Technique de Branco-Ribeiro. *Lyon Chir.* 1985 ; 81 : 214-215

[15] BROWN JS Varicocelectomy in the subfertile male : a ten-year experience with 295 cases. *Fertil. Steril.* 1976 ; 27 : 1046-1053

[16] BSAT FA, MASABNI R Effectiveness of varicocelectomy in varicoceles diagnosed by physical examination versus Doppler studies. *Fertil. Steril.* 1988 ; 50 : 321-323

[17] CALDAMONE AA, AL-JUBURI A, COCKETT AT The varicocele : elevated serotonin and infertility. *J. Urol.* 1980 ; 123 : 683-685

[18] CENTOLA GM, LEE K, COCKETT AT Relationship between testicular volume and presence of varicocele. *Urology* 1987 ; 30 : 479-481

[19] COCKETT AT, TAKIHARA H, COSENTINO MJ The varicocele. *Fertil. Steril.* 1984 ; 41 : 5-11

[20] COMHAIRE FH, KUNNEN M Factors affecting the probability of conception after treatment of subfertile men with varicocele by transcatheter embolization with Bucrylate. *Fertil. Steril.* 1985 ; 43 : 781-786

[21] COMHAIRE F, VERMEULEN A Varicocele sterility : cortisol and catecholamines. *Fertil. Steril.* 1974 ; 25 : 88-95

[22] COMHAIRE F, VERMEULEN A Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975 ; 40 : 824-829

[23] COOLSAET BL The varicocele syndrome : venography determining the optimal level for surgical management. *J. Urol.* 1980 ; 124 : 833-839

[24] DUBIN L, AMELAR RD Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil. Steril.* 1970 ; 21 : 606-609

[25] DUBIN L, AMELAR RD Varicocelectomy : 986 cases in a 12 years study. *Urology* 1977 ; 10 : 446-449

[26] EGLOFF H, GOUJON N, HERMABESSIERE J Biopsies testiculaires chez des hommes stériles porteurs de varicocèle unilatéral ou bilatéral. A propos de 300 cas. *Gynécologie* 1984 ; 35 : 37-42

[27] FLORENA M, LATTERI M, GATTUCCIO F , et al. Attuli orientamenti nell'approccio diagnostico e terapeutico del varicocele. *Minerva Chir.* 1988 ; 43 : 341-355

[28] FUOCHI C, MOSER E, PALMA DALLA et coll Sclérose des varicocèles. Efficacité du traitement du point de vue radiologique, clinique et séminal. *J. Urol. (Paris)* 1990 ; 96 : 217-222

[29] FUSSEL EN, LEWIS RW, HARRISSON RM , et al. Early ultrastructural findings in experimentally produced varicocele in the monkey testis. *J. Androl.* 1981 ; 2 : 111-115

[30] GAUDIN J, LEFEBVRE C, PERSON H, HUU GUYEN, SENNECAIL B The venous hilum of testis and epididymis : anastomotic aspect. *Surg. Radiol. Anat.* 1988 ; 10 : 233-242

[31] GILBERT BR, WITKIN SS, GOLDSTEIN M Correlation of sperm-bound immunoglobulins with impaired semen analysis in infertile men with varicoceles. *Fertil. Steril.* 1989 ; 52 : 469-473

[32] GREEN KF, TURNER TT, HOWARDS SS Varicocele : reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocel repair. *J. Urol.* 1984 ; 131 : 1208-1211

[33] GREEN KF, TURNER TT, HOWARDS SS Effects of varicocele after unilateral

orchiectomy and sympathectomy. *J. Urol.* 1985 ; 134 : 378-383

[34] GREENBERG SH Varicocele and male infertility. *Fertil. Steril.* 1977 ; 28 : 699-706

[35] HADZISELIMOVIC F, HERZOG B, LIEBUNDGUT B , et al. Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. *J. Urol.* 1989 ; 142 : 583-585

[36] HAENSCH R Der Einflus der Varikozelenoperation nach Palomo auf das Spermiogramm. *Hautartz* 1976 ; 27 : 449-452

[37] HARRISON RM, LEWIS RW, ROBERTS JA Pathophysiology of varicocele in nonhuman primates : long-term seminal and testicular changes. *Fertil. Steril.* 1986 ; 46 : 500-510

[38] HARRISON RM, SMITH SD, ROBERTS JA Testicular temperature measured by thermistor probe and contact thermography. *Fertil. Steril.* 1990 ; 54 : 173-174

[39] HUDSON RW The endocrinology of varicoceles. *Fertil. Steril.* 1988 ; 49 : 199-208

[40] HUDSON RW, PEREZ-MARRERO RA, CRAWFORD VA, McKAY DE Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicocelectomy. *Fertil. Steril.* 1985 ; 43 : 905-910

[41] ISHIGAMI K, YOSHIDA Y, HIROOKA M , et al. A new operation for varicocele : use of microvascular anastomosis. *Surgery* 1970 ; 67 : 620-623

[42] IVANNISSEVITCH C, GREGORINI M Una nueva operacion para curar el varicocele. *Semana Med.* 1918 ; 25 : 575-576

[43] JOHNSON DE, POHL DR, RIVERA-CORREA H Varicocele : an innocuous condition. *South Med. J.* 1970 ; 63 : 34-36

[44] KASS EJ, FREITAS JE, BOUR JB Adolescent varicocele : objective indications for treatment. *J. Urol.* 1989 ; 142 : 579-582

[45] KAY R, ALEXANDER NJ, BAUGHAM WL Induced varicoceles in rhesus monkeys. *Fertil. Steril.* 1979 ; 31 : 195-199

[46] KAYE KW Modified high varicocelectomy : out patient microsurgical procedure. *Urology* 1988 ; 32 : 13-16

[47] KLAIBER EL, BROVERMAN DM, POKOLY TB , et al. Interrelationship of cigarette smoking, testicular varicoceles, and seminal fluid indexes. *Fertil. Steril.* 1987 ; 47 : 481-486

[48] KUNNEN M, COMHAIRE F Fertility after varicocele embolization with bucrylate. *Ann. Radiol.* 1986 ; 29 : 169-171

[49] KURSH ED What is the incidence of varicocele in a fertile population ? *Fertil. Steril.* 1987 ; 48 : 510-511

[50] LETAWE J, CUSUMANO G, DEPIREUX P Résultats de la cure du varicocèle en fonction du spermogramme. A propos de 300 cas. *Acta Urol. Belg.* 1985 ; 53 : 672-678

[51] LEVITT S, GILL B, KATLOWITZ N , et al. Routine intraoperative post-ligation venography in the treatment of the pediatric varicocele. *J. Urol.* 1987 ; 137 : 716-718

[52] LEWIS RW, HARRISON RM Contact scrotal thermography. Applications to problems of infertility. *J. Urol.* 1979 ; 122 : 40-42

[53] LEWIS RW, HARRISON RM Diagnosis and treatment of varicocele. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1982 ; 25 : 501-523

[54] McCLURE RD, HRICAK H Scrotal ultrasound in the infertile man : detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. *J. Urol.* 1986 ; 135 : 711-715

[55] McFADDEN MR, MEHAN DJ Testicular biopsies in 101 cases of varicocele. *J. Urol.* 1978 ; 119 : 372-374

[56] McLEOD J Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil. Steril.* 1965 ; 16 : 735-757

[57] MALI W.P., OEI H.Y., ARNDT J.W., COLSAET B.L., KREMER A.J., SCHUUR K. - Hemodynamics of the varicocele. Part I : Correlation among the clinical phleblographic and scintigraphic findings. - *J. Urol.*, 1986, *135,* 483-488. - Part II : Correlation among the results of renocaval pressure measurements, varicocele scintigraphy and phlebography. - *J. Urol.*, 1986, *135,* 489-493.

[58] MANSAT A, PLANTE P, PONTONNIER F Lésions histologiques testiculaires du varicocèle. *Contraception. Fertilité. Sexualité* 1983 ; 11 : 45-49

[59] MARKS JL, McMAHON R, LIPSHULTZ LI Predictive parameters of successful varicocele repair. *J. Urol.* 1986 ; 136 : 609-612

[60] MARMAR JL, De BENEDICTIS T, PRAISS D The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil. Steril.* 1985 ; 43 : 583-588

[61] MARMAR JL, ZEIGER LS, De BENEDICTIS TJ, PRAISS DE Comprehensive scrotal flow and scan technique for detection of varicoceles. *Urology* 1985 ; 35 : 505-510

[62] MARSMAN JW Clinical versus subclinical varicocele : venographic findings and improvement of fertility after embolization. *Radiology* 1985 ; 155 : 635-638

[63] NADEL SN, HUTCHINS GM, WHITE RI, ALBERTSEN PC Valves of the internal spermatic vein : potential for mis diagnosis of varicocele by venography. *Fertil. Steril.* 1984 ; 41 : 479-481

[64] NAGAO RR, PLYMATE SR, BERGER RE , et al. Comparison of gonadal function between fertile and infertile men with varicoceles. *Fertil. Steril.* 1986 ; 46 : 930-933

[65] NILSSON S, EDVINSSON A, NILSSON B Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein : factor or fiction. *Br. J. Urol.* 1979 ; 51 : 591-596

[66] OKUYAMA A, NAKAMURA M, NAMIKI M , et al. Surgical repair of varicocele at puberty : preventive treatment for fertility improvement. *J. Urol.* 1988 ; 139 : 562-564

[67] OSTER J Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1971 ; 5 : 27-32

[68] PALOMO A Radical cure of varicocele by a new technique. Preliminary report. *J. Urol.* 1949 ; 61 : 604-607

[69] PENG BC, TOMASHEFSKY P, NAGLER HM The cofactor effect : varicocele and infertility. *Fertil. Steril.* 1990 ; 54 : 143-148 [crossref]

[70] PEYRET C, LOTTMANN H, MELIN Y, CENDRON J Varicocèle de l'enfant et de l'adolescent. Mise au point à propos d'une série de 58 cas. *Ann. Urol.* 1990 ; 24 : 301-305

[71] PONTONNIER F, MANSAT A, MIEUSSET R et coll La varicocélectomie pour infertilité est plus efficace dans les cas de numération inférieure à 5 millions/ml. A propos de soixante-dix cas. *Ann. Urol.* 1986 ; 20 : 249-251

[72] POZZA D, D'OTTAVIO G, MASCI P , et al. Left varicocele at puberty. *Urology* 1983 ; 22 : 271-274

[73] PULEO S, Di CATALDO A, Li DESTRI G , et al. Ruolo della microchirurgica nel trattamento del varicocele idopatico. *Minerva Chir.* 1989 ; 44 : 755-758

[74] REITELMAN G, BURBIGE KA, HENSLE TW , et al. Diagnosis and surgical correction of the pediatric varicocele. *J. Urol.* 1987 ; 138 : 1038-1040

[75] RODRIGUEZ-RIGAU LJ, SMITH KD, STEINBERGER E , et al. Relationship of varicocele to sperm output and fertility of male partners in infertile couples. *J. Urol.* 1978 ; 120 : 691-694

[76] SALONEN IS Varicocele testis. *Duodecim (Helsinki)* 1965 ; 81 : 911-915

[77] SAYFAN J, HALEVY A, OLAND J, NATHAN H Varicocele and left renal vein compression. *Fertil. Steril.* 1984 ; 41 : 411-417

[78] SERMENT G, BARBEAULT JM, DUCASSOU J et coll Chirurgie du varicocèle. Comparaison avec une série témoin. *J. Urol. (Paris)* 1984 ; 90 : 593-594

[79] SHAFIK A., BEDEIR G.A. - Venous tension patterns in cord veins. I : In normal and varicocele individuals. - *J. Urol.*, 1980, *123,* 383-385. - II : After varicocele correction. - *J. Urol.*, 1983, *129,* 749-751.

[80] SHAFIK A, MOFTAH A, OLFAT S , et al. Testicular veins : anatomy and role in varicocelogenesis and other pathologic conditions. *Urology* 1990 ; 35 : 175-182

[81] SIGMUND G, GALL H, BÄHREN W Stop-type and shunt-type varicoceles : venographic findings. *Radiology* 1987 ; 163 : 105-110

[82] SNYDLE FE, CAMERON DF Surgical induction of varicocele in the rabbit. *J. Urol.* 1983 ; 130 : 1005-1009

[83] SOFFER Y, SAYFAN J, RON-EL R, CASPI E Spermatic vein ligation in varicocele : prognosis and associated male and female infertility factors. *Fertil. Steril.* 1983 ; 40 : 353-357

[84] STEENO O, KNOPS J, DECLERCK L, ADMOWLA A, Van de VOORDE H Prevention of fertility disorders by detection and treatment of varicocele at school and college age. *Andrologia* 1976 ; 8 : 47-53

[85] SZABO R, KESSLER R Hydrocele following internal spermatic vein ligation : a retrospective study and review of the literature. *J. Urol.* 1984 ; 132 : 924-925

[86] TAKIHARA H, COSENTINO MJ, COCKETT AT Zinc sulfate therapy for infertile male with or without varicocelectomy. *Urology* 1987 ; 39 : 638-641

[87] TALATI JJ, ISLAHUDDIN M The clinical varicocele in infertility. *Br. J. Urol.* 1988 ; 61 : 354-358

[88] TINGA DJ, JAGER S, KREMER J , et al. Factors related to semen improvement and fertility after varicocele operation. *Fertil. Steril.* 1984 ; 41 : 404-410

[89] TULLOCH WS Varicocele in subfertility : results of treatment. *Br. Med. J.* 1955 ; 2 : 356-358

[90] TURNER TT Varicocele : still an enigma. *J. Urol.* 1983 ; 129 : 695-699

[91] VANDENBOSCH G., DELCOUR C., SCHULMAN C.C. et coll. - Phlébographie spermatique. Technique diagnostique. - *Acta Urol. Belg.*, 1985, *53,* 644-652. - Phlébographie spermatique. Technique thérapeutique. - *Acta Urol. Belg.*, 1985, *53,* 653-659.

[92] VEREECKEN RL, BOECKX G Does fertility improvement after varicocele treatment justify preventive treatment at puberty ? *Urology* 1986 ; 28 : 122-126

[93] WESPES E, DELCOUR C, SCHULMAN CC et coll Comparaison des différentes techniques dans le diagnostic de la varicocèle. *Acta Urol. Belg.* 1985 ; 53 : 636-643

[94] WESTPHAL L Critères Doppler de diagnostic du varicocèle et des anastomoses entre plexus pampiniformes. *J. Méd. Strasbourg* 1986 ; 17 : 647-648

[95] WYLLIE GG Varicocele and puberty. The critical factor ? *Br. J. Urol.* 1985 ; 57 : 194-196

[96] YARBOROUGH MA, BURNS JR, KELLER FS Incidence and clinical significance of subclinical scrotal varicoceles. *J. Urol.* 1989 ; 141 : 1372-1374

[97] ZORGNIOTTI AW, SEALFON AI Scrotal hypothermia : new therapy for poor semen. *Urology* 1984 ; 23 : 439-441

Fig 1 :





Fig 1 :

Phlébographie spermatique gauche. Grosse veine spermatique et opacification du plexus pampiniforme. Drainage dans la veine iliaque.

Fig 2 :





Fig 2 :

Même patient après sclérose de la veine spermatique : obturation totale de la veine spermatique.

Tableaux

Tableau I.

Tableau I. - Incidence clinique de la varicoc�le (population g�n�rale).

	Nombre de patients examin�s	%
Lewis (1950) [53]	1 500	16,5
Salonen (1965) [76]	2 570	4,4

Johnson (1970) [43]	1 592	9,5
Greenberg (1977) [34]	compilation	15
Sayfan (1984) [2]	1 479	9,1

Tableau II.

Tableau II. - Incidence clinique de la varicoc�le (population hypofertile).

	Population	%
McLeod (1965) [56]	8 000	9,4
Dubin et Amelar (1971) [25]	1 294	39
Greenberg (1977) [34]	compilation	37
Soffer (1983) [83]	970	23
Cockett (1984) [19]	5 000	40
Vandenbosch (1985) [91]	324	38
Pontonnier (1986) [71]	2 400	27,6
Marks (1986) [59]	1 256	38,4
Talati (1988) [87]	238	20

Tableau III.

Tableau III. - Incidence clinique de la varicoc�le chez les enfants et les adolescents.

	Nombre de patients examin�s	%
Oster (1971) [67]	837	16,2
Steeno (1976) [84]	4 076	14,7
Pozza (1983) [72]	5 177	25,8

Tableau IV.

Tableau IV. - Pourcentage de spermes anormaux chez les patients hypofertiles avec varicoc�le.

	%
McLeod (1965) [56]	65
Greenberg (1977) [34]	80
Nilsson (1979) [65]	60
Soffer (1983) [83]	83
Cockett (1984) [19]	33
Talati (1988) [87]	60

Tableau V.

Tableau V. - Atrophie testiculaire chez l'enfant et l'adolescent.

	Nombre de varicoc�les	% atrophie	Am�lioration postop�ratoire (%)
Steeno (1976) [84]	35	74,3	-
Pozza (1983) [72]	35	74	-
Wyllie (1985) [95]	-	90	-
Audry (1986) [6]	31	71	4
Levitt (1987) [51]	26	61	-
Reitelman (1987) [74]	40	25	-
Okuyama (1988) [66]	40	60	58
Bouchot (1989) [12]	48	48	27
Kass (1989) [44]	53	60	-
Peyret (1990) [10]	58	46	87

Tableau VI.

Tableau VI. - Bilat�ralit� de la varicoc�le.			
Auteurs	**Diagnostic**	**Nombre de cas**	**%**
Cockett [19]	Clinique	130	62
McClure[54]	Doppler	50	48
Chatel [5]	Phl�bographie	76	60
Narajan [5]	Phl�bographie	14	60
Gonzales [5]	Phl�bographie	34	60
Bigot [10]	Phl�bographie	100	53
Amelar et Dubin [5]	Clinique	870	56

Tableau VII.

Tableau VII. - Am�lioration post-th�rapeutique du sperme et taux de grossesse.			
	Nombre de cas	% am�lioration sperme	% grossesse
S�ries classique			
Tulloch (1955) [89]	30	66	30
McLeod (1965) [56]	104	61	24
Brown (1976) [15]	251	58	41
Haensch (1976) [36]	100	S	36
Nilsson (1976) [65]	96	0	15
Dubin et Amelar (1977) [25]	986	70	53

Rodriguez-Rigau (1978) [75]	24	54	46
Cockett (1984) [19]	130	80	46
Ligature haute			
Shafik (1982) [79]	60	88,3	-
Soffer (1983) [83]	55	-	62
Tinga (1984) [88]	97	S	38
Serment (1984) [78]	140	NS	NS
Pontonnier (1986) [71]	70	S	36
Vereecken (1986) [92]	374	58	53,7
Marks (1986) [59]	130	-	38,5
Puelo (1988) [73]	26	55	-
Ligature basse			
Marmar (1985) [60]	50	86	52
Microchirurgie			
Florena (1988) [27]	55	-	43
Puleo (1989) [73]	25	68,7	-
Traitement percutan�			
Marsman (1985) [62]	51	55	24
Kunnen (1986) [48]	100	66	50
Braedel (1990) [13]	80	29	11
Fuochi (1990) [28]	64	19,7	-



Calcifications testiculaires

X. Durand, M. Lahutte

Le nombre d'études et de publications montre le problème soulevé par les calcifications testiculaires, dont la présence fait redouter la survenue d'une tumeur. Il faut bien différencier les calcifications intrascrotales extratesticulaires, hors de notre propos, et les calcifications intratesticulaires communes des microcalcifications. Ces dernières ne sont pas spécifiques, peuvent coexister à des degrés différents avec un infarcissement, une lésion kystique, une lésion tumorale séminomateuse ou non, sans préjuger du caractère malin ni de son histologie. À l'inverse, les calcifications communes n'ont aucun caractère pathologique lorsqu'elles sont isolées. La modalité de découverte et de suivi de ces calcifications est essentiellement l'échographie scrotale. La revue de la littérature met en évidence quelques points remarquables : il semble clairement exister un lien entre la présence de microcalcifications testiculaires et une cryptorchidie, et l'éventualité d'une néoplasie germinale intratubulaire. Elles représentent un facteur de risque familial de cancer du testicule. Leur bilatéralité constitue un facteur de risque supplémentaire. En revanche, une étude très récente met en évidence que le grade n'est pas un facteur de risque supplémentaire, donnée nouvelle qui va à l'encontre des connaissances classiques. Pourtant, l'ensemble de ces résultats ne permet pas de déduire une conduite à tenir univoque devant la découverte (souvent fortuite) de microcalcifications. Une attitude adaptée et graduelle semble la plus conforme aux données actuelles. Elle consiste en l'association d'une autopalpation, une échographie scrotale et une consultation spécialisée annuelle pour les patients présentant un facteur de risque authentifié de tumeur germinale testiculaire (TGT).

Mots clés : Tumeur germinale testiculaire ; Échographie scrotale ; Microcalcifications ; Cryptorchidie ; Néoplasie germinale intratubulaire

Plan

Introduction

La question des calcifications testiculaires doit être appréhendée au travers du prisme de l'échographie, examen à l'origine de leur description. La multiplication des échographies scrotales, l'évolution des matériels confrontent de plus en plus souvent les praticiens à un problème diagnostique. Le spectre de l'association à une tumeur maligne plane sur ces questions, car les calcifications n'ont pas, en soi, de caractère de spécificité.

Il convient d'emblée de différencier les calcifications testiculaires communes des microcalcifications (MC), entité spécifique dont la signification est sujette à controverse.

Le propos de cet article est d'apporter un éclairage sur les différents aspects que revêtent les calcifications siégeant au sein de la pulpe testiculaire et d'exposer leur signification pathologique au regard des données récentes disponibles de la littérature.

Calcifications intratesticulaires communes

Cet ensemble nosologique regroupe les modifications d'échos intrapulpaires, focales, hyperéchogènes et contiguës à une échostructure normale homogène, à l'exclusion des microcalcifications.

Une hyperéchogénicité unique, punctiforme, supramillimétrique, avec ou sans cône d'ombre postérieur correspond le plus souvent à un phlébolithe ou à un granulome spermatique [1]. Celui-ci n'a aucune valeur pathologique. Les calcifications vasculaires intratesticulaires peuvent également se manifester sous la forme de grappe de foyers punctiformes.

Les grappes de foyers hyperéchogènes punctiformes peuvent également correspondre, lorsqu'elles sont associées au sein

d'une plage hypoéchogène, à une tumeur testiculaire ou à un foyer d'infarcissement testiculaire. Leur distinction peut être difficile et fait appel à l'anamnèse. L'infarcissement est généralement secondaire à un traumatisme, à une épididymite sévère où l'épididyme augmenté de volume comprime les vaisseaux testiculaires, ou à une torsion du cordon. L'infarcissement est plutôt périphérique, triangulaire, aux bords linéaires contenant des calcifications et correspondant aux zones de nécrose [2].

La plupart des tumeurs germinales sont bien définies comme des lésions hypoéchogènes, plus ou moins hétérogènes [2]. Des calcifications y sont fréquemment rencontrées, mais leur présence et leur distribution ne présument pas du type histologique [3]. Les séminomes sont des tumeurs homogènes et présentent des calcifications dans moins de 30 % des cas. À l'inverse, les tumeurs, germinales embryonnaires, les tératomes sont habituellement plus hétérogènes, comportent des plages d'échogénicité augmentée dues à la nécrose et aux calcifications. Les tératomes malins sont particulièrement hétérogènes compte tenu de la nature complexe de leur origine (os, cartilage, tissus glandulaire, musculaire et nerveux).

La combinaison du tératome et d'un contingent tumoral embryonnaire représente la situation la plus fréquente en cas de calcifications au sein d'une masse hétérogène tumorale [4]. L'aspect d'une large rétraction calcifiée barrant le testicule est évocateur du *burned out syndrome*, involution d'une tumeur germinale testiculaire qui s'exprime ensuite le plus souvent dans le rétropéritoine ou le médiastin.

L'association de calcifications à une tumeur bénigne est également bien documentée. Les tumeurs bénignes dérivées des cellules de Sertoli ou de Leydig sont parfois le siège de calcifications qui ajoutent à la difficulté de les distinguer des tumeurs germinales. Les tumeurs épidermoïdes ont des aspects échographiques variables. Si son aspect en « pelure d'oignon » ou en cible, avec des cercles concentriques est le plus classique, la tumeur épidermoïde a également été décrite comme hypoéchogène hétérogène, avec une démarcation particulièrement nette du reste de la pulpe par une paroi parfois calcifiée apparaissant hyperéchogène [5]. Le simple kyste testiculaire, anéchogène, parfaitement délimité, peut contenir une calcification murale. Enfin, l'orchite granulomateuse peut se présenter sous la forme d'une lésion hypoéchogène, volontiers étendue, contenant des plages ou des zones calcifiées.

Ces calcifications doivent être distinguées des calcifications scrotales extratesticulaires, plus fréquentes et souvent bénignes [6]. La « perle scrotale » est une masse calcifiée isolée, siégeant au sein des tuniques scrotales enveloppant le testicule, d'étiologie indéterminée. Elle est généralement unique, mesure plus de 10 mm de grand axe et produit un discret cône d'ombre acoustique. La vaginale peut être le siège d'une calcification sous la forme d'une plaque linéaire. Les calcifications épididymaires sont volontiers associées à une épididymite chronique, le diagnostic de maladie granulomateuse est alors à évoquer. Le calcul vaginal peut être secondaire à une hydrocèle [7]. Les granulomes hématiques ou spermatiques produisent un écho adjacent à l'épididyme. Les hydatides testiculaires, les appendices épididymaires calcifiés sont reconnus par leur siège caractéristique.

■ Microcalcifications testiculaires (MCT)



Les MCT ont une existence histologique. Elles ont été décrites en 1961 par Bunge [8] comme des amas ou dépôts calciques au sein de la lumière des tubules séminifères.

L'analyse morphoconstitutionnelle en spectrophotométrie y a révélé la présence d'hydroxyapatite. On parle aussi de microcalcosphérites. Deux types ont été décrits : calcifications nues ou entourées de lamelles concentriques de collagène. Cette distinction n'a pas d'implication clinique. Le nombre d'hypothèses étiopathogéniques avancées témoigne de l'absence d'explication univoque à la formation des MC testiculaires. Bierger [9] évoque la persistance d'éléments gonadiques bisexuels secrétants, aboutissant à un phénomène de nucléation. La piste d'une affection systémique a été suggérée, Nistal [10] retrouvant des lésions identiques ubiquitaires (poumon, système nerveux central) dans une courte série pédiatrique. La dysfonction sertolienne, dépassée dans son rôle de phagocytose, est également une hypothèse souvent évoquée [11], ainsi que la nucléation de spermatogonies dégénérées [12].

Mais pour le clinicien, les MC testiculaires sont avant tout une image échographique, paradoxalement décrite initialement sur une radiographie conventionnelle du bassin d'un jeune garçon de 4 ans [13]. Aujourd'hui, l'échographie a permis l'émergence d'une sémiologie radiologique des microcalcifications testiculaires. Ces microcalcifications ont été initialement décrites par Doherty [14] comme des échos microscopiques diffus au sein du testicule. Hobart [15], en 1992, a proposé une définition en quatre points des microcalcifications testiculaires : échos de moins de 2 mm de grand axe, sans cône d'ombre postérieur, répartis de manière diffuse (> 5) et sans modification de l'organisation interne ou de la surface du testis.



En 1994, Backus [16] définit trois stades de MC, en fonction de leur nombre dans le parenchyme gonadique :

- stade 1 : 5 à 10 par champ d'exploration ;
- stade 2 : 10 à 20 ;
- stade 3 : plus de 20 échos, figurant un aspect de « tempête de neige ».



Prévalence des microcalcifications testiculaires

De nombreuses publications depuis 1992 ont tenté d'approcher la prévalence des MCT (Tableau 1). Les auteurs ont puisé

Tableau 1.
Prévalence des microcalcifications testiculaires, séries rétrospectives.

		n	MHz	Recueil	Indication de l'échographie	Prévalences	
Hobart [15]	1992	1 710	7,5-10	NR	Varico-, hypogonadisme	(11)	0,6 %
Ganem [17]	1999	1 100	5-10	CR	Infertilité, masse scrotale	(22)	0,7 %
Cast [18]	2000	4 819	7,5-10	CR	Toutes indications	(33)	0,7 %
Skyrme [19]	2000	2 215	7,5	CR	Toutes indications	(34)	1,5 %
Thomas [20]	2000	159	7	CR	Azoospermie	(10)	6,2 %
von Eckardt [21]	2001	1 816	NR	CR	Infertilité	(40)	2,2 %
Bach [22]	2001	528	7	CR	NR	(48)	9,1 %
Otite [23]	2001	3 026	7	CR	NR	(54)	1,7 %
Derogee [24]	2001	1 535	4-10	CR-images	Toutes indications	(63)	4,1 %
DeGouveia [25]	2004	263	> 7,5	Images	Infertilité	(53)	20 %
Sakamoto [26]	2006	969	> 10	Images	Infertilité, antécédents de tumeur, autre	(46)	4,7 %
Miller [27]	2007	3 279	> 10	Images	Toutes indications	(65)	2 %

NR : non réalisé ; CR : compte rendu.

Tableau 2.
Prévalence des microcalcifications testiculaires, séries prospectives.

		n	MHz	Recueil	Indications échographiques	Prévalences	
Peterson [28]	2001	1 504	7,5-10	Prospectif	Asymptomatiques	(84)	5,6 %
Middelton [29]	2002	1 079	> 7,5	Prospectif	Symptomatiques	(40)	3,7 %
Serter [30]	2007	2 179	> 10	Prospectif	Asymptomatiques	(53)	2,4 %

dans les registres de radiologie (159 à 4 819 échographies) les comptes rendus relatant les MCT. Les prévalences varient entre 0,6 % et 20 %. Ces chiffres sont cependant sujets à caution. Il s'agit d'études rétrospectives, les patients étaient souvent symptomatiques, l'indication des échographies englobait dans bien des cas des situations connues pour être un facteur de risque de tumeur germinale testiculaire (TGT) (infertilité, azoospermie, masse scrotale, cryptorchidie, etc.). De plus, l'augmentation de la prévalence dans les séries les plus récentes est contemporaine de l'évolution des matériels (sondes échographiques à haute fréquence), ainsi que des compétences, de l'attention grandissante portée par les praticiens aux MCT. L'analyse concerne la plupart du temps uniquement les comptes rendus et non l'iconographie elle-même. Enfin, les tranches d'âge analysées sont hétérogènes d'une série à une autre, incluant des enfants, des vieillards, patients peu concernés par le risque de TGT.

Il convient donc de se tourner vers des études prospectives pour approcher une prévalence plus exacte. Deux études récentes, américaine et turque [28-30], menées dans les armées chez des volontaires sains asymptomatiques (n = 1 504 et 2 079), ont conclu à une prévalence de 5,8 % et 2,4 %. Une troisième étude prospective anglaise [29], chez des patients symptomatiques cette fois, a noté une prévalence de 3,7 %. Ces chiffres sont probablement un reflet assez fidèle de la prévalence des MCT dans la population générale. Ils appellent une première réflexion quant au lien avec les tumeurs germinales. L'incidence des tumeurs germinales testiculaires aux États-Unis est en 2005 est de 5,3 nouveaux cas par pour 100 000 habitants. Une projection considérant les 151 millions d'Américains exposés durant 40 ans au risque de TGT donnerait une prévalence des tumeurs mille fois moindre que celle des MCT (Tableau 2).

Enfin, Peterson, dans son étude prospective, a séparé les prévalences des groupes ethniques en présence. Il retrouve une prévalence à 14,4 % chez les Afro-Caribéens contre 4 % chez les Caucasiens et 8,5 % chez les Hispaniques. Or, Bridges [31] a montré que l'incidence des TGT chez les Afro-Américains est deux fois moins importante que chez les Caucasiens. Là encore, le lien entre MC et TG du testicule est démenti par des arguments épidémiologiques.

Microcalcifications et tumeurs germinales testiculaires

Certaines des études rétrospectives suscitées ont également rapporté les chiffres d'association de ces MC à d'authentiques tumeurs germinales au sein des registres (Tableau 3). Ainsi, entre 18 % et 80 % des patients porteurs de MC souffrent d'une TGT concomitante [32, 33]. À l'inverse, les auteurs ont puisé dans les registres de pathologie de leur institution pour conclure que, parmi les TGT, 12 % à 74 % sont associées à des MC. Les biais décrits dans ces études et en particulier la sélection de patients à risque pour les TG doit faire interpréter ces chiffres élevés avec prudence. Pour autant, le caractère fortuit de cette association ne peut être défendu.

Qu'en est-il des trois séries prospectives de volontaires sains ? Peterson [28] dénombre un cas de TGT sur 84 MC (1,2 %). Serter [29] ne déplore aucun cas de cancer sur 53 MC. Middelton [22] rapporte enfin 15 TGT (8 % des MC), mais dans ce cas, les patients testés étaient symptomatiques, biais de sélection puissant. Ces chiffres font relativiser la forte association suggérée par les séries « historiques ».

Tableau 3.
Microcalcifications et tumeurs germinales testiculaires, séries rétrospectives.

		MC	% MC Cancer	*n* Cancer	% Cancer MC
Ikinger [32]	1982	32	80 %	43	74 %
Backus [16]	1994	42	40 %	–	–
Ganem [17]	1999	22	36 %	–	–
Cast [18]	2000	33	21 %	54	12,5 %
Bach [22]	2001	48	27 %	43	12 %
Benett [33]	2001	39	18 %	–	–
Derogee [24]	2001	63	46 %	60	48 %
Degouveia [25]	2004	53	–	6 (NGIT)	–

MC : microcalcification ; NGIT : néoplasie germinale intratubulaire.

Les diagnostics de cancer du testicule chez des patients porteurs de MC sont rapportés dans la littérature sous forme de cas cliniques [34-38]. Dans deux cas sur cinq [34, 38], d'authentiques facteurs de risque (atrophie, cryptorchidie) remettent en cause la place des MC. Cinq études [17, 19, 33, 38, 39] de suivi (27 mois à 5 ans) de patients porteurs de MC (110 patients) ont été publiées. Une seule d'entre elles [40], qui propose une réactualisation à 5 ans de la série de Peterson, retrouve l'apparition de tumeur germinale non séminomateuse (TGNS) à 64 mois, ce qui n'est pas statistiquement plus que dans la population générale.

Microcalcifications et facteurs de risque de tumeurs germinales testiculaires

La question de la filiation entre MC et TGT interroge sur l'association entre les MC et les facteurs de risque reconnus des TGT.

Néoplasie germinale intratubulaire

La néoplasie germinale intratubulaire (NGIT) est un état tumoral préinvasif précurseur des tumeurs germinales à l'exception du seminome spermatocytaire. Autrefois dénommées carcinome in situ, les lésions de NGIT sont, dans 70 % des cas, des cancers à 7 ans [41]. À l'inverse, on retrouve sur les pièces d'orchidectomie pour tumeur, de la NGIT, au sein du parenchyme adjacent dans 90 % des cas. Dans le contexte très particulier de patients infertiles, à propos de 53 cas de MC systématiquement soumis à des biopsies, DeGouveia [25] rapporte sept cas de NGIT (13,2 %), observés d'ailleurs dans des cas de MC bilatérales pour six d'entre eux. Bach [22] retrouve 22 % de NGIT sur 36 MC.

Cryptorchidie

Le lien entre TGT et cryptorchidie comme facteur de risque est aujourd'hui parfaitement documenté. Le risque relatif du testis cryptorchide est de 35 % et 6 % de l'ensemble des TGT surviennent sur un testis cryptorchide [42].

Renshaw [43], dans une série de 131 testis, a montré une prévalence de 4 % des MC, alors que les MC sont présentes dans 40 % des testis tumoraux et 50 % des testis cryptorchides. Dans une série de 263 échographies scrotales, DeGouveia [25] a

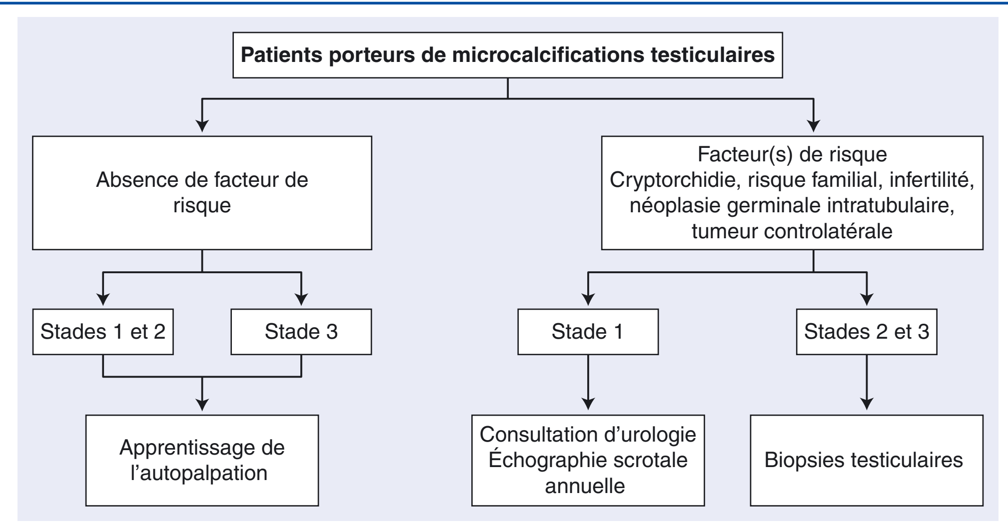


Figure 1. Arbre décisionnel. Proposition d'attitude pratique. NR : non réalisé ; CR : compte rendu.

noté sept cryptorchidies (3,3 %) dans le groupe des testis normaux. Ce chiffre s'élève à 4,2 % dans le groupe de MC unilatérales et à 13,3 % en cas de MC bilatérales. La nature du lien qui unit cryptorchidie et MC est difficile à identifier précisément, mais il semble bien exister une relation entre ce facteur de risque et les MC.

Risque familial de tumeur germinale testiculaire

Coffey [44] a publié une série de 328 échographies scrotales chez 169 patients atteints de TGT, 58 parents sains et 101 patients contrôles (indemnes et sans lien de parenté). Les MC sont significativement plus fréquentes, comme attendu, dans le groupe TGT par rapport au contrôle ($p < 0{,}0001$). C'est également le cas dans le groupe parents en comparaison au contrôle ($p < 0{,}02$). De plus, la concordance entre TGT et parents associés pour la présence de MC est supérieure à celle attendue d'une répartition aléatoire ($p = 0{,}05$). Les auteurs concluent que les MC représentent un facteur de risque familial du cancer du testicule.

Impact du grade et de la bilatéralité des microcalcifications

Dans la série de DeGouveia [25] (263 échos), les biopsies systématiques révèlent la présence de NGIT dans 20 % des cas de MC bilatérales, dans aucun cas de MC unilatérale et dans 0,47 % des cas d'échographie normale. Malgré le biais de sélection important de cette série de patients infertiles, la bilatéralité semble accentuer le risque au moins de NGIT à défaut de TGT (aucune tumeur n'est retrouvée dans chacun des trois groupes).

Le grade de MC ne semble pas impacter le risque de développer un cancer du testicule. À propos de 4 310 échographies scrotales, Sanli [45] a mis en évidence 77 MC réparties en : 39 grades 1, 24 grades 2 et 15 grades 3. Une TGT est mise en évidence dans respectivement 17,9 %, 25 % et 26,6 % de ces groupes (différence non significative).

Recommandations relatives aux microcalcifications testiculaires

Le lien entre MC et TGT est suggéré par les séries susdécrites, mais sa nature est difficile à déterminer précisément. Coffey [44] considère que les MC sont une manifestation alternative plus fréquente d'une susceptibilité génétique du développement de TGT.

Aucune société savante (Association française d'urologie [AFU], European Association of Urology [EAU], American Urological Association [AUA]) ne s'est prononcée sur des recommandations diagnostiques ou thérapeutiques vis-à-vis des MC. Les avis des auteurs varient depuis la simple surveillance clinique jusqu'à la biopsie systématique, le scanner thoraco-abdomino-pelvien et le dosage des marqueurs. Ajoutons que la prévalence des MC est telle que d'éventuelles recommandations auraient une implication médicoéconomique lourde. Réaliser deux échographies, un dosage de marqueurs et une consultation spécialisée à 5 % de la population masculine américaine coûterait 7,9 milliards de dollars. Le coût d'un diagnostic de cancer avoisinerait 1,7 millions de dollars [46].

Il semble possible de proposer une attitude graduelle et adaptée pour les patients porteurs de MCT (Fig. 1) :

- chez un patient présentant un facteur de risque authentifié de TGT : autopalpation, échographie scrotale et consultation spécialisée annuelle ;
- chez un patient sans facteur de risque associé : l'information et l'autopalpation.

Ce schéma est à adapter à la situation clinique. À titre d'exemple, un patient aux antécédents de tumeur testiculaire porteur de MC controlatérales grade 3 doit certainement être exploré par biopsies, à la recherche de NGIT dans la mesure où une radiothérapie scrotale éventuellement différée peut lui être proposée.

■ Conclusion

Le nombre d'études et de publications montre le problème soulevé par les calcifications testiculaires, dont la présence fait redouter la survenue d'une tumeur.

Il faut bien différencier les calcifications intrascrotales extratesticulaires, hors de notre propos, les calcifications intratesticulaires communes des microcalcifications. Ces dernières ne sont pas spécifiques, peuvent coexister à des degrés différents avec un infarcissement, une lésion kystique, une lésion tumorale séminomateuse ou non, sans préjuger du caractère malin ni de son histologie. À l'inverse, les calcifications communes n'ont aucun caractère pathologique lorsqu'elles sont isolées. La modalité de découverte et de suivi de ces calcifications est essentiellement l'échographie scrotale.

La revue de la littérature met en évidence quelques points remarquables : il semble clairement exister un lien entre la présence de microcalcifications testiculaires et une cryptorchidie, et l'éventualité d'une néoplasie germinale intratubulaire. Elles représentent un facteur risque familial de cancer du

testicule. Leur bilatéralité constitue un facteur de risque supplémentaire. En revanche, une étude très récente montre que le grade n'est pas un facteur de risque supplémentaire, donnée nouvelle qui va à l'encontre des connaissances classiques.

Pourtant, l'ensemble de ces résultats ne permet pas de déduire une conduite à tenir univoque devant la découverte (souvent fortuite) de microcalcifications. Une attitude adaptée et graduelle semble la plus conforme aux données actuelles. Elle consiste en l'association d'une autopalpation, d'une échographie scrotale et d'une consultation spécialisée annuelle pour les patients présentant un facteur de risque authentifié de TGT.

Points essentiels

- Les données de séries rétrospectives historiques ont renforcé la thèse d'un lien de filiation entre microcalcifications et tumeur germinale du testicule.
- Des arguments épidémiologiques récents infirment clairement un lien direct entre microcalcifications et tumeur germinale du testicule.
- La présence de microcalcifications dans des situations cliniques de facteur de risque de tumeur germinale (antécédent familial, cryptorchidie, NGIT) est néanmoins avérée.
- Une attitude pragmatique, graduelle, adaptée à chaque patient peut être proposée.

Références

[1] Krone MD, Carroll MD. Scrotal ultrasound. *Radiol Clin North Am* 1985;**23**:121-39.
[2] Doherty FJ. Ultrasound of the non-acute scrotum. *Semin Ultrasound CT MR* 1991;**12**:131-56.
[3] Grantham G, Charboneau JW, James EM, Kirschling RJ, Kvols CK, Segura JW, et al. Testicular neoplasms: 29 tumours studied by high resolution US. *Radiology* 1985;**157**:775-80.
[4] Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, Loughlin KR. Burned out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics. *J Urol* 1996;**156**:85-8.
[5] Smith AK, Hansel DE, Klein EA. Epidermoid cysts of the testicle. *Urology* 2009;**74**:544.
[6] Martin B, Tubiana JM. Significance of scrotal calcifications detected by sonography. *J Clin Ultrasound* 1988;**16**:545-52.
[7] Linkowski GD, Avellone A, Gooding GA. Scrotal calculi: sonographic detection. *Radiology* 1985;156:484. 1.
[8] Bunge RG, Bradbury JT. Intratubular bodies of the human testis. *J Urol* 1961;**85**:306-10.
[9] Bieger RC, Passarge E, McAdams AJ. Testicular intratubular bodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;**25**:1340-6.
[10] Nistal M, Paniagua R, Díez-Pardo JA. Testicular microlithiasis in 2 children with bilateral cryptorchidism. *J Urol* 1979;**121**:535-7.
[11] Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Multinucleated spermatogonia in cryptorchid boys: a possible association with an increased risk of testicular malignancy later in life? *APMIS* 2003;**111**:25-30 (discussion 31).
[12] Drut R, Drut RM. Testicular microlithiasis: histologic and immunohistochemical findings in 11 pediatric cases. *Pediatr Dev Pathol* 2002; **5**:544-50.
[13] Priebe C, Garret R. Testicular calcification in a 4-year old boy. *Pediatrics* 1970;**46**:785-8.
[14] Doherty FJ, Mullins TL, Sant GR, Drinkwater MA, Ucci Jr. AA. Testicular microlithiasis, a unique sonographic appearance. *J Ultrasound Med* 1987;**6**:389-92.
[15] Hobarth K, Susani M, Szabo N. Incidence of testicular microlithiasis. *Urology* 1992;**40**:464-7.
[16] Backus ML, Mack LA, Middleton WD, King BF, Winter 3rd TC, True LD. Testicular microlithiasis: Imaging appearances and pathologic correlation. *Radiology* 1994;**192**:781-5.
[17] Ganem J, Workman K, Shaban S. Testicular microlithiasis is associated with testicular pathology. *Urology* 1999;**53**:209-13.
[18] Cast JE, Nelson WM, Early AS, Biyani S, Cooksey G, Warnock NG, et al. Testicular microlithiasis: prevalence and tumor risk in a population referred for scrotal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2000;**175**: 1703-6.
[19] Skyrme RJ, Fenn NJ, Jones AR, Bowsher WG. Testicular microlithiasis in a UK population: its incidence, associations and follow-up. *BJU Int* 2000;**86**:482-5.
[20] Thomas K, Wood S, Thompson A. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population. *Br J Radiol* 2000; **73**:494-7.
[21] von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl* 2001;**22**:818-24.
[22] Bach AM, Hann LE, Hadar O, Shi W, Yoo HH, Giess CS, et al. Testicular microlithiasis: what is its association with testicular cancer? *Radiology* 2001;**220**:70-5.
[23] Otite U, Webb JA, Oliver RT, Badenoch DF, Nargund VH. Testicular microlithiasis: is it a benign condition with malignant potential? *Eur Urol* 2001;**40**:538-42.
[24] Derogee M, Bevers RF, Prins HJ, Jonges TG, Elbers FH, Boon TA. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology* 2001;**57**:1133-7.
[25] de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol* 2003;**171**:158-60.
[26] Sakamoto H, Shichizyou T, Saito K, Okumura T, Ogawa Y, Yoshida H, et al. Testicular microlithiasis identified ultrasonographically in Japanese adult patients: prevalence and associated conditions. *Urology* 2006;**68**:636-41.
[27] Miller FN, Rosairo S, Clarke JL, Sriprasad S, Muir GH, Sidhu PS. Testicular calcification and microlithiasis: association with primary intra-testicular malignancy in 3,477 patients. *Eur Radiol* 2007;**17**: 363-9.
[28] Peterson AC, Bauman JM, Light DE, McMann LP, Costabile RA. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 2001;**166**:2061-4.
[29] Middleton WD, Teefey SA, Santillan CS. Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor. *Radiology* 2002;**224**:425-8.
[30] Serter S, Gümüş B, Unlü M, Tunçyürek O, Tarhan S, Ayyildiz V, et al. Prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population. *Scand J Urol Nephrol* 2006;**40**:212-4.
[31] Bridges PJ, Sharifi R, Razzaq A, Guinan P. Decreased survival of black Americans with testicular cancer. *J Urol* 1998;**159**:1221-3.
[32] Ikinger U, Wurster K, Terwey B. Microcalcifications in testicular malignancy. *Urology* 1982;**19**:525-8.
[33] Bennett HF, Middleton WD, Bullock AD, Teefey SA. Testicular microlithiasis: US follow-up. *Radiology* 2001;**218**:359-63.
[34] Salisz JA, Goldman KA. Testicular calcifications and neoplasia in patient treated for subfertility. *Urology* 1990;**36**:557-60.
[35] McEniff N, Doherty F, Katz J, Schrager CA, Klauber G. Yolk sac tumor of the testis discovered on a routine annual sonogram in a boy with testicular microlithiasis. *AJR Am J Roentgenol* 1995;**164**:971-2.
[36] Winter 3rd TC, Zunkel DE, Mack LA. Testicular carcinoma in a patient with previously demonstrated testicular microlithiasis. *J Urol* 1996; **155**:648.
[37] Frush DP, Kliewer MA, Madden JF. Testicular microlithiasis and subsequent development of metastatic germ cell tumor. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**167**:889-90.
[38] Golash A, Parker J, Ennis O, Jenkins BJ. The interval of development of testicular carcinoma in a patient with previously demonstrated testicular microlithiasis. *J Urol* 2000;**163**:239.
[39] Furness 3rd PD, Husmann DA, Brock 3rd JW, Steinhardt GF, Bukowski TP, et al. Multi-institutional study of testicular microlithiasis in childhood: a benign or premalignant condition. *J Urol* 1998;**160**: 1151-4.
[40] DeCastro B, Peterson A, Costabile R. Five year follow-up of asymptomatic men found to have testicular microlithiasis in a large screening study. *J Urol* 2007;**177**:1213.

[41] Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999;**83**:815-22.

[42] Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int* 2009;**104**(PtB):1329-33.

[43] Renshaw AA. Testicular calcifications: incidence, histology and proposed pathological criteria for testicular microlithiasis. *J Urol* 1998; **160**:1625-8.

[44] Coffey J, Huddart RA, Elliott F, Sohaib SA, Parker E, Dudakia D, et al. Testicular microlithiasis as a familial risk factor for testicular germ cell tumour. *Br J Cancer* 2007;**97**:1701-6.

[45] Sanli O, Kadioglu A, Atar M, Acar O, Nane I, Kadioglu A. Grading of classical testicular microlithiasis has no effect on the prevalence of associated testicular tumors. *Urol Int* 2008;**80**:310-6.

[46] Costabile RA. How worrisome is testicular microlithiasis? *Curr Opin Urol* 2007;**17**:419-23.

X. Durand (xavier.durand.urovdg@orange.fr).
Service d'urologie, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard du Port-Royal, Paris, France.

M. Lahutte.
Service d'imagerie médicale, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard du Port-Royal, Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Durand X., Lahutte M. Calcifications testiculaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-649, 2011.



Classification des tumeurs testiculaires

P. Camparo, A. Houlgatte

Les tumeurs germinales représentent 95 % de l'ensemble des tumeurs testiculaires. Elles se développent à partir de lésions de néoplasie germinale intratubulaire (NGIT) dont les caractéristiques morphologiques sont bien codifiées. Les tumeurs du stroma gonadique sont le plus souvent bénignes. Leur malignité s'avère difficile à reconnaître en dehors de la présence d'un développement métastatique. Les lymphomes représentent une des tumeurs les plus fréquentes chez le patient âgé de plus de 50 ans. Les autres formes histologiques de tumeurs observées dans le testicule sont exceptionnelles.

Mots clés : Tumeur germinale ; Anatomie pathologique ; Tumeur du testicule ; Tumeurs des cordons sexuels ; Lymphomes testiculaires

Plan

■ Introduction

L'anatomopathologie occupe une place fondamentale dans la prise en charge des tumeurs testiculaires. La classification anatomopathologique le plus couramment utilisée est celle proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) revue en 2004. Les tumeurs germinales sont de loin les plus fréquentes. Le grand polymorphisme de ces tumeurs nécessite une analyse précise des différents contingents. La transformation de leur prise en charge conduit à la notion de facteurs histopronostiques qui permettent de mieux cibler les attitudes thérapeutiques. La classification de l'OMS distingue, à côté de ces tumeurs, les tumeurs du stroma gonadique ainsi que certaines tumeurs rares de diagnostic souvent difficile et justifiant d'un traitement spécifique. Les tumeurs paratesticulaires constituant une entité différente ne sont pas incluses dans cette mise au point [1, 2].

■ Classification des tumeurs testiculaires

Elle est développée dans le Tableau 1.

■ Tumeurs germinales

On distingue deux grands types histologiques de tumeurs testiculaires germinales : les séminomes et les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS). Le séminome est par définition considéré comme pur et il n'existe aucune autre composante associée. La présence d'un autre contingent tumoral, quelles qu'en soient sa nature et son importance, conduit à considérer la tumeur germinale comme non séminomateuse. La quasi-totalité des tumeurs germinales du testicule adulte dérivent de néoplasies germinales intratubulaires (NGIT).

Néoplasie germinale intratubulaire

Elle se définit comme une prolifération de cellules néoplasiques à l'intérieur des tubes séminifères sans franchissement de la membrane basale. La dénomination de ces lésions a évolué : le terme de carcinome in situ (CIS), proposé par Skakkebeack en 1972, restant pour certains d'usage courant, s'avère en fait inadapté, actuellement remplacé par celui de néoplasie germinale intratubulaire. La NGIT correspond à l'appellation de IGCNU des Anglo-Saxons : *intra tubular germ cell neoplasia unclassified*.

Tableau 1.
Classification OMS des tumeurs du testicule (2004).

Tumeurs germinales
Lésion des précurseurs
Néoplasie germinale intratubulaire, non classée
Néoplasie germinale intratubulaire, autres types
Tumeur composées d'un seul type histologique (formes pures)
Séminome :
- séminome avec éléments syncytiotrophoblastiques
Séminome spermatocytaire :
- séminome spermatocytaire avec composant sarcomateux
Carcinome embryonnaire
Tumeur vitelline
Tumeurs trophoblastiques :
- choriocarcinome
- tumeurs trophoblastiques monophasiques :
- à cellules cytotrophoblastiques
- à cellules trophoblastiques de type intermédiaire
Tératome :
- kyste dermoïde
- variante monodermique
- tératome avec composant malin
Tumeur présentant plus d'un type histologique (formes mixtes)
Carcinome embryonnaire et tératome (tératocarcinome)
Tératome et séminome
Choriocarcinome et tératome/carcinome embryonnaire
Autres associations
Tumeurs régressives
Tumeurs des cordons sexuels/stroma gonadique
Formes pures
Tumeur à cellules de Leydig
Tumeur à cellules de Leydig malignes
Tumeur à cellules de Sertoli typique :
- tumeur à cellules de Sertoli de type sclérosant
- tumeur à cellules de Sertoli de type calcifiant à grandes cellules
Tumeur à cellules de Sertoli malignes
Tumeur de la granulosa :
- tumeur de la granulosa adulte
- tumeur de la granulosa juvénile
Tumeur du groupe fibrothécal
- thécome
- fibrome
Tumeurs des cordons sexuels/stroma gonadique :
- incomplètement différenciées
- formes mixtes
- formes malignes
Tumeurs mixtes germinales et des cordons sexuels
gonadoblastome
autres
Divers
Tumeur carcinoïde
Tumeurs épithéliales de type ovarien
Tumeur séreuse borderline
Carcinome séreux
Carcinome endométrioïde bien différencié
Cystadénome mucineux
Cystadénocarcinome mucineux
Tumeur de Brenner
Néphroblastome
Paragangliome
Tumeur d'origine hématopoïétique
Tumeurs des tubes collecteurs et du rete testis
Adénocarcinome
Adénome

Tableau 1.
(Suite) Classification OMS des tumeurs du testicule (2004).

Tumeurs des structures paratesticulaires
Tumeur adénomatoïde
Mésothéliome bénin
Mésothéliome papillaire bien différencié
Mésothéliome kystique
Mésothéliome malin
Adénocarcinome de l'épididyme
Cystadénome papillaire de l'épididyme
Tumeur neuroectodermale mélanotique
Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes
Tumeurs mésenchymateuses du cordon et des annexes
Métastases

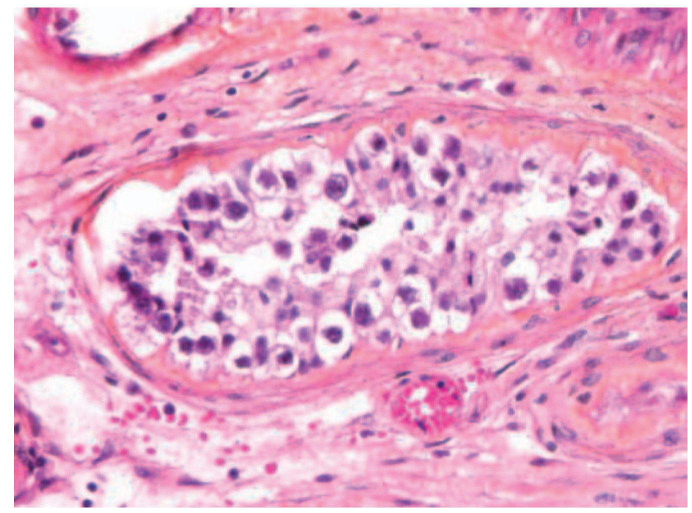


Figure 1. Néoplasie germinale intratubulaire : tube séminifère sans maturation spermatocytaire bordé de larges cellules à cytoplasme clair.

Morphologiquement, les cellules ont un cytoplasme abondant, clair, chargé de glycogène. Le noyau volumineux et irrégulier possède un ou plusieurs nucléoles. La prolifération cellulaire, strictement intratubulaire, s'organise en une couche disposée en périphérie du tube séminifère, sur une membrane basale épaisse et hyalinisée. La maturation spermatocytaire est absente (Fig. 1). La distribution des lésions est diffuse bien qu'hétérogène dans le parenchyme testiculaire.

Les cellules de NGIT dériveraient de cellules germinales primordiales (gonocytes primordiaux) dont elles partagent les aspects morphologiques et immunohistochimiques : expression membranaire de la phosphatase alcaline placentaire (PLAP), du récepteur tyrosine kinase c-kit (CD117) et du facteur de transcription *octomer-binding transcription factor 3/4* (OCT 3/4). La néoplasie germinale intratubulaire peut être différenciée (autres types de la classification OMS) : séminome intratubulaire, carcinome embryonnaire intratubulaire ou tumeur vitelline intratubulaire.

Les tumeurs germinales seraient issues de ces cellules germinales primordiales bloquées à un stade précoce de maturation ayant conservé leur caractère totipotent. L'acquisition d'anomalies, comme un isochromosome surnuméraire i12p qui caractérise ces tumeurs d'un point de vue cytogénétique, serait associée à la progression vers un stade invasif [3]. Le caractère totipotent expliquerait le polymorphisme habituel des tumeurs germinales [4]. Cette filiation NGIT-tumeur germinale est soutenue par de nombreux arguments épidémiologiques, morphologiques et immunohistochimiques. Elle n'est pas retrouvée chez l'enfant où l'on observe essentiellement des tumeurs vitellines ou des tératomes purs sans NGIT associée et dans le cas du rare séminome spermatocytaire qui s'observe plus volontiers chez le sujet âgé.

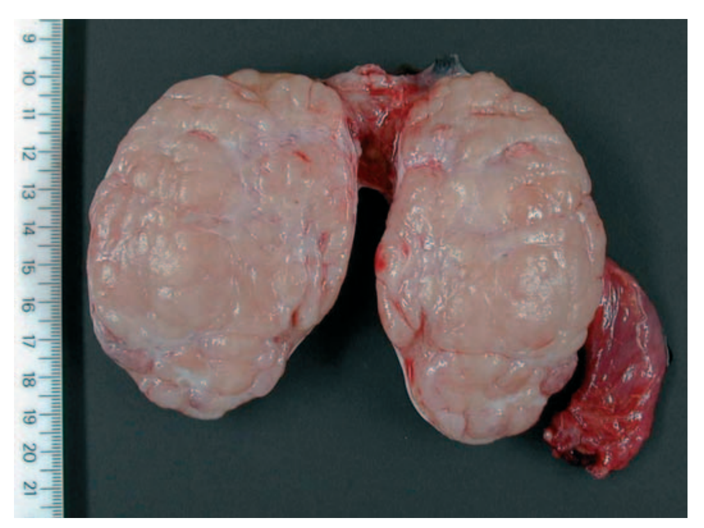


Figure 2. Orchidectomie : infiltration diffuse du parenchyme testiculaire par une tumeur multinodulaire d'aspect blanchâtre correspondant histologiquement à un séminome.

Figure 3. Séminome HES : nappes de grandes cellules séminomateuses, au cytoplasme clair ou éosinophiles disposées au sein d'un stroma lymphocytaire.

Séminomes

Histologie

L'aspect macroscopique est celui d'un nodule unique bien circonscrit ou de nodules plus ou moins confluents (Fig. 2), faisant saillie à la coupe par rapport au parenchyme testiculaire résiduel. La tumeur est homogène, blanc rosé ou grisâtre, ferme. Les remaniements nécrotiques sont inhabituels. La présence de foyers macroscopiques différents doit faire rechercher une composante germinale non séminomateuse associée.

L'aspect histologique est stéréotypé. La population tumorale est monomorphe, composée de cellules de grande taille (15 à 25 µm) possédant un cytoplasme clair ou discrètement éosinophile (Fig. 3), PAS (*periodic acid schiff*) positif. Le noyau des cellules est volumineux, à chromatine pâle, renfermant un ou plus rarement deux nucléoles proéminents. L'activité mitotique est variable et sans signification pronostique. L'architecture est massive ou cordonale. Un infiltrat lymphocytaire est pratiquement constant. Il peut prendre l'aspect de follicules lymphoïdes à centre germinatif ou s'accompagner de plasmocytes et de polynucléaires éosinophiles. Une réaction granulomateuse est observée dans environ la moitié des cas, composée d'amas de cellules épithélioïdes, plus rarement de cellules géantes multinucléées de type Langhans.

Une taille supérieure à 4 cm et la présence d'une infiltration du rete testis constituent des éléments de mauvais pronostic pour un séminome strictement intratesticulaire.

Immunohistochimie (Tableau 2)

Les cellules séminomateuses présentent un marquage membranaire relativement constant après application de l'anticorps dirigé contre la PLAP. De même, elles expriment constamment c-kit (CD117) et *octomer-binding transcription factor 3/4* (OCT3/4) (Fig. 4). En revanche, elles n'expriment pas l'alpha-fœtoprotéine (αFP), le CD30, les pancytokératines (KL1) ni les marqueurs lymphoïdes (CD45, CD20, CD3).

Forme histologique particulière : le séminome à cellules syncytiotrophoblastiques

Des cellules syncytiotrophoblastiques peuvent être observées dans 7 à 20 % des cas, sans contingent cytotrophoblastique associé (Fig. 5). Ces cellules expriment la ***β-human chorionic gonadotrophin*** (βhCG) et expliquent les élévations sériques de cette hormone parfois observée dans les séminomes (< 1000 UI). La présence de ces cellules, isolées sans cytotrophoblaste ne doit pas faire porter le diagnostic de choriocarcinome associé. Elle ne modifie pas le pronostic.



Tableau 2.
Immunohistochimie des tumeurs testiculaires.

	S	SS	CE	TV	CC	TCL	TCS	L	M
PLAP	+	-	+	+ foc	+ foc	-	-	-	-
CD117	+	+ / -	-	- / +	-	-	-	-	-
OCT4	+	-	+	-	-	-	-	-	-
βhCG	-*	-	-* / + foc	-	+	-	-	-	-
αFP	-	-	- / + foc	+ (-)	-	-	-	-	-
PanCK	- / + foc	- / + foc	+	+	+	- / +	+	-	+
EMA	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CD30	- (+)	-	+	- (+)	-	-	-	-	-
Calrétinine	-	-	-	-	-	+	- / + foc	-	+
Inhibine	-*	-	-*	-	-*	+	+ / -	-	-
Chromogranine	-	-	-	-	-	+ / -	+	-	-
Synaptophysine	-	-	-	-	-	+ / -	+	-	-
S100	-	-	- / +	-	-	- / + foc	+	-	-
CD99	-	-	-	-	-	+	+	-	-
ALC	-	-	-	-	-	-	-	+	-

S : séminome ; SS : séminome spermatocytaire ; CE : carcinome embryonnaire ; TV : tumeur du sac vitellin ; CC : choriocarcinome ; TCL : tumeur à cellules de Leydig ; TCS : tumeur à cellules de Sertoli ; L : lymphome ; M : mésothéliome ; PLAP : phosphatase alcaline placentaire ; βHCG : unité β de l'hormone choriogonadotrophique ; αFP : α-fœtoprotéine ; panCK : pancytokératines ; EMA : antigène de membrane épithéliale ; ALC : anticorps leucocytaire commun ; - : absence de marquage ; + : marquage présent ; -/+ : marquage le plus souvent négatif ; +/- : marquage le plus souvent positif ; foc : focal ; -* : marquage absent à l'exception d'une positivité dans des cellules syncytiotrophoblastiques.

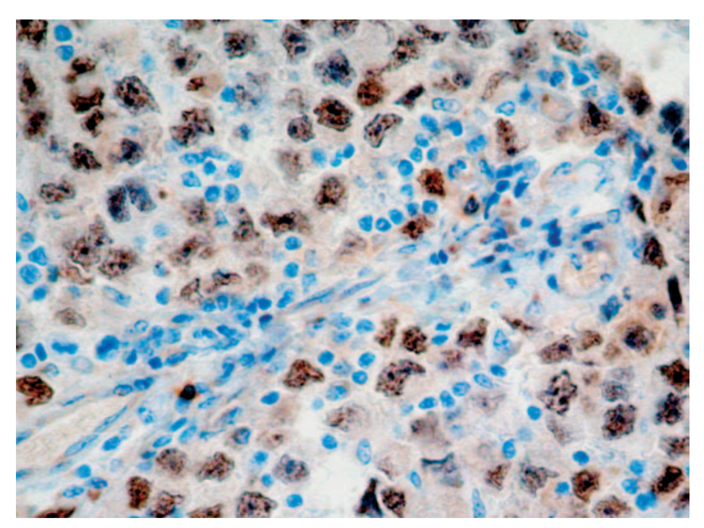


Figure 4. Séminome immunohistochimie : marquage nucléaire par le facteur de transcription OCT3/4.

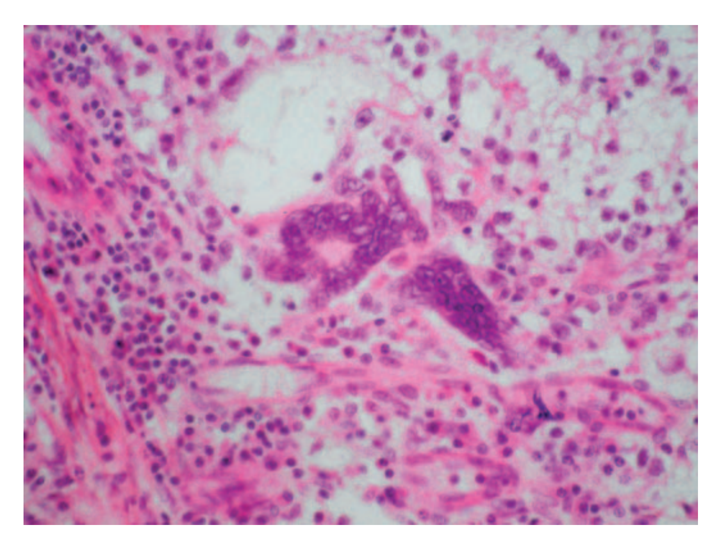


Figure 5. Séminome HES : présence de cellules syncytiotrophoblastiques au sein d'une population tumorale séminomateuse.

Séminome spermatocytaire

Il représente 1 à 2 % des tumeurs germinales et se rencontre le plus souvent chez le sujet de plus de 50 ans. Il n'est associé à aucun des facteurs de risque des tumeurs germinales. Il ne présente pas d'anomalie du bras court du chromosome 12 [5]. Macroscopiquement, la tumeur est multinodulaire, avec des zones charnues ou friables, blanchâtres ou jaune pâle, présentant parfois des aspects mucoïdes.

Trois types cellulaires sont mêlés au sein de la prolifération tumorale. Un premier est fait de petites cellules semblables à des lymphocytes, au noyau dense et homogène. Un second est fait de cellules de taille proche de celles d'un séminome classique. Le cytoplasme plus dense et réduit ne contient pas de glycogène. Le noyau possède une chromatine granuleuse parfois filamenteuse proche de celle des cellules de la lignée germinale en phase préméiotique (chromatine spirème des spermatocytes primaires). Un troisième enfin est fait de cellules plus larges parfois multinucléées, mesurant de 50 à 100 µm. Ces cellules se disposent diffusément ou en massifs, parfois interrompus de zones pseudoglandulaires ou kystiques. Un infiltrat inflammatoire est rarement identifié et, à l'inverse des séminomes, il n'existe pas de réaction granulomateuse. L'infiltration et la progression intertubulaires sont communes. De rares formes de séminomes spermatocytaires intratubulaires ont été décrites. La plupart des marqueurs immunohistochimiques sont négatifs. De rares groupes de cellules peuvent exprimer la PLAP. L'expression de c-kit est variable suivant les études.

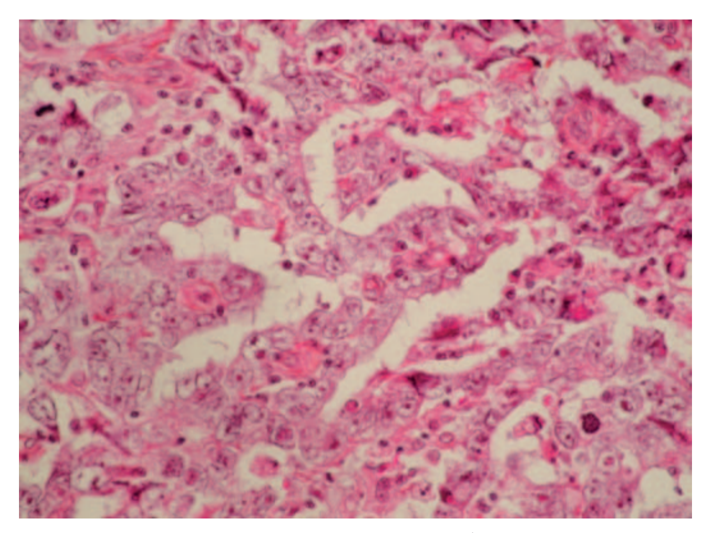


Figure 6. Carcinome embryonnaire HES : travées de larges cellules très indifférenciées.

Ces tumeurs sont de bon pronostic. La classification OMS 2004 reconnaît cependant une variante de séminome spermatocytaire avec composante rhabdomyosarcomateuse dont l'évolution se fait vers le développement de métastases, habituellement pulmonaires. De telles observations sont exceptionnelles.

Tumeurs germinales non séminomateuses

Le plus souvent, différents contingents sont associés à des degrés divers au sein de ces tumeurs. Les formes pures telles qu'elles sont individualisées dans les paragraphes suivants sont inhabituelles.

Carcinome embryonnaire

Cette tumeur apparaît très hétérogène, mal limitée, faite de territoires solides et de larges zones de nécrose et d'hémorragies friables. Histologiquement, elle est composée de groupes cohésifs de cellules carcinomateuses. Ces cellules ont un cytoplasme de limites imprécises et sont d'affinité tinctoriale variable. Le noyau, volumineux, irrégulier et vésiculeux, possède un nucléole proéminent (Fig. 6). L'architecture est compacte, adénoïde ou tubulopapillaire. Les emboles vasculaires sont fréquents. Le stroma est peu spécifique, bien qu'il existe souvent de larges foyers de nécrose.

Les cellules tumorales expriment focalement la PLAP mais pas le c-kit. Un certain nombre de marqueurs épithéliaux sont exprimés (AE1/AE3, CAM5,2, cytokératines 4, 8, 17, 18 et 19), mais l'antigène de membrane épithélial est négatif. Les cellules tumorales expriment également le CD30 mais pas les marqueurs lymphoïdes (CD3, CD20, CD79a). L'expression de l'αFP doit faire discuter une association avec une tumeur vitelline (Tableau 2).

Tumeur vitelline

Lorsqu'elle est pure (essentiellement chez l'enfant), elle apparaît comme une masse solide gris-blanc, ou jaune pâle, nodulaire, d'aspect myxoïde ou gélatineux.

Les cellules sont de taille moyenne, au cytoplasme discrètement basophile ou clair et possèdent un noyau régulier faiblement nucléolé. De nombreuses dispositions architecturales peuvent s'associer : polyvésiculaires, papillaires, solides, glandulaires (alvéolaires), hépatoïdes, pariétales, etc. (Fig. 7). Le stroma est le plus souvent lâche, peu inflammatoire. Les corps pseudoglomérulоïdes de Schiller-Duval, les globules hyalins et la présence de dépôts extensifs extracellulaires de membrane basale constituent avec les dispositions réticulaires ou microkystiques les aspects les plus caractéristiques.

L'expression de l'αFP est un élément immunohistochimique constant des tumeurs vitellines mais elle peut être peu intense et hétérogène L'expression de cytokératines (AE1-AE3, KL1) est

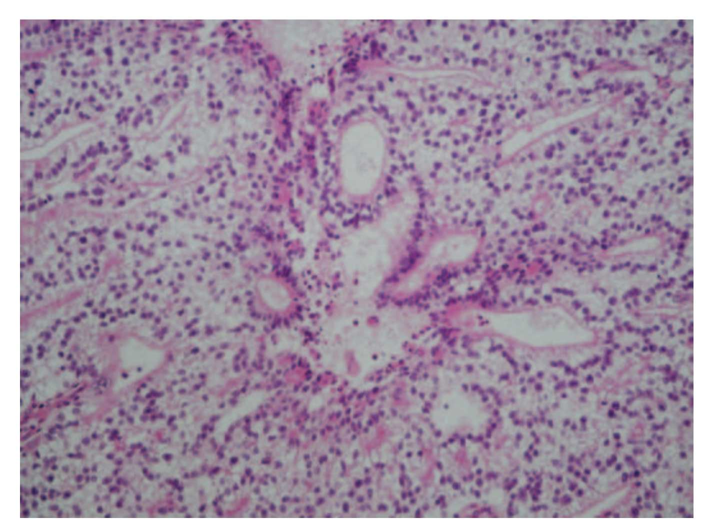


Figure 7. Tumeur vitelline HES : architecture réticulée, trabéculaire et polyvésiculaire.

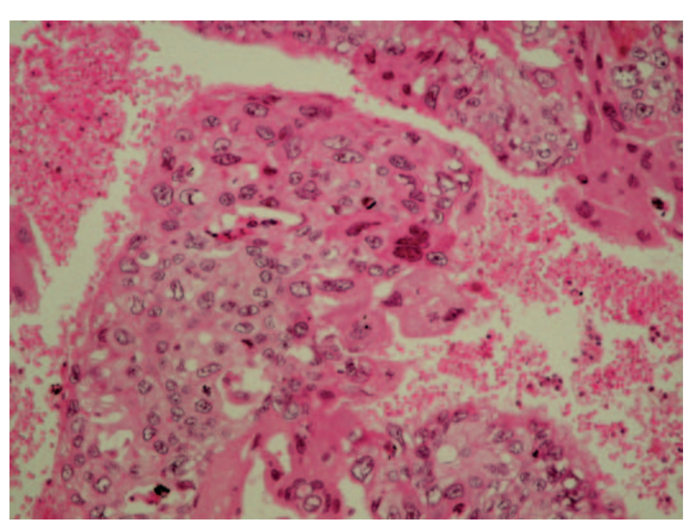


Figure 8. Choriocarcinome HES : cellules syncytiotrophoblastiques et cytotrophoblastiques disposées en massifs au sein d'un stroma très hémorragique.

également quasi systématique, bien que l'antigène de membrane épithéliale (EMA) soit généralement négatif. La PLAP est exprimée dans 40 à 85 % des cas. Les cellules tumorales n'expriment ni les anticorps CD 30, ni OCT3/4. L'expression de c-kit est variable. Un marquage par l'α-1-antitrypsine est observé une fois sur deux et les cellules épithéliales bordant les structures glandulaires expriment l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) (Tableau 2). Enfin, la laminine est présente dans les zones de différenciation pariétale.

Choriocarcinome

Exceptionnellement pur, il est en général associé à d'autres composantes histologiques. Il se caractérise macroscopiquement par la présence de remaniements hémorragiques et nécrotiques. Histologiquement, les cellules cytotrophoblastiques, mononucléées, au cytoplasme clair ou basophile, disposées en amas ou travées épaisses voisinent avec des cellules syncytiotrophoblastiques multinucléées, au noyau parfois pycnotique, au cytoplasme volumineux et densément éosinophile (Fig. 8). Ailleurs, le caractère biphasique est moins net, et il existe une prédominance de trophoblastes intermédiaires (tumeurs trophoblastiques monophasiques de la classification OMS).

Les cellules syncytiotrophoblastiques expriment intensément la βhCG, tout comme certains trophoblastes intermédiaires. À l'inverse, les cellules cytotrophoblastiques n'expriment pas, ou très faiblement, cette protéine. Les marqueurs suivants peuvent être exprimés par les deux contingents cellulaires : CK7, 8, 18 et 19, PLAP, ACE, EMA (Tableau 2).

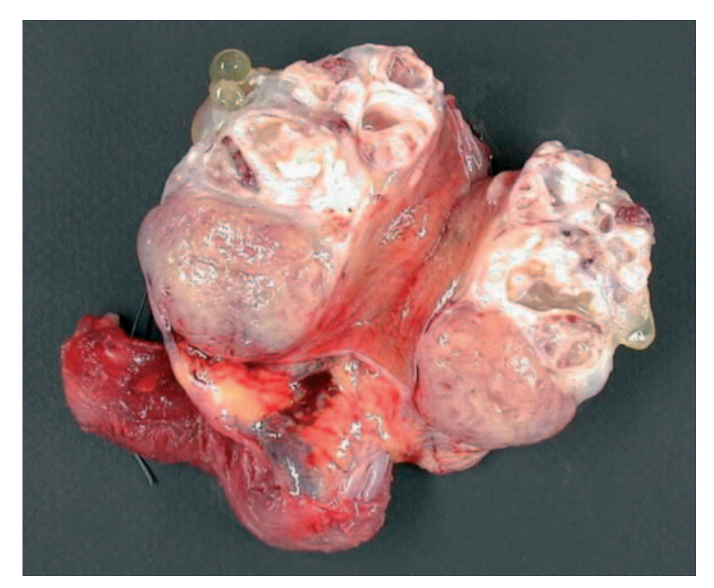


Figure 9. Orchidectomie tératome : formation tumorale contenant des zones charnues et des zones kystiques.

Tératome

La classification OMS 2004 a abandonné la distinction entre tératome mature et immature, du fait de leur histogenèse commune et de leur évolution potentielle identique. En revanche, on oppose les tératomes de l'enfant prépubère de bon pronostic et ceux de l'adulte qui sont d'authentiques tumeurs malignes.

Macroscopiquement, ces tumeurs associent zones solides et zones kystiques (Fig. 9). Des nodules gris-blanc, correspondant à des structures cartilagineuses, ou des zones charnues, encéphaloïdes peuvent être observés. Les kystes, de petite taille contiennent des quantités variables de substances mucoïdes.

Les aspects histologiques reflètent le potentiel de ces tumeurs à reproduire n'importe quel tissu somatique adulte ou embryonnaire. Les tératomes sont le plus souvent pluritissulaires, constitués de tissus adultes différenciés répartis de façon anarchique. Les épithéliums malpighiens, parfois accompagnés d'annexes cutanées (poils et glandes sudorales), les épithéliums respiratoires ou entéroïdes et le cartilage sont les structures les plus habituelles. De façon occasionnelle, on peut observer du tissu glial, musculaire, osseux, rétinien, rénal, hépatique, pancréatique. La présence de tissus embryonnaires et de blastème est habituelle et rappelle le plus souvent un tissu neuroépithélial.

Il existe des formes histologiques particulières : tératomes unitissulaires et tératomes cancérisés.

Parmi les tératomes unitissulaires il faut distinguer le kyste dermoïde correspondant à un kyste, unique, dont le contenu est fait de débris de kératine et de phanères (poils ou cheveux) et dont le revêtement malpighien possède des structures annexielles. Il est à différencier du kyste épidermoïde qui n'est composé que d'un revêtement malpighien contenant des lamelles de kératine à l'exclusion de tout autre contingent. Le caractère bénin de cette tumeur autorise une chirurgie conservatrice.

Les tératomes cancérisés correspondent à la présence d'un composant manifestement malin au sein d'un tératome. Il peut s'agir d'un carcinome, d'un sarcome, d'une tumeur primitive neuroectodermique (PNET), d'un néphroblastome, ou d'un rhabdomyosarcome embryonnaire. Ces tératomes cancérisés sont plus volontiers observés dans des localisations métastatiques ganglionnaires qu'au sein des tumeurs testiculaires primitives.

Tumeurs germinales présentant plusieurs types histologiques ou formes mixtes

Les tumeurs germinales mixtes ou « combinées » ou « composites » constituent la forme histologique la plus habituelle des TGNS (observée dans plus de deux tiers des cas). Elles associent

au moins deux des formes histologiques précédentes. Leurs aspects macroscopiques variables reflètent la variabilité des différents composants, toutes les combinaisons étant possibles.

L'association le plus couramment rencontrée est le tératocarcinome (26 %) associant tératome et carcinome embryonnaire. L'association carcinome embryonnaire et séminome est observée dans 16 % des cas, celle d'un carcinome embryonnaire, d'un tératome et d'une tumeur vitelline dans 11 %. L'embryome diffus est composé de massifs mêlés de carcinome embryonnaire et de tumeur vitelline. Un contingent de carcinome embryonnaire majoritaire et la présence d'emboles vasculaires constituent les facteurs histopronostiques les plus significatifs des TGNS localisées (pT1).

Tumeurs régressives (« burn out germ cell tumors »)

Certaines tumeurs germinales, en particulier les séminomes, peuvent se présenter sous une forme cicatricielle ne contenant plus que d'exceptionnelles cellules tumorales ou des lésions de NGIT dans le parenchyme testiculaire voisin. De telles lésions sont en général révélées par des métastases ganglionnaires, rétropéritonéales ou médiastinales.

■ Tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique

Certaines tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique sont faciles à identifier lorsqu'elles sont constituées d'un type cellulaire différencié pur à type de cellules de Leydig ou de cellules de Sertoli. À côté de ces tumeurs, dont les variantes sont bien répertoriées, il existe un groupe de lésions faites d'une proportion variable de cellules ressemblant à des cellules de Sertoli, des cellules de Leydig, ou à des cellules de la granulosa mêlées à des cellules fusiformes fibroblastiques ou sans différenciation. Comme l'indique la classification OMS 2004, on distingue des tumeurs mixtes, des tumeurs peu différenciées et des tumeurs qui demeurent inclassables. D'une manière générale, les tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique se caractérisent, sur le plan immunohistochimique, par une expression d'inhibine, de CD99, de calrétinine et de mélan A, d'autant plus franche que la tumeur est différenciée. La chromogranine et la synaptophysine peuvent également être exprimées.

Tumeurs à cellules de Leydig

Ces tumeurs sont le plus souvent palpables, mais il peut s'agir de tumeurs de petite taille, découvertes lors d'une échographie pratiquée pour un bilan de stérilité. Trois pour cent de ces tumeurs sont bilatérales. Elles semblent toujours bénignes chez l'enfant. Chez l'adulte 10 à 15 % de ces tumeurs possèdent un potentiel de malignité, mais un très petit nombre de cas métastatiques a été véritablement documenté [6].

Macroscopiquement ces tumeurs sont bien limitées, solides, de 3 à 5 cm de diamètre en moyenne. À la coupe, elles sont fermes et ont un aspect homogène avec une surface jaunâtre orangé, marron ou acajou. Elles apparaissent parfois un peu lobulées. Il n'y a pas de remaniements nécrotiques et peu de fibrose ou de calcifications.

On observe typiquement une population dense et homogène de cellules éosinophiles assez monomorphes, de taille moyenne comparable à celle des cellules de Leydig normales, polyédriques ou un peu fusiforme avec des noyaux arrondis, réguliers et des nucléoles saillants (Fig. 10). Des cristaux de Reinke, formant des petits bâtonnets intracellulaires sont observés dans un tiers des tumeurs. Il existe des variants à cellules au cytoplasme clarifié, riche en lipides, fusiformes ou multinucléées.

Les cellules tumorales se disposent en nappes, en travées, en cordons, avec une fine vascularisation de type endocrine et des capillaires de type sinusoïde. Le stroma peut être abondant œdémateux fibreux ou fibrohyalin, focalement calcifié ou ossifié.

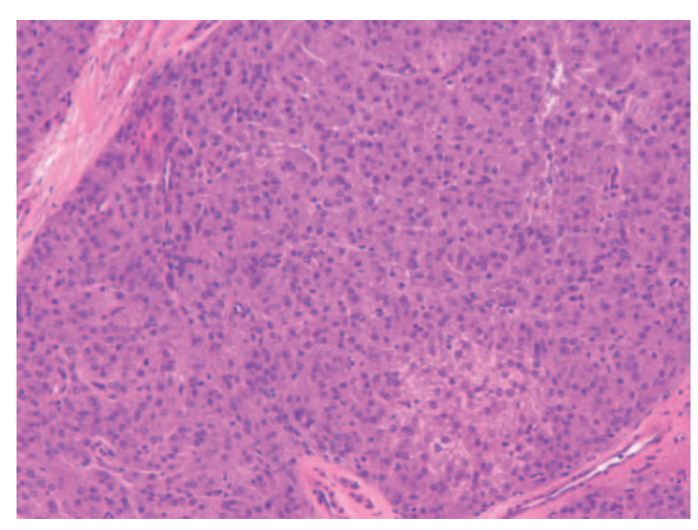


Figure 10. Tumeur à cellules de Leydig HES : massifs de larges cellules éosinophiles à noyau régulier central.

Tumeurs à cellules de Leydig malignes

De 10 à 15 % des tumeurs de Leydig sont malignes. La taille et l'âge avancé semblent des éléments péjoratifs. Les critères histologiques en faveur de la malignité sont la présence de remaniements nécrotiques, d'atypies cytologiques, d'un index mitotique élevé, d'une extension extratesticulaire et d'emboles vasculaires. Les formes malignes auraient un taux d'expression de Mib1 supérieur à 18 %.

Tumeurs à cellules de Sertoli

Les tumeurs à cellules de Sertoli typiques, sclérosantes et malignes surviennent plutôt chez l'adulte. Les tumeurs à cellules de Sertoli à grandes cellules calcifiantes se voient à tout âge mais s'observent volontiers chez l'enfant (âge moyen de 16 ans), dans un contexte dysgénétique comme le syndrome d'insensibilité aux androgènes, un syndrome de Carney (adénome hypophysaire, myxome cardiaque, hyperplasie corticosurrénalienne, lentiginose cutanée) ou un syndrome de Peutz-Jeghers (polypes intestinaux hamartomateux, lentiginose cutanée et tumeurs diverses dans près de la moitié des cas).

Tumeur à cellules de Sertoli typique

Macroscopiquement les tumeurs à cellules de Sertoli sont multilobées, bien limitées de couleur jaune, grisâtre ou blanchâtre. Leur taille est variable avec une moyenne de 3,5 cm [7]. Histologiquement, elles présentent un aspect de prolifération diffuse en nappe ou en nodules séparés par un stroma fibreux. Les cellules s'organisent en tubes, en travées ou en cordons. Elles possèdent un cytoplasme faiblement éosinophile et un noyau ovalaire peu nucléolé. Le stroma tumoral est non spécifique (Fig. 11).

Tumeur à cellules de Sertoli sclérosante

Dans cette variante, le stroma très scléreux étouffe les travées cellulaires. Cette forme est rare, d'identification morphologique difficile, mais ne représente pas une entité anatomoclinique particulière.

Tumeur à cellules de Sertoli à grandes cellules calcifiantes

Elles ont un aspect stéréotypé. Elles sont faites de cellules de grande taille, acidophiles, disposées en travées et tubes dans un stroma très fibrohyalin contenant des zones de calcifications et d'ossifications [8].

Tumeurs à cellules de Sertoli malignes

Les tumeurs de Sertoli sont malignes dans 10 à 22 % des cas. Elles s'observeraient uniquement chez l'adulte. Les critères de

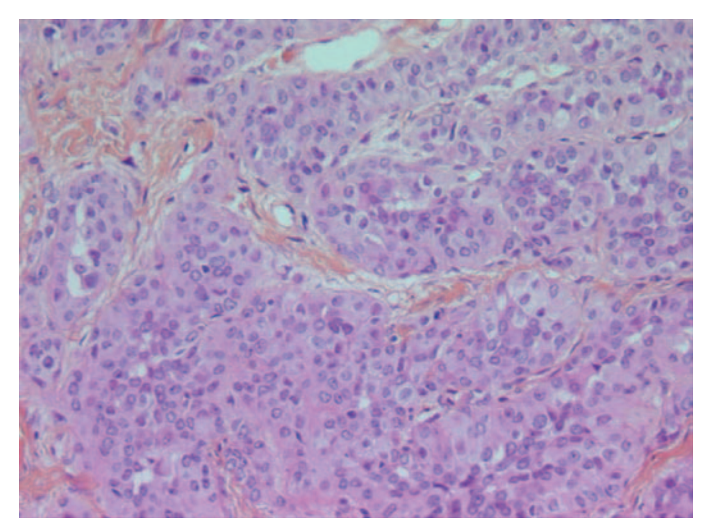


Figure 11. Tumeur à cellules de Sertoli HES : prolifération tumorale organisée en tubes ou en massifs.

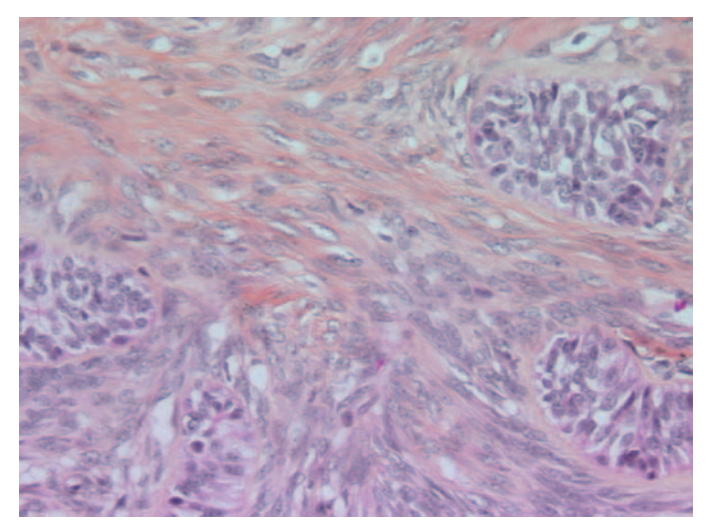


Figure 12. Tumeur de la granulosa de type adulte HES : prolifération de cellules allongées à noyau fendus.

malignité sont identiques à ceux décrits pour les tumeurs de Leydig : âge élevé, taille de la tumeur (> 5 cm), nécrose, extension extratesticulaire, emboles vasculaires, index mitotique élevé (> 5 mitoses/10 HPF), Mib1 > 18 %. Les métastases sont ganglionnaires, rétropéritonéales et viscérales. Elles peuvent être très tardives, survenant jusqu'à 12 ans après le diagnostic [9]. Aucun cas de tumeur de Sertoli à grandes cellules calcifiantes bilatérale maligne n'a été décrit.

Tumeurs de la granulosa

Tumeurs de la granulosa de type adulte

Il s'agit de tumeurs très rares survenant à un âge moyen de 42 ans. Elles se présentent sous la forme de masses parfois volumineuses évoluant lentement, et s'accompagnant d'une gynécomastie. Ces tumeurs sont fermes blanchâtres, plus ou moins lobulées, parfois kystiques. Histologiquement, elles sont faites de cellules de taille moyenne, plus ou moins allongées avec peu de cytoplasme et des noyaux incisurés. L'architecture est compacte, en nappes, avec parfois une organisation en follicules type Call-Exner [10] (Fig. 12).

Tumeurs de la granulosa de type infantile

Ces tumeurs sont observées généralement avant l'âge de 6 mois. Elles surviennent sur des testicules cryptorchides (40 %) et, dans 20 % des cas, sont associées à une anomalie chromosomique portant sur le chromosome Y avec ambiguïté sexuelle.

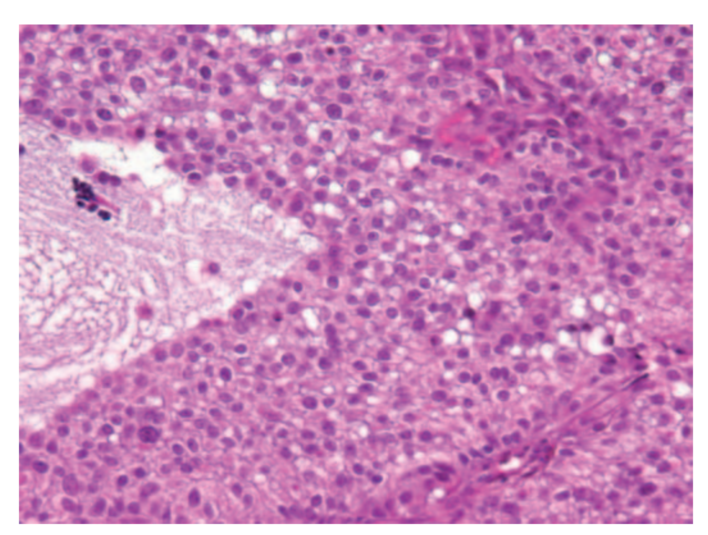


Figure 13. Tumeur de la granulosa de type infantile : formation kystique bordée de massifs de cellules de type granulosa.

Ces tumeurs se présentent comme des masses isolées, sans manifestations endocrines, à la fois charnues et kystiques et sont d'aspect jaune orangé. Histologiquement, les kystes sont bordés par des cellules de type granulosa avec, en périphérie, des cellules de type thécal (Fig. 13). Dans les zones solides, les cellules se disposent en nappes, en follicules avec d'exceptionnels aspects de follicules de type Call-Exner. Bien que l'activité mitotique soit intense, aucune tumeur de la granulosa de type infantile maligne n'a été rapportée [11].

Tumeurs du groupe fibrothécal

Ces tumeurs sont à rapprocher des fibrothécomes ovariens mais elles restent très rares. Elles ont été rapportées dans la littérature sous de multiples dénominations : tumeurs de Sertoli de type thécal, tumeur du stroma gonadique incomplètement différenciée, tumeur gonadique bénigne fibroblastique, tumeur inclassée des cordons sexuels à prédominance fusiforme, tumeur du stroma gonadique avec différenciation myoïde et épithéliale. Toutes ces dénominations montrent qu'il s'agit de tumeurs à cellules fusiformes sans contingent formellement identifiable de type cellules de Sertoli, de Leydig ou de la granulosa. Elles sont à distinguer d'authentiques tumeurs conjonctives telles que léiomyome, neurinome ou tumeur fibreuse solitaire ou d'authentiques sarcomes.

L'immunohistochimie montre que les cellules fusiformes expriment non seulement les marqueurs musculaires (actine du muscle lisse), le CD99, la PS 100 mais peuvent aussi exprimer l'inhibine, la calrétinine, les kératines. Il paraît illusoire d'opposer thécomes et fibromes. Ces tumeurs se présentent comme des masses de croissance lente sans manifestation hormonale, de comportement bénin.

Tumeurs des cordons sexuels et/ou du stroma gonadique mixtes et indifférenciées

Ce sont des tumeurs qui n'ont que quelques secteurs permettant d'identifier un aspect de tumeur de Sertoli ou de la granulosa (formes mixtes) ou exclusivement constituées de cellules fusiformes (formes indifférenciées). L'architecture est diffuse en nappes ou en cordons. L'étude immunohistochimique peut montrer l'expression de l'inhibine, de la calrétinine, des kératines dans les secteurs évoquant le plus un aspect de tumeur des cordons sexuels et, par ailleurs, une positivité focale de l'actine, le CD99, le PS100 de la synaptopysine ou de la chromogranine, la vimentine étant exprimée dans tous les secteurs. Ces tumeurs présentent le même profil clinique et évolutif que les tumeurs de Sertoli. Les formes malignes présentent les mêmes critères de malignité que les tumeurs de Sertoli ou de Leydig. L'inhibine est positive sur quelques rares cellules.

Tumeurs mixtes germinales et des cordons sexuels

Gonadoblastome

Les gonadoblastomes s'observent chez des patients présentant une dysgénésie gonadique, une ambiguïté sexuelle avec une anomalie caryotypique du Y. Ces gonadoblastomes peuvent donner naissance à des tumeurs germinales. À 40 ans, 25 % des patients ayant une dysgénésie gonadique développent une tumeur germinale à partir de leur gonadoblastome.

Les gonadoblastomes sont formés de nids cellulaires et de nodules de tailles très variables, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre, souvent multiples. Les nids cellulaires se creusent de cavités contenant des boules hyalines et calcifiées et sont cernés d'une membrane basale un peu épaisse et hyaline. Ils sont composés de cellules de Sertoli ou de la granulosa immatures, groupées en périphérie ou dispersées au hasard, mêlées aux larges gonies. Ces gonies ont la valeur de prolifération germinale in situ. Elles expriment la PLAP, le c-kit et l'OCT3/4. Les cellules du stroma gonadique expriment les marqueurs habituels.

Autres tumeurs mixtes germinales et des cordons sexuels

Il a été décrit quelques exemples de tumeurs des cordons sexuels peu différenciées contenant des cellules germinales mais il s'agit sans doute de tumeurs des cordons sexuels contenant des cellules germinales résiduelles.

■ Tumeurs diverses

Cet ensemble regroupe des entités inclassables ailleurs, mais qui demeurent de localisation intratesticulaire.

Tumeurs carcinoïdes

Dans leur forme pure ces tumeurs, exclues du groupe des tératomes unitissulaires, sont rarement associées à un syndrome carcinoïde. Environ une trentaine de cas a été rapportée. Elles représentent moins de 0,2 % de l'ensemble des tumeurs du testicule et surviennent généralement vers 45-50 ans. La lésion est généralement de petite taille, homogène, brun-chamois, rarement kystique. Histologiquement, l'aspect est celui d'une prolifération de type neuroendocrine différenciée, fait de petites cellules au cytoplasme réduit et au noyau rond homogène. L'architecture tubuloacineuse est soulignée d'une trame collagène hyalinisée dense. L'activité mitotique est habituellement peu marquée.

Il est important de s'assurer du caractère primitif de la lésion testiculaire.

Tumeurs épithéliales de type ovarien

Ces tumeurs ressemblent aux tumeurs épithéliales de surface de l'ovaire dont elles empruntent les critères diagnostiques et la nomenclature. Elles sont rares.

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'origine de ces tumeurs :

- résidus embryologiques mullériens paratesticulaires pour les tumeurs séreuses ;
- métaplasie au niveau d'invagination du revêtement de la vaginale pour les lésions intratesticulaires ;
- tératome monodermique pour les tumeurs mucineuses ;
- îlots de Walthard de la vaginale pour les tumeurs de Brenner.

Macroscopiquement et histologiquement, les aspects sont identiques à ceux observés pour les tumeurs équivalentes de l'ovaire.

Néphroblastome, paragangliome

Ces tumeurs, rares, ne présentent aucune particularité morphologique par rapport à leurs équivalents pédiatriques (néphroblastome) ou paraganglionnaire (paragangliome). Elles sont individualisées du fait du caractère atypique de leur localisation testiculaire.

■ Tumeurs d'origine hématopoïétique

Les lymphomes primitifs ne représentent que 0,5 à 2 % de tous les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et seulement 1,5 % de leurs localisations extraganglionnaires. Ils constituent les plus fréquentes des tumeurs testiculaires après 60 ans. Certains types de lymphomes en particulier lymphoblastiques peuvent cependant survenir chez des enfants. Les atteintes secondaires s'observent dans 10 à 20 % des autopsies de patients ayant été traités pour lymphome.

Macroscopiquement, l'aspect est identique, que l'atteinte soit primitive ou secondaire. De taille variable, la tumeur est ferme, de couleur grise ou beige avec de petits foyers d'hémorragies ou de nécroses.

Tous les types morphologiques de lymphomes peuvent s'observer dans cette localisation testiculaire. Les lymphomes à grandes cellules B sont les plus fréquents et représentent 50 à 95 % des lymphomes testiculaires primitifs. Des cas de lymphomes de Burkitt ou de lymphomes B à petites cellules et de lymphomes T/NK ont également été rapportés. Leur aspect histologique est identique à celui décrit par la classification OMS 2001 des tumeurs lymphoïdes.

Quelques cas de localisation testiculaire de tumeurs myéloïdes (sarcomes myéloïdes, anciennement sarcomes granulocytaires) ont également été rapportés.

■ Tumeurs des tubes collecteurs et du rete testis

Adénome du rete testis

Très peu de cas ont été rapportés dans la littérature [12]. Macroscopiquement, la lésion est bien limitée, unilatérale, solide ou kystique à la coupe. L'examen microscopique montre des kystes et des papilles situés à l'intérieur, au contact et en continuité avec les canaux du rete testis. Les formations kystiques et papillaires sont bordées par une couche de cellules aplaties, dépourvues d'atypie. Plusieurs variantes sont décrites : le cystadénome kystique, cystadénome sertoliforme et l'adénofibrome.

Adénocarcinome du rete testis

Il s'agit d'une tumeur extrêmement rare, survenant habituellement après 40 ans.

Macroscopiquement, la tumeur forme une masse hilaire, d'aspect caoutchouteux, solide et blanchâtre. Des remaniements kystiques sont possibles. Histologiquement, la tumeur forme des nodules cellulaires de grande taille entre lesquels on trouve des fentes tumorales de forme allongée et des tubes résiduels du rete testis d'aspect dilaté ou irrégulier. Les cellules tumorales sont cuboïdes ou cylindriques avec des atypies modérées mais une activité mitotique souvent marquée. Le stroma est fibreux, souvent de type desmoplasique.

Le problème essentiel de ce type de lésion est celui du diagnostic différentiel avec une métastase d'un adénocarcinome d'une autre origine, notamment prostatique, ou de l'extension d'un mésothéliome malin [13, 14].

■ Métastases

Les métastases testiculaires, rarement symptomatiques, représentent 2,4 à 3,6 % des lésions testiculaires, mais jusqu'à 15 % des tumeurs testiculaires après 60 ans. Elles sont le plus souvent découvertes dans un contexte de tumeur maligne connue : extension d'une tumeur de voisinage ou tumeur

disséminée. Elles surviennent habituellement chez l'homme au-delà de 50 ans et sont rarement révélatrices d'une néoplasie méconnue dans 15 % des cas. Lorsqu'elles sont symptomatiques, elles se révèlent par un syndrome tumoral, bilatéral dans 15 à 20 % des cas. Les sites primitifs donnant des métastases testiculaires sont multiples. Les plus fréquents sont : la prostate (30 %), le poumon (20 %), un mélanome (9 %), un cancer du côlon (8 %), du rein (6 %), de l'estomac (5 %), ou du pancréas (5 %). Des publications font état d'origines exceptionnelles : vésicule, foie, thyroïde, vessie, uretère, pénis, rétinoblastome, mésothéliome, glande salivaire, tumeur de Wilms, de Merkel, sarcomes. Elles posent essentiellement des problèmes de diagnostic différentiel avec les entités précédemment décrites [15].

■ Conclusion

La complexité lésionnelle des tumeurs du testicule déroute parfois bien que celle-ci ne soit que relative. Les tumeurs germinales constituent l'immense majorité de ces lésions, les autres entités étant rares, voire exceptionnelles. Une analyse morphologique attentive, aidée de quelques colorations immunohistochimiques pertinentes, des données cliniques et des marqueurs sériques, permet le plus souvent de parvenir à un diagnostic plus précis. Certaines entités demeurent néanmoins de pathogénie indéterminée ou de différenciation incomplète. Elles apparaissent dans des cadres d'attente qu'il est important de reconnaître.



■ Références

[1] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004.

[2] Ulbright TM, Amin MB, Young RH. *Atlas of tumor pathology. Tumors of the testis, adnexa, spermatic cord and scrotum*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997.

[3] Looijenga LH, Zafarana G, Grygalewicz B, Summersgill B, Debiec-Rychter M, Veltman J, et al. Role of gain of 12p in germ cell tumour development. *APMIS* 2003;**111**:161-73.

[4] Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 2002;**41**:651-4.

[5] Chung PW, Bayley AJ, Sweet J, Jewett MA, Tew-George B, Gospodarowicz MK, et al. Spermatocytic seminoma: a review. *Eur Urol* 2004;**45**:495-8.

[6] Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;**22**:1361-7.

[7] Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;**22**:709-21.

[8] Chang B, Borer JG, Tan PE, Diamond DA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: case report and review of the literature. *Urology* 1998;**52**:520-2.

[9] Comperat E, Tissier F, Boye K, De Pinieux G, Vieillefond A. Non-Leydig sex-cord tumors of the testis. The place of immunohistochemistry in diagnosis and prognosis. A study of twenty cases. *Virchows Arch* 2004;**444**:567-71.

[10] Jimenez-Quintero LP, Ro JY, Zavala-Pompa A, Amin MB, Tetu B, Ordonez NG, et al. Granulosa cell tumor of the adult testis: a clinicopathologic study of seven cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1993;**24**:1120-5.

[11] Fagin R, Berbescu E, Landis S, Strumpf K, Patil U. Juvenile granulosa cell tumor of the testis. *Urology* 2003;**62**:351.

[12] Amin MB. Selected other problematic testicular and paratesticular lesions: rete testis neoplasms and pseudotumors, mesothelial lesions and secondary tumors. *Mod Pathol* 2005;**18**(suppl2):S131-S145.

[13] Perez-Ordonez B, Srigley JR. Mesothelial lesions of the paratesticular region. *Semin Diagn Pathol* 2000;**17**:294-306.

[14] Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP, Roggli VL. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001;**25**:1304-9.

[15] Haupt HM, Mann RB, Trump DL, Abeloff MD. Metastatic carcinoma involving the testis. Clinical and pathologic distinction from primary testicular neoplasms. *Cancer* 1984;**54**:709-14.

P. Camparo, Anatomopathologiste.
Laboratoire d'anatomopathologie, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France.

A. Houlgatte, Professeur agrégé (houlgatte.urovdg@free.fr).
Clinique d'urologie, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Camparo P., Houlgatte A. Classification des tumeurs testiculaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-650-A-11, 2008.



18-650-A-20

Tumeurs germinales non séminomateuses du testicule

X. Durand, A. Flechon, P. Camparo

Les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) du testicule représentent un groupe hétérogène de tumeurs malignes touchant l'adulte jeune. Leur évaluation diagnostique répond à une méthodologie bien codifiée qui comprend l'orchidectomie totale. La prise en charge thérapeutique des stades I est fondée sur une stratégie adaptée au risque de récidive rétropéritonéale postorchidectomie. La surveillance ou la chimiothérapie adjudante sont les deux options principales à discuter avec le patient. La prise en charge des stades métastatiques procède d'une stratégie multimodale. Elle requiert toujours un traitement cytotoxique systémique par bléomycine-étoposide-cisplatine (BEP), selon des protocoles adaptés au groupe pronostique de la maladie. La persistance d'une cible morphologique rétropéritonéale supracentimétrique nécessite une lymphadénectomie complémentaire. Le caractère complet de la résection de l'ensemble des sites métastatiques potentiellement concernés est un élément pronostique cardinal. Les cas de rechute postchimiothérapie, de progression sous cytotoxiques, requièrent une seconde ligne de chimiothérapie associée si nécessaire à une chirurgie de résection large dont seul le caractère complet permet d'améliorer le pronostic sombre de ces formes rares. À la condition du strict respect des standards d'évaluation diagnostique et d'application des indications thérapeutiques, le pronostic global des TGNS avoisine 85 % de survie globale (SG). Les situations complexes plus défavorables doivent être référées à des centres experts afin de bénéficier de molécules ou protocoles innovants au sein d'essais thérapeutiques.

Mots-clés : Cancer du testicule ; Tumeur germinale non séminomateuse ; Chimiothérapie ; BEP ; Lymphadénectomie rétropéritonéale

Plan

Introduction

Les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) se définissent comme une prolifération tumorale maligne de tissus embryonnaire (carcinome embryonnaire, tératome) et/ou extraembryonnaire (tumeur vitelline et choriocarcinome) possiblement associée à un élément séminomateux.

Les TGNS représentent un groupe de tumeurs classiquement différencié des tumeurs germinales séminomateuses (TGS) au sein des tumeurs germinales (TG) (Tableau 1).

Les TGNS siègent très majoritairement au sein du testicule mais des situations extragonadiques sont parfois rencontrées.

Épidémiologie

Le cancer du testicule est la tumeur solide la plus fréquente chez l'homme entre 15 et 34 ans. L'incidence estimée des cancers du testicule pourrait croître en Europe de 25 % entre 2005 et 2025 [2].

La proportion relative des TGNS au sein des TG tend à diminuer ces dernières décennies : 44 % des TG en 2010 [3].

En France, 1978 cas de TG ont été dénombrés en 2010, pour lesquels 87 décès sont attendus [4].

Volume 8 > n°4 > octobre 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)69945-9

Tableau 1.
Place des tumeurs germinales non séminomateuses au sein des tumeurs testiculaires selon la classification WHO 2004 [1].

Tumeurs germinales	Néoplasie germinale intratubulaire (NGIT) Séminome (incluant les cas avec cellules syncytiotrophoblastiques) Seminome spermatocytaire Carcinome embryonnaire Tumeur du sac vitellin Choriocarcinome Tératome (mature, immature, avec contingent malin) Tumeurs comportant plus d'un composant (préciser le pourcentage de chacun des contingents)	
Tumeurs des cordons sexuels ou du stroma gonadique	Tumeurs à cellules de Leydig Tumeurs malignes à cellules de Leydig	
	Tumeurs à cellules de Sertoli	Variant riche en lipides Scléreux À larges cellules calcifiées
	Tumeurs malignes à cellules de Sertoli	
	Tumeurs de la granulosa	Type adulte Type juvénile
	Thécomes, fibromes	
	Autres tumeurs des cordons sexuels ou du stroma gonadique	Incomplètement différenciées Mixtes
	Tumeurs contenant des cordons sexuels ou stroma gonadique (gonadoblastome)	
Divers tumeurs stromales non spécifiques	Tumeurs épithéliales ovariennes (*ovarian epithelial tumour*s) Tumeurs des canaux collecteurs et du rete testis Tumeurs (bénignes ou malignes) du stroma non spécifique	

L'âge moyen de survenue d'une TGNS est de 31 ans en 2010. Il était de 26 ans en 1990 [3].

Facteurs de risque

L'oncogenèse des TG est fondée sur une théorie cytogénétique corroborée par la présence (dans plus de 80 % des cas) d'un chromosome 12 surnuméraire composé de deux bras courts : i(12p) à l'origine d'une instabilité génétique [5]. Un autre modèle, environnemental, repose sur des données épidémiologiques, en particulier la fréquence du syndrome de dysgénésie gonadique associée aux TG. Une exposition in utero à des perturbateurs hormonaux à effets antiandrogéniques et/ou estrogéniques serait responsable d'une anomalie précoce de maturation des gonocytes [6].

D'un point de vue épidémiologique, les facteurs de risques reconnus de cancer du testicule sont :
- antécédent de cryptorchidie ;
- antécédent de TG ou de néoplasie germinale intratubulaire (NGIT) controlatérale ;
- antécédent familial de TG du premier degré ;
- syndrome de Klinefelter.

Considérations histologiques

La NGIT est le précurseur commun des TG du testicule de l'adulte. Elle se définit comme une prolifération strictement intratubulaire de gonocytes primordiaux. La distribution des lésions est diffuse dans le parenchyme testiculaire [7]. La filiation NGIT/TG est soutenue par de nombreux arguments épidémiologiques, morphologiques et immunohistochimiques (Tableau 2). L'invasion et l'infiltration du parenchyme testiculaire aboutiraient à la formation du séminome qui serait une tumeur totipotente avec la possibilité de transformation dans le sens embryonnaire (carcinome embryonnaire et tératome) ou dans le sens extraembryonnaire (tumeur vitelline et choriocarcinome) [8]. Cette théorie, dite « tétraédrique », permet de comprendre pourquoi plusieurs contingents tumoraux peuvent être observés au sein d'une même tumeur germinale et pourquoi l'aspect des localisations métastatiques peut différer de la tumeur primitive aussi bien dans le sens de la différenciation (tératome versus carcinome embryonnaire) que de la dédifférenciation (carcinome embryonnaire versus tératome).

Les TGNS se définissent par la présence d'au moins un contingent non séminomateux de tissus embryonnaires (carcinome embryonnaire et tératome) et/ou extraembryonnaires (tumeur vitelline et choriocarcinome), possiblement associés à un élément séminomateux, au sein de la prolifération tumorale. En dehors des carcinomes embryonnaires, les formes histologiques sont rarement pures mais associent dans 70 % des cas, en proportions variables, plusieurs contingents tumoraux. L'association rencontrée plus d'une fois sur quatre est le tératocarcinome : tératome et carcinome embryonnaire. L'association carcinome embryonnaire et séminome est observée dans près de 20 % des cas, celle d'un carcinome embryonnaire, d'un tératome et d'une tumeur vitelline dans environ 10 % des cas.

Macroscopiquement, les secteurs de carcinome embryonnaire apparaissent hétérogènes, mal limités, faits de territoires solides, de zones de nécrose et d'hémorragies friables. Histologiquement,

Tableau 2.
Marqueurs immunohistochimiques des tumeurs germinales non séminomateuses.

	PLAP	CD117	OCT3-4	CD30	Pan-CK	αFP	Glypican-3	Sall 4
Carcinome embryonnaire	+	–	100 %	+	+	20–50 %	< 10 %	100 %
Tumeur vitelline	±	±	0 %	–	+	45–100 %	100 %	100 %
Tératome	–	–	0 %	–	+	–	–	45 %
Choriocarcinome	–	–	0 %	–	+	–	–	100 %
NGIT	+	+	+	–	–	–	–	+

PLAP : *placental alkaline phosphatase* ; CD117 : cluster de différenciation 117 ; OCT3-4 : *octamer-binding transcription factor* 4 ; Pan-CK : *Pan-cytokeratin* ; αFP : alphafœtoprotéine ; NGIT : néoplasie germinale intratubulaire.

Figure 1. Carcinome embryonnaire, embol vasculaire définissant pT2.

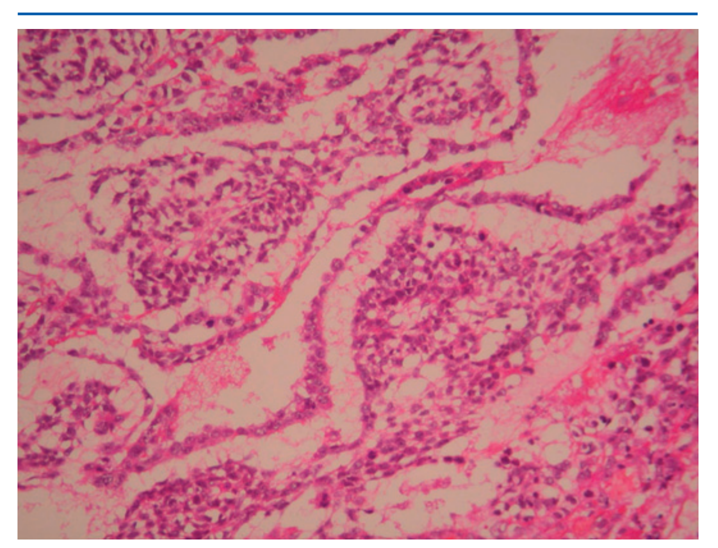


Figure 2. Tumeur vitelline, disposition réticulée et pseudogloméruloïdes.

le carcinome embryonnaire est composé de groupes cohésifs de cellules indifférenciées évoquant un carcinome. L'architecture est compacte, adénoïde ou tubulopapillaire. Les emboles vasculaires sont fréquents (Fig. 1). Le stroma est peu spécifique, bien qu'il existe souvent de larges foyers nécrotiques. Ces tumeurs sont généralement non sécrétantes mais le taux sérique d'alphafœtoprotéine (αFP) peut être discrètement augmenté. Cette expression doit cependant faire discuter une association avec une tumeur vitelline.

La tumeur vitelline apparaît comme une masse solide gris-blanc, ou jaune pâle, myxoïde ou gélatineuse. Les cellules sont de taille moyenne, au cytoplasme discrètement basophile ou clair et possèdent un noyau régulier faiblement nucléolé. Le stroma est le plus souvent lâche, peu inflammatoire. De nombreuses dispositions architecturales peuvent s'associer : papillaires, polyvésiculaires, solides, glandulaires (alvéolaires), hépatoïdes, pariétales, etc. Les corps de Schiller-Duval, les globules hyalins des aspects pseudogloméruloïdes et la présence de dépôts extensifs extracellulaires de la membrane basale constituent, avec les dispositions réticulaires ou microkystiques, les aspects les plus caractéristiques (Fig. 2). L'expression de l'αFP est un élément immunohistochimique quasi constant des tumeurs vitellines. Elle est le reflet du potentiel sécrétoire de cette tumeur, qui constitue par ailleurs un marqueur sérique de ce type de prolifération. Le glypican-3 constitue un autre marqueur immunohistochimique de sensibilité et de spécificité au moins équivalentes à l'αFP [9]. Il s'agit d'une oncoprotéine fœtale intervenant dans la régulation de la croissance cellulaire.

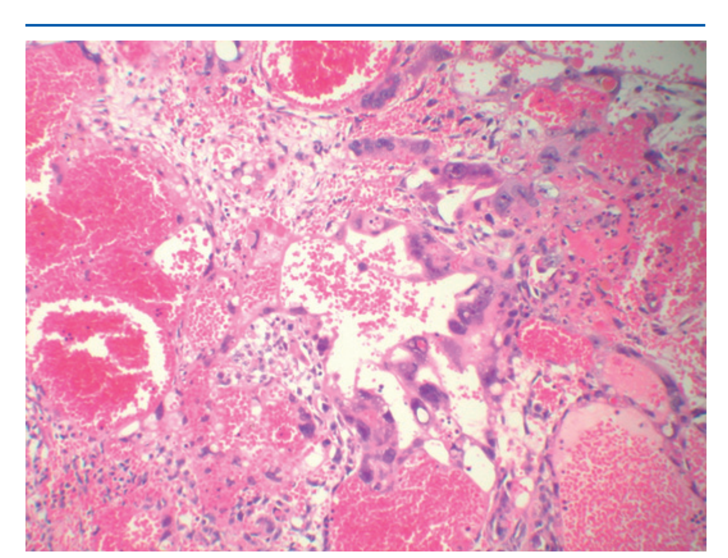


Figure 3. Choriocarcinome, cellules cytotrophoblastiques basophiles et cellules syncytiotrophoblastiques multinucléées sur un fond hémorragique.

Cette protéine est normalement exprimée dans les cellules trophoblastiques et des tissus fœtaux. Son expression est démontrée dans les carcinomes hépatocellulaires, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, l'hépatoblastome et le rhabdomyosarcome. Parmi les TG, le glypican-3 est exprimé dans les tumeurs vitellines mais est absent des séminomes et des NGIT. Seuls 8 % des carcinomes embryonnaires sont marqués (marquage cytoplasmique et membranaire).

Le choriocarcinome est exceptionnellement pur. Macroscopiquement, il se caractérise par des remaniements nécrotiques mais surtout très hémorragiques. Histologiquement, il associe des cellules cytotrophoblastiques, mononucléées, au cytoplasme clair ou basophile, disposées en amas ou en travées épaisses à des cellules syncytiotrophoblastiques, multinucléées, au large cytoplasme densément éosinophile (Fig. 3).

L'expression sérique (et immunohistochimique) de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) constitue un marqueur spécifique de ce contingent tumoral.

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2004 [1] a abandonné la distinction entre tératome mature et tératome immature, du fait de leur histogenèse commune et de leur évolution potentielle identique. Macroscopiquement, ces tumeurs associent zones solides et zones kystiques. Les aspects histologiques reflètent le potentiel de ces tumeurs à reproduire n'importe quel tissu somatique adulte ou embryonnaire. Les tératomes sont le plus souvent pluritissulaires, constitués de tissus adultes différenciés répartis de façon anarchique. Les épithéliums malpighiens, parfois accompagnés d'annexes cutanées (poils et glandes sudorales) sont habituels. Le kyste dermoïde en est un exemple particulier, plus fréquent cependant dans l'ovaire. Les épithéliums respiratoires ou entéroïdes et le cartilage sont les autres structures les plus habituelles. De façon occasionnelle, on peut observer du tissu glial, musculaire, osseux, rétinien, rénal, hépatique, pancréatique. La présence de tissus embryonnaires et de blastème est habituelle et rappelle, en général, un tissu neuroépithélial. Certains tératomes (entre 1 à 6 %) peuvent contenir un composant somatique manifestement malin. Il s'agit le plus souvent de sarcome, d'un carcinome, plus rarement d'une tumeur primitive neuroectodermique (PNET), d'un néphroblastome, ou d'un rhabdomyosarcome embryonnaire. Ces tumeurs prennent alors le nom de « tératome avec contingent somatique malin » (ancien « tératome cancérisé ») [10].

Enfin, certaines TG peuvent se présenter sous une forme cicatricielle ne contenant plus que d'exceptionnelles cellules tumorales ou des lésions de NGIT dans le parenchyme testiculaire voisin. De telles lésions dénommées « tumeurs régressives » (*burn out germ cell tumors*) sont en général révélées par des métastases ganglionnaires, rétropéritonéales ou médiastinales.

Évaluation clinique

Classiquement asymptomatique, le mode de présentation le plus fréquent des TG est une masse scrotale indolore découverte fortuitement par auto- ou hétéropalpation. Le diagnostic est porté dans 25 % des cas environ lors d'une situation symptomatique : douleur scrotale, forme subaiguë mimant une orchite. Un traumatisme scrotal est parfois révélateur.

L'examen général peut retrouver une gynécomastie (7 % des cas), orientant vers une TGNS de type choriocarcinome, un syndrome de masse abdominale [11], un ganglion supraclaviculaire gauche de Troisier dans certaines situations métastatiques ou extragonadiques primitives. Plus exceptionnellement, une altération de l'état général révèle une maladie de stade avancé.

Marqueurs sériques

Le dosage de trois marqueurs sériques avant l'orchidectomie est indispensable au diagnostic et à la classification de la maladie :

- l'αFP (< 7 ng/ml selon le kit de dosage ; demi-vie : six jours) est une glycoprotéine produite par la tumeur vitelline et, dans une moindre mesure, par le carcinome embryonnaire. L'élévation de l'αFP affirme le diagnostic de TGNS ;
- hCG totale (< 2 mUI/ml ; demi-vie : deux à trois jours) est le reflet de l'expression trophoblastique. Elle est secrétée par le choriocarcinome et le séminome. Il n'y a pas lieu de doser la sous-unité β de l'hCG ;
- lactate déshydrogénase (LDH) est peu spécifique et proportionnelle au volume tumoral.

En cas de TGNS, l'αFP est élevée dans 50 à 70 % et l'hCG dans 40 à 60 % des cas.

Imagerie

Échographie scrotale

Indispensable, elle permet d'affirmer le caractère tissulaire et intraparenchymateux de la lésion ainsi que d'explorer le testis controlatéral.

Le bilan local ne semble pas bénéficier de l'apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui retient une lésion multiloculaire hypo-intense en T2, prenant le contraste de façon inhomogène, avec présence de plages hémorragiques hypo-intense T1.

Tomodensitométrie abdominopelvienne

Elle assure l'évaluation lymphonodale rétropéritonéale et métastatique avec une sensibilité de 70 à 80 %. Sa sensibilité et sa valeur prédictive négative augmentent avec la taille des ganglions en fixant à 8 mm la limite de positivité de la maladie métastatique ganglionnaire.

L'IRM abdominale est utile en cas d'allergie aux produits de contraste iodés ou pour des patients concernés par la nécessité d'une réduction de dose d'irradiation, mais offre des performances diagnostiques semblables à celles de la tomodensitométrie abdominopelvienne (TDM).

Tomodensitométrie thoracique

C'est l'examen le plus sensible pour la détection des métastases pulmonaires ou des adénopathies médiastinales. Elle est systématiquement recommandée dans le bilan initial.

La tomographie par émission de positons (TEP)-TDM au fluorodésoxyglucose (18FDG) n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à la TDM dans le bilan de stadification initiale des TGNS. L'absence de caractère hypermétabolique du tératome est un écueil à l'interprétation de cet examen dans un contexte de TGNS [12].

La TDM rachidienne, la scintigraphie osseuse ou l'échographie hépatique sont indiquées selon le contexte clinique dicté par la maladie métastatique. La TDM ou l'IRM encéphalique sont recommandées en cas de TGNS métastatiques étendues des poumons et dans les formes de mauvais pronostic.

Évaluation histologique

L'orchidectomie totale est le premier geste thérapeutique et le dernier geste diagnostique et doit être réalisée selon des principes techniques bien établis. La séquence suivante résume les grandes lignes de l'intervention : abord par voie inguinale, clampage premier du cordon avant mobilisation de la gonade, ligature et section du cordon à l'orifice inguinal profond et extraction monobloc du testicule-cordon.

La mise en place d'une prothèse testiculaire, toujours proposée, est réalisée le plus souvent dans le même temps opératoire.

L'orchidectomie partielle répond à une indication rare dite « de nécessité » en cas de tumeurs bilatérales synchrones (elle concerne alors le côté de la plus petite tumeur) ou de patient monorchide. Elle est indiquée pour une tumeur inférieure à 20 mm de grand axe, unique, n'occupant pas plus de 30 % du volume testiculaire et en cas de fonction endocrine normale. Techniquement, la voie d'abord et le clampage premier du cordon respectent les règles de l'orchidectomie pour cancer. Elle doit s'accompagner de biopsies sur deux sites en territoire sain, compte tenu de la forte incidence de NGIT associée (environ 80 %). Le patient doit être informé préalablement de la possibilité d'une totalisation peropératoire ou à distance.

En cas de menace vitale par maladie métastatique avancée, la chimiothérapie doit être débutée avant l'orchidectomie.

Les anomalies du spermogramme, fréquentes (20 %) chez les patients atteints de cancer du testicule, sont dégradées par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Une cryopréservation de sperme est très fortement recommandée avant ou après l'orchidectomie, mais avant toute chimiothérapie. Elle a une valeur médico-légale. Deux recueils au Centre d'études et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS) sont généralement suffisants.

La biopsie testiculaire a une place très limitée. Elle est totalement proscrite par voie scrotale. La biopsie tumorale peut s'intégrer à une stratégie extemporanée en cas de fort doute sur une lésion bénigne, au décours d'une exploration par voie inguinale et conduit à l'orchidectomie en cas de confirmation de TG. La biopsie testiculaire controlatérale à la tumeur a également une place très réduite, dans les cas de forte suspicion de NGIT (moins de 40 ans, antécédent de cryptorchidie, volume testiculaire < 12 ml, microcalcifications de grade 3). Un traitement « prophylactique » par radiothérapie peut être discuté et a pour conséquence une destruction de la lignée germinale et l'infertilité du patient. Son indication doit être bien pesée, un long délai de mise en œuvre peut être envisagé en cas de désir de paternité.

Le diagnostic de confirmation et du type de cancer du testicule se fait sur l'analyse de la pièce d'orchidectomie. Les caractéristiques macroscopiques doivent y figurer : côté, taille du testis, plus grand axe tumoral, aspect de l'épididyme, du cordon et de la vaginale, multifocalité. Un échantillonnage doit porter sur toutes les zones macroscopiquement suspectes, comportant du parenchyme sain, l'albuginée, l'épididyme (sections proximale et distale du cordon).

Les caractères microscopiques doivent définir le type histologique selon la classification de l'OMS 2004, l'invasion des veines péritumorales, des lymphatiques, de l'albuginée, de la vaginale, du rete testis, de l'épididyme, du cordon spermatique et la présence de NGIT. L'analyse immunohistochimique est recommandée en cas de doute.

Le stade pT selon la classification *tumor-node-metastasis* (TNM) 2009 est porté sur le compte rendu (Tableau 3).

Ces éléments jouent un rôle déterminant sur le plan pronostique, en particulier pour les maladies de stade I.

Stadification

Au terme de l'évaluation clinique et histologique, la stadification de la maladie a pour but de synthétiser l'expression du statut ganglionnaire et métastatique du patient.

La maladie est stadifiée selon la classification *pathological* (p)TNM *staging* (S) de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tableaux 3, 4).

Tableau 3.
Classification *tumor-node-metastasis* (TNM) 2009.

pT	Tumeur primitive, anatomopathologique		
pTx	Tumeur primitive non évaluable		
pT0	Tumeur primitive non retrouvée (cicatrice histologique sur le spécimen)		
pTis	Néoplasie germinale intratubulaire		
pT1	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans invasion lymphovasculaire. La tumeur peut envahir l'albuginée mais pas la tunique vaginale		
pT2	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion lymphovasculaire ou tumeur étendue au-delà de l'albuginée avec invasion de la tunique vaginale		
pT3	Tumeur envahissant le cordon spermatique avec ou sans invasion lymphovasculaire		
pT4	Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans invasion lymphovasculaire		
N	Ganglions régionaux, classification clinique		
Nx	Ganglions régionaux non évaluables		
N0	Absence de métastase lymphonodale		
N1	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire ≤ 2 cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun ≥ 2 cm de grand axe		
N2	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire ≥ 2 cm mais ≤ 5 cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun ≥ 5 cm de grand axe		
N3	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire > 5 cm de grand axe		
pN	Ganglions régionaux, classification anatomopathologique		
pNx	Ganglions régionaux non évaluables		
pN0	Absence de métastase lymphonodale		
pN1	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire ≤ 2 cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun ≥ 2 cm de grand axe		
pN2	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire ≥ 2 cm mais ≤ 5 cm de grand axe ou multiples ganglions dont aucun ≥ 5 cm de grand axe		
pN3	Métastases lymphonodales avec une masse ganglionnaire > 5 cm de grand axe		
M	Métastases à distance		
Mx	Statut métastatique non évaluable		
M0	Pas de métastase à distance		
M1a	Ganglions hors rétropéritoine et métastases pulmonaires		
M1b	Autres sites métastatiques		
S	Marqueurs tumoraux sériques		
Sx	Marqueurs non disponibles		
S0	Marqueurs sous les limites des normales sériques		
	LDH (U/l)	**hCG (mU/ml)**	**αFP (ng/ml)**
S1	< 1,5 N et	< 5000 et	< 1000
S2	> 1,5, < 10N ou	> 5000, < 50 000 ou	> 1000, < 10 000
S3	> 10N ou	> 50 000 ou	> 10 000

LDH : lactates déshydrogénases ; hCG : gonadotrophine chorionique humaine ; αFP : alpha-fœtoprotéine.

Concernant le classement S, la décroissance des marqueurs postorchidectomie selon leur demi-vie doit être suivie jusqu'à normalisation complète. La persistance des marqueurs élevés après orchidectomie témoigne de la présence de micrométastases occultes.

Le second volet de l'évaluation diagnostique concerne la stratification pronostique de la maladie.

Concernant la maladie de stade I, l'invasion des vaisseaux ou lymphatiques intratumoraux est le principal facteur prédictif de récidive après orchidectomie. La présence d'un contingent de carcinome embryonnaire ultra majoritaire est parfois retenu, mais sa performance statistique prédictive est moindre en analyse multivariée [13]. Le taux de récidive global des TGNS stade I, sans distinction de facteur pronostique, est de 28 %. Il est de 12 % en l'absence d'invasion lymphovasculaire et de 50 % en présence d'invasion [14].

Concernant les maladies métastatiques, le groupe collaboratif international sur les TG testiculaires (International Germ Cell Cancer Collaborative Group [IGCCCG]) a établi une classification des tumeurs métastatiques fondée sur des facteurs pronostiques cliniques et biologiques répartissant TGNS en groupes de bon, intermédiaire et mauvais pronostics (Tableau 5) [15].

■ Tumeurs germinales non séminomateuses stade I : prise en charge thérapeutique

Trois options sont envisageables concernant la prise en charge des TGNS de stade I, sans qu'aucune d'entre elles n'ait montré de supériorité dans un essai prospectif randomisé [16].

La surveillance repose sur la réalisation d'un examen clinique, du dosage des marqueurs sériques et de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne à intervalle régulier, sachant que 80 % des récidives se produisent dans les 12 mois suivant l'orchidectomie et de siège rétropéritonéal dans 85 % des cas. Cette surveillance est particulièrement adaptée aux maladies exemptes d'invasion lymphovasculaire (bon pronostic) pour lesquelles un traitement adjuvant implique le surtraitement de 85 % des cas. Cependant, la surveillance est également défendue par certains auteurs dans une stratégie non adaptée au risque, dans laquelle toutes les maladies de stade I sont surveillées sans distinction pronostique. Le taux de survie spécifique attaché à cette stratégie de surveillance « pour tous » excède 99 % [17], au prix d'un taux de rechute de l'ordre de 30 %, rechutes rattrapées par la chimiothérapie [14]. L'adhésion

Tableau 4.
Classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) réactualisée en 2009.

Stade 0	pTis	N0	M0	S0
Stade I	pT1-4	N0	M0	S0
Stade IA	pT1	N0	M0	S0
Stade IB	pT2-4	N0	M0	S0
Stade IS✦	pT1-4	N0	M0	S1-3
Stade II	pT1-4	N1-3	M0	Sx
Stade IIA	pT1-4	N1	M0	S0-1
Stade IIB	pT1-4	N2	M0	S0-1
Stade IIC	pT1-4	N3	M0	S0-1
Stade III	pT1-4	N0-3	M1	Sx
Stade IIIA	pT1-4	N0-3	M1a	S0-1
Stade IIIB	pT1-4	N1-3 N0-3	M0 M1a	S2 S2
Stade IIIC	pT1-4	N1-3 N0-3 N0-3	M0 M1a M1b	S3 S3 S0-3

Tableau 5.
Classification pronostique des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) testiculaires métastatiques (International Germ Cell Cancer Collaborative Group [IGCCCG]) [15].

Groupe de bon pronostic	*TGNS (56 % des cas)*	*Tous les critères ci-dessous*
	Survie sans progression à 5 ans : 89 % Survie à 5 ans : 92 %	Primitif : testis ou ganglions lomboaortiques et S1 (LDH < 1,5 N et hCG < 5000 et αFP < 1000) et pas de M1b
Groupe de pronostic intermédiaire	*TGNS (28 % des cas)*	*Tous les critères ci-dessous*
	Survie sans progression à 5 ans : 75 % Survie à 5 ans : 80 %	Primitif : testis ou ganglions lomboaortiques et S2 (LDH : 1,5–10 N ou hCG : 5000–50 000 ou αFP : 1000–10 000) et pas de M1b
Groupe de mauvais pronostic	*TGNS (16 % des cas)*	*Tous les critères ci-dessous*
	Survie sans progression à 5 ans : 41 % Survie à 5 ans : 48 %	Quel que soit le primitif y compris médiastin et M1b et/ou S3 (LDH > 10 N ou hCG > 50 000 ou αFP > 10 000)

LDH : lactates déshydrogénases ; hCG : gonadotrophine chorionique humaine ; αFP : alpha-fœtoprotéine.

du patient à un protocole strict de surveillance est un élément cardinal de cette stratégie.

La chimiothérapie permet une diminution du taux de rechute aux alentours de 2 % [18], de limiter les aléas, le coût de la surveillance, d'écarter la morbidité d'un traitement de rattrapage, d'éviter les conséquences émotionnelles et psychiques de rechute. Elle a pour inconvénient d'imposer un surtraitement et une morbidité indue à un patient sur deux. En pratique, le protocole de référence est l'administration de deux cycles de bléomycine-étoposide-cisplatine (BEP). Plusieurs essais ont démontré les bons résultats d'un cycle de BEP unique : taux de récidive de 3,2 % dans une population de mauvais pronostic [19]. Le gain de toxicité entre deux et un BEP n'est toutefois pas clairement documenté.

La lymphadénectomie rétropéritonéale dite « de stadification » est une pratique adjuvante assez peu répandue en France. Elle repose sur le rationnel suivant : le rétropéritoine est le premier et seul site métastatique des stades I. Le tératome chimiorésistant est présent dans 20 à 30 % des pN+ et peut conduire à une chirurgie et des récidives. Par ailleurs, la lymphadénectomie bilatérale est curative dans 90 % des pN1 et 50 % des pN2 [20]. Le taux de récidive à deux ans postlymphadénectomie dans une population de mauvais pronostic avoisine 10 %, contre 1 % pour la chimiothérapie un BEP [21]. En pratique, cette attitude adjuvante peut être utilisée en cas de fort risque de tératome dans une population de mauvais pronostic. La voie d'abord laparoscopique, le caractère unilatéral de la lymphadénectomie permettrait d'en limiter la morbidité.

■ Tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques : prise en charge thérapeutique

Un patient sur deux environ est atteint d'une forme métastatique d'emblée. Le traitement repose sur la chimiothérapie à base de sels de platine, suivie le cas échéant d'une chirurgie des masses résiduelles [22]. Le traitement de chimiothérapie est adapté selon le groupe pronostique IGCCC (protocole BEP).

Les localisations métastatiques les plus fréquentes sont l'atteinte ganglionnaire rétropéritonéale en latéro-aortique sous le pédicule rénal gauche pour les tumeurs du testicule gauche et en inter-aortico-cave en sous-rénale pour les tumeurs du testicule droit. L'atteinte ganglionnaire peut s'observer aussi dans le médiastin, mais plus fréquemment au niveau sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier). Les localisations pulmonaires sont ensuite les plus fréquentes puis, de façon plus rare et uniquement chez les patients ayant une tumeur de mauvais pronostic, les atteintes hépatique, cérébrale, osseuse et, de façon exceptionnelle, en sous-cutanée dans les choriocarcinomes. Le cisplatine découvert à la fin des années 1970 a transformé le pronostic des patients atteints d'une TG métastatique avec un taux de guérison de plus de 80 % pour l'ensemble des malades. L'étude princeps qui a validé l'utilisation du BEP dans les TG a été publiée en 1987 [23].

■ Traitement

Maladie de bon pronostic

Le traitement de référence des patients atteints d'une maladie métastatique de bon pronostic est une chimiothérapie par trois cycles de BEP. Le traitement est réalisé tous les 21 jours et associe la bléomycine 30 UI par semaine en intraveineuse à J1, J8 et J15, étoposide 100 mg/m^2 en intraveineuse de J1 à J5 et cisplatine 20 mg/m^2 en intraveineuse de J1 à J5 (Tableau 6).

Les résultats de l'étude de Loehrer et al. publiés en 1995 ont montré l'importance de la bléomycine dans la prise en charge des patients [24], ce traitement permet d'obtenir 77 % de réponses complètes par la chimiothérapie seule et 94 % après chirurgie des masses résiduelles. La survie globale (SG) à trois ans des patients est de 95 %.

Une alternative peut être représentée par l'administration de quatre cycles d'étoposide-cisplatine (EP) [20] en cas de contre-indication à l'utilisation de la bléomycine.

Maladie de pronostic intermédiaire

Le traitement de référence est une chimiothérapie par quatre cycles de BEP.

L'étude pivot est celle de Williams et al. [23]. Ce traitement permet d'obtenir chez ces patients 60 % de réponses complètes après chimiothérapie seule et 82 % après chimiothérapie et chirurgie des masses résiduelles. Cette étude n'était pas dédiée spécifiquement aux patients ayant une tumeur de pronostic intermédiaire. La SG à deux ans est d'environ 80 % dans cette étude.

Tableau 6.
Protocoles de chimiothérapie dans le traitement des tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques.

Protocole BEP (bléomycine-étoposide-cisplatine)	
Bléomycine : 30 UI intraveineuse J1, J8 et J15 Étoposide : 100 mg/m^2 J1 à J5 Cisplatine : 20 mg/m^2 J1 à J5	Les cycles sont réalisés tous les 21 jours
Protocole EP (étoposide-cisplatine)	
Étoposide : 100 mg/m^2 J1 à J5 Cisplatine : 20 mg/m^2 J1 à J5	Les cycles sont réalisés tous les 21 jours
Protocole VIP (étoposide-ifosfamide-cisplatine) ou VeIP (velbé-ifosfamide-cisplatine)	
Étoposide : 75 mg/m^2 intraveineuse J1 à J5 ou velbé 1,2 mg/kg intraveineuse J1 et J2 Ifosfamide : 1200 mg/m^2 intraveineuse J1 à J5 Cisplatine : 20 mg/m^2 J1 à J5	Les cycles sont réalisés tous les 21 jours
Protocole TIP (taxol-ifosfamide-cisplatine)	
Taxol : 250 mg/m^2 intraveineuse J1 Ifosfamide : 1200 mg/m^2 intraveineuse J1 à J5 Cisplatine : 20 mg/m^2 J1 à J5	Les cycles sont réalisés tous les 21 jours
Bras dose dense GETUG 13	
Après un cycle de BEP Deux cycles de T-BEP-oxaliplatine : paclitaxel 175 mg/m^2 intraveineuse J1 suivi du BEP, oxaliplatine 130 mg/m^2 intraveineuse à J10 Puis deux cycles cisplatine-bléomycine-ifosfamide : cisplatine 100 mg/m^2 intraveineuse J1 puis bléomycine 25 unités/j en perfusion continue de 24 heures pendant 5 j de J10 à J14, ifosfamide 2 g/m^2 intraveineuse J10, 12, 14	

GETUG13 : Groupe d'étude des tumeurs urogénitales.

Une étude plus récente a évalué le bénéfice de l'adjonction du paclitaxel (T) au BEP chez les patients atteints d'une tumeur de pronostic intermédiaire, cette étude n'a permis ni d'augmenter la SG (*hazard ratio* [HR] : 0,89 ; IC 95 % : 0,46–1,74 ; $p = 0{,}7382$) ni la survie sans progression (SSP) à trois ans (T-BEP : 79,4 % ; BEP : 71,1 % ; HR : 0,73 ; IC 95 % : 0,47–1,13 ; $p = 0{,}153$) qui était l'objectif principal. La toxicité était acceptable dans le bras expérimental [25].

Maladie de mauvais pronostic

Le pronostic des patients atteints d'une maladie de mauvais pronostic reste le plus péjoratif puisque seule la moitié des patients va être guérie. Jusqu'à la publication, il y a quelques mois des résultats de l'étude du Groupe d'étude des tumeurs urogénitales (GETUG) 13, le traitement reposait sur quatre cycles de BEP associés à la résection de l'ensemble des masses résiduelles [26].

De nombreux essais ont été réalisés pendant plus de 20 ans afin d'améliorer le taux de guérison. La bléomycine a été remplacée par l'ifosfamide (protocole étoposide-ifosfamide-cisplatine [VIP] versus BEP), des protocoles de séquences ou d'intensification avec support de cellules souches périphériques n'ont pas modifié la SG et la SSP [27–31].

Une étude a été réalisée en adaptant le traitement en fonction de la décroissance des marqueurs à J21 du premier cycle de BEP [32]. En cas de bonne décroissance, les patients reçoivent quatre cycles de BEP au total et, en cas de mauvaise décroissance, les patients étaient randomisés pour recevoir quatre cycles de BEP ou une chimiothérapie dose dense associant, après le premier cycle de BEP, deux cycles de T-BEP oxaliplatine puis deux cycles de cisplatine-ifosfamide-bléomycine en continue. La SSP à trois ans dans le groupe mauvaise décroissance bras dose intensifiée versus bras BEP est de 59 % (IC 95 % : 49–68) versus 48 % (IC 95 % : 38–59) (HR : 0,66 ; IC 95 % : 0,44–1,00 ; $p = 0{,}05$). La survie à trois ans est de 73 % (IC 95 % : 64–81) et 65 % (IC 95 % : 55–75) (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,46–1,31 ; $p = 0{,}34$) dans le bras mauvaise décroissance bras dose intensifiée versus bras BEP respectivement. Pour les patients ayant une bonne décroissance et traités par quatre BEP, la survie à trois ans est de 84 % [26].

Devant l'amélioration de la SSP chez les patients ayant une mauvaise décroissance des marqueurs, la chimiothérapie dose dense est devenu un standard en France pour ce groupe de patients.

■ Chirurgie des masses résiduelles

Réévaluation postchimiothérapie

Après deux cures de chimiothérapie, le dosage des marqueurs permet de réévaluer la maladie. En cas de diminution sérique selon la demi-vie, la chimiothérapie doit être poursuivie jusqu'à son terme, y compris en cas de croissance morphologique de la masse tumorale. C'est la raison pour laquelle la TDM thoracoabdominale en cours de chimiothérapie est optionnelle. En cas de croissance des marqueurs, un changement de médicament cytotoxique doit être opéré précocement, volontiers dans le cadre d'un essai clinique évaluant de nouveaux médicaments. Le cas très particulier d'une stabilité d'un marqueur faiblement élevé « en plateau » incite à surveiller. Le taux, en particulier d'hCG, peut se normaliser à distance.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne et les marqueurs doivent ensuite être réévalués quatre semaines après la fin de la chimiothérapie et interprétée selon les critères Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST).

La TEP au 18FDG n'apporte pas de bénéfice diagnostique dans l'évaluation des masses résiduelles de TGNS car la présence de tératome n'est pas caractérisée par cet examen (fixation négative) [33].

Indications et principes de la chirurgie

La persistance, un mois après la fin de la chimiothérapie, d'une masse rétropéritonéale de mesure axiale supracentimétrique indique la réalisation d'une lymphadénectomie rétropéritonéale (dans la situation commune de normalisation des marqueurs) [34–38]. Le rationnel de cette attitude réside dans l'impossibilité de prédiction de la nature histologique de ces masses. Après une première ligne de chimiothérapie environ, 6 à 10 % contiennent du tissu tumoral viable, 50 % du tissu fibronécrotique et 40 % du tératome (potentiel de *growing teratoma* et de transformation somatique) [39]. La question de la résection des masses résiduelles infracentimétriques est toujours débattue. Il est démontré que la probabilité d'une tumeur viable ou d'un tératome dans ce type de masse avoisine 20 %. La surveillance scanographique et sérique de ces patients est une option particulièrement valide.

Le délai de six semaines postchimiothérapie pour la réalisation de cette chirurgie est communément admis.

Cette chirurgie de résection lymphonodale doit concerner l'ensemble des sites métastatiques ganglionnaires potentiellement concernés par la maladie. Ainsi, la résection en territoire bilatéral complet (Fig. 4) est le standard de traitement. Cependant, la fréquence des troubles de l'éjaculation attenant à cette chirurgie a conduit une réflexion sur la réduction des territoires d'exérèse, permettant de limiter à un seul côté la résection et ainsi de préserver une partie des fibres afférentes au plexus hypogastrique inférieur. Ainsi, les territoires unilatéraux droit et gauche ont été définis (Fig. 5). Il est aujourd'hui admis qu'une lésion de moins de 5 cm axial, siégeant dans le territoire de drainage du testicule concerné et en l'absence de masse inter-aortico-cave peut bénéficier d'un curage unilatéral modifié sans conséquence sur les résultats carcinologiques [40]. L'alternative à cette limitation de site de résection est la réalisation d'une chirurgie d'épargne nerveuse, qui procure un taux d'éjaculation de 80 %, techniquement très difficile dès lors que les masses résiduelles excèdent 5 cm [41].

En cas d'atteinte résiduelle multisite, la masse la plus volumineuse doit être réséquée en priorité. Il s'agit du rétropéritoine dans l'immense majorité des cas. L'histologie rétropéritonéale correspond à celle de l'atteinte pulmonaire dans plus de 90 % des cas.

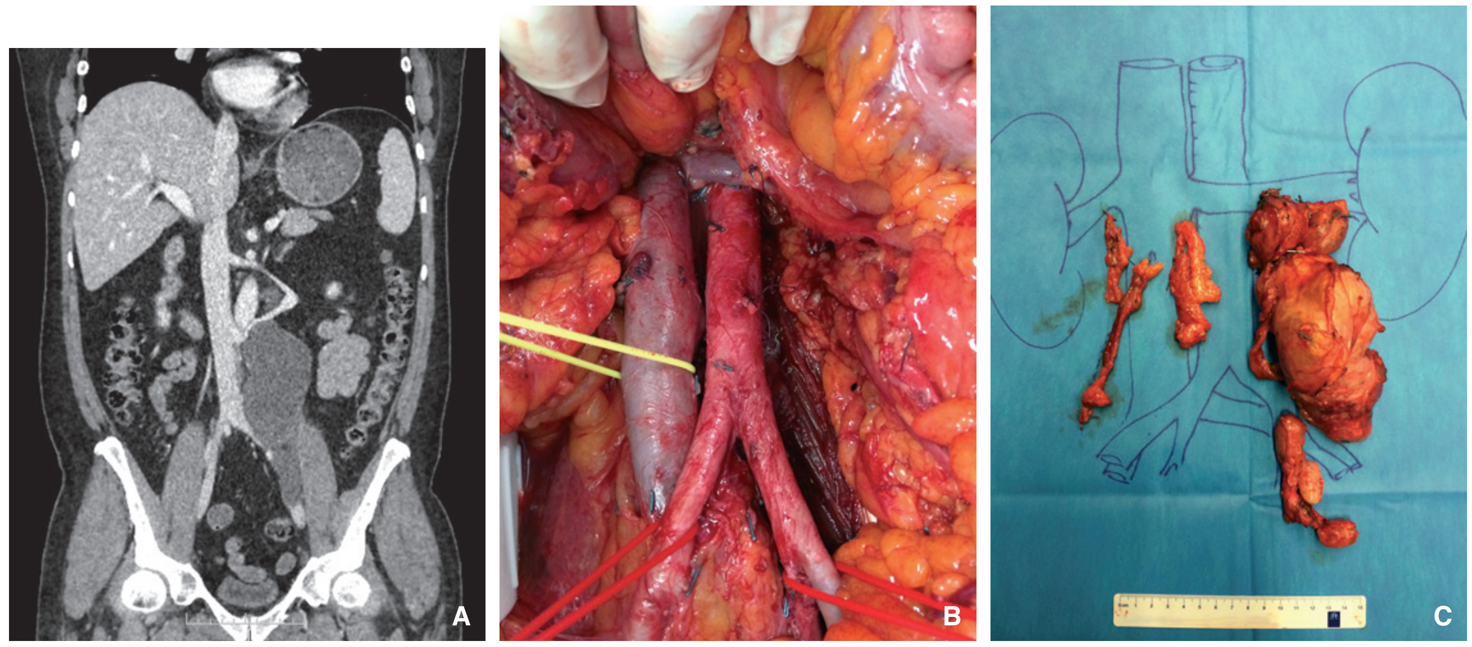


Figure 4. Lymphadénectomie bilatérale rétropéritonéale. Tomodensitométrie (A), vue peropératoire (B), spécimen (C).

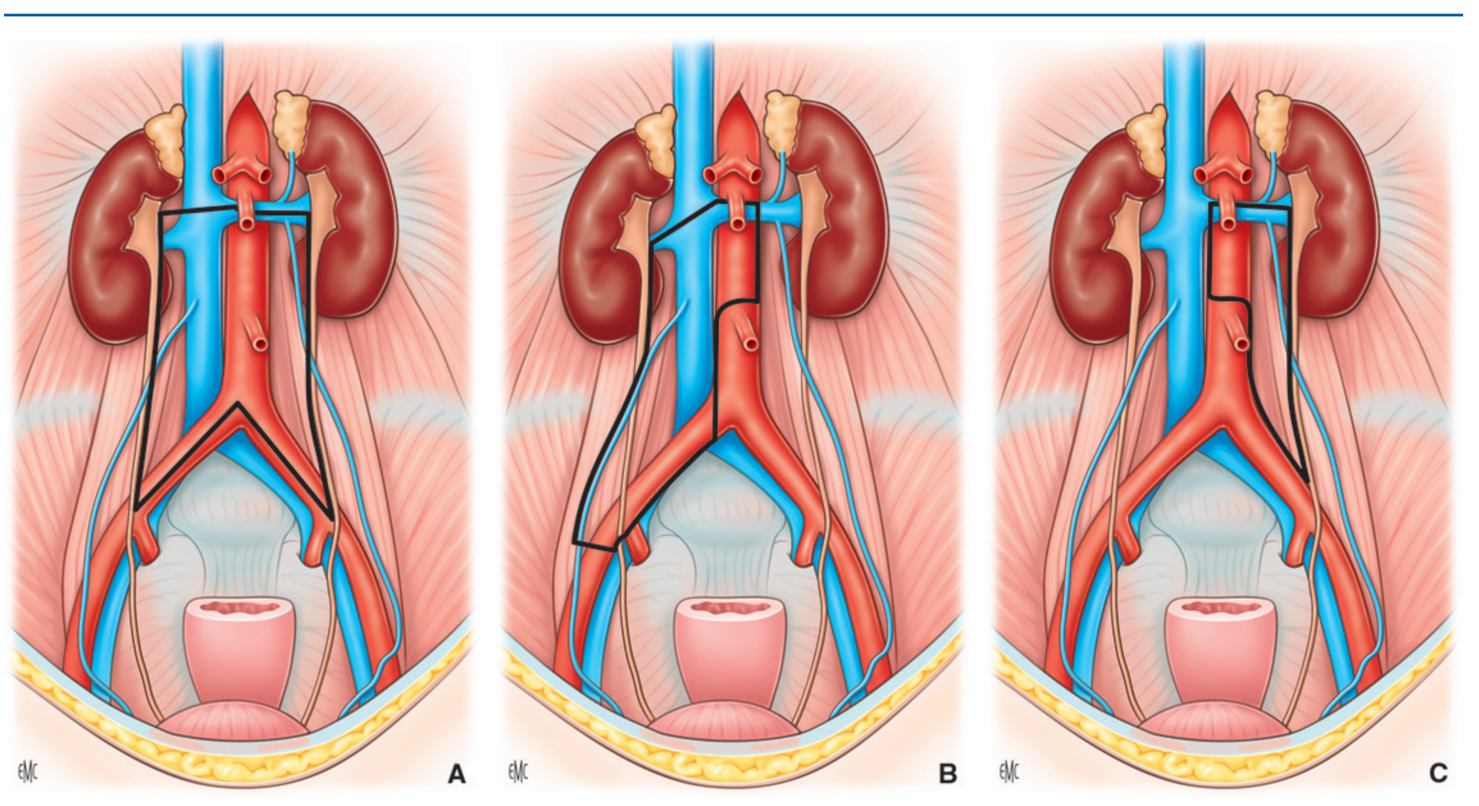


Figure 5. Territoires de lymphadénectomie bilatérale complet (A), unilatéral modifié droit (B), unilatéral modifié gauche (C).

En cas de fibrose retrouvée dans un champ pulmonaire, il n'est pas nécessaire d'opérer le champ controlatéral [42].

La lymphadénectomie rétropéritonéale postchimiothérapie est grevée d'un taux de complications avoisinant 10 % [43], en forte diminution ces dernières années. Les complications peropératoires sont dominées par l'hémorragie, postopératoires par l'iléus et les complications de paroi. Les ascites chyleuses concernent principalement les dissections suprahilaires rénales. Cette chirurgie compartimentale s'associe à des gestes complémentaires, imposés par le caractère nécessairement radical de la résection lymphonodale dans 20 à 30 % des cas [44]. Il s'agit de néphrectomie, de résection vasculaire aortique ou cave. Les masses supérieures à 5 cm de grand axe, comportant des résidus tumoraux sont particulièrement concernées. Les gestes associés vasculaires doivent être anticipés, par la réalisation d'IRM préopératoire, afin de planifier une procédure chirurgicale multidisciplinaire.

La laparotomie est la voie d'abord la plus communément utilisée et largement évaluée. Les expériences laparoscopiques ou robot assistées concernent des études de faisabilité au sein de centres experts, destinées à des masses de faible volume [45].

Une chimiothérapie de consolidation est indiquée en cas de tumeur viable dans le spécimen de lymphadénectomie, uniquement pour un groupe de patients de mauvais pronostic : plus de 10 % de tumeur au sein du spécimen, plus d'une ligne de chimiothérapie avant curage [46]. Dans les autres cas, le caractère complet de la résection chirurgicale assure la durée de rémission.

■ Toxicités des traitements de chimiothérapie

Toxicités aiguës

Les toxicités immédiates de la chimiothérapie sont multiples : on observe dans 7,9 % des cas des nausées et des vomissements de grade 3-4, la neurotoxicité liée au cisplatine correspond le plus souvent à une neuropathie périphérique sensitive, la fréquence est de 5,6 % de grade 3-4, elle est rarement motrice. La principale toxicité est hématologique avec une neutropénie de grade 3-4 dans 76,4 % des cas. Le nombre d'infections de grade 3-4 est de 3,5 %. Le taux de décès toxiques liés à une infection chez les patients de mauvais pronostic est de 2,8 % [47]. Afin de maintenir la dose intensité et de diminuer le risque de complications infectieuses, il est conseillé chez les patients de mauvais pronostic de proposer une prophylaxie par *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), à partir de J6 pendant sept jours.

La bléomycine peut entraîner une toxicité pulmonaire aboutissant dans de rares cas à des fibroses. Il est important de réaliser avant le début du traitement des épreuves fonctionnelles respiratoires avec diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) et de les renouveler en cas d'apparition d'une dyspnée suspecte. En cas de baisse de la DLCO de plus de 25 % par rapport au résultat initial, la bléomycine doit être interrompue. La toxicité pulmonaire de grade 3-4 est de 2,6 %, le taux de patients décédés de complications liées à la bléomycine est de 3,8 %. Elle est aussi responsable de manifestations allergiques et de toxicités cutanées.

Le cisplatine peut entraîner une insuffisance rénale en cas de mauvaise hydratation lors de sa perfusion, mais cette situation est extrêmement rare, on observe aussi une hypomagnésémie, des neuropathies périphériques et une ototoxicité (acouphènes, baisse de l'acuité auditive sur les aiguës).

Toxicités retardées

À plus long terme, la chimiothérapie peut entraîner des toxicités vasculaires [48–50], une augmentation d'un syndrome coronaire, l'augmentation d'un risque de syndrome métabolique, d'hypertension artérielle. Il est aussi décrit une augmentation du risque d'autres cancers, et surtout d'un risque leucémogène chez les patients ayant reçu plus de 2000 mg d'étoposide [51].

Il est recommandé aux patients de réaliser une conservation de sperme avant de débuter la chimiothérapie en raison d'un risque de diminution de la fertilité induite par la chimiothérapie. Soixante-dix à 90 % des patients deviennent azoospermiques environ huit semaines après une chimiothérapie par toxicité sur les spermatogonies [52].

La sévérité et la durée de l'atteinte de la spermatogenèse sont fonction de la qualité de la spermatogenèse avant chimiothérapie (plus de 50 % des patients porteurs d'un cancer du testicule ont une spermatogenèse altérée avant tout traitement cytostatique, du nombre de spermatogonies détruites et de la dose de cytostatique utilisée). Parmi les médicaments utilisés, le cisplatine est le plus toxique et la dose critique à partir de laquelle le risque d'azoospermie ou d'oligospermie prolongée est supérieur à 50 % est de 400 mg/m^2 [53].

La probabilité de récupérer une spermatogenèse normale après une chimiothérapie standard de TG a été évaluée à 75 et 45 % à trois ans pour les patients présentant respectivement une normospermie ou une oligospermie et une azoospermie avant la chimiothérapie [53].

Sur le plan endocrinien, une augmentation de la *follicle stimulating hormone* (FSH) est constatée après la chimiothérapie, concomitamment à l'altération de la spermatogenèse.

Des taux de *luteinizing hormone* (LH) élevés sont fréquemment constatés à distance de la chimiothérapie, même en présence de taux de testostérone normaux, ce qui traduit une insuffisance leydigienne persistante. Ces éléments dépendent également de la dose de cisplatine reçue.

Une méthode de contraception efficace est également recommandée à ces patients et à leur partenaire pendant un an après la fin du traitement [54].

■ Rechute

Dix à 20 % des patients ayant eu un traitement de chimiothérapie suivie d'une exérèse des masses résiduelles vont présenter une rechute ou une poursuite évolutive de la maladie. Elle est le plus souvent observée dans les deux ans qui suivent la prise en charge initiale. Un score pronostique a été établi lors de la rechute permettant de prédire le pronostic [55]. Cette classification est fondée sur la réponse initiale au premier traitement, le taux des marqueurs à la rechute (αFP et hCG), le site de la tumeur primitive (testis, rétropéritoine versus médiastin), l'histologie (séminome versus non séminome), site des métastases (ganglions et poumon versus cerveau, foie et os) et le délai de la rechute par rapport à la fin du traitement initial (inférieur ou supérieur à trois mois) (Tableau 7). Cinq groupes pronostiques ont été établis et les courbes de survie sont présentées en fonction du groupe pronostique (Fig. 6).

Lorsque l'évolution est multimétastatique, le traitement repose sur une chimiothérapie de rattrapage de type velbe-ifosfamide-cisplatine (VeIP) ou paclitaxel-ifosfamide-cisplatine (TIP) [56, 57].

Plusieurs essais ont évalué l'intérêt de la chimiothérapie intensive avec support de cellules souches périphériques sans pouvoir montrer son impact sur la survie [58, 59]. Un protocole semble prometteur dans la prise en charge des patients en rechute : le protocole taxol-ifosfamide suivi de trois cycles de chimiothérapie intensifiée par carboplatine-étoposide (TI-CE) avec support de cellules hématopoïétiques [60]. Il va bientôt être évalué chez les patients en première rechute au protocole TIP dans une étude de phase III internationale. Les taux de survie varient entre 25 et 60 % en fonction du pronostic.

La chirurgie trouve sa place dans la prise en charge des rechutes selon deux modalités. En cas de rechute dans un seul site métastatique, la chirurgie est préconisée, d'autant plus que la rechute est tardive (supérieure à deux ans). Il s'agit d'une chirurgie dite « de

Tableau 7.
Rechute : score pronostique (d'après [55]).

	0	1	2	3
Primitif	Gonadique	Extragonadique	–	TGNS médiastin
Type de réponse	CR/PRm–	PRm+/SD	PD	–
PFI (mois)	> 3	≤ 3	–	–
αFP rechute	N	≤ 1000	> 1000	–
hCG rechute	≤ 1000	> 1000	–	–
Foie, os, cerveau	Non	Oui	–	–

Quatre groupes : bas risque : score 0 ; intermédiaire : score 1 ; haut risque : score 2 ; très haut risque : score ≥ 3.
PFI : *progression-free interval* ; CR : *complete remission* ; PRm– : *partial remission, negative markers* ; PD : *progressive disease* ; TGNS : tumeurs germinales non séminomateuses ; hCG : gonadotrophine chorionique humaine ; αFP : alphafœtoprotéine.

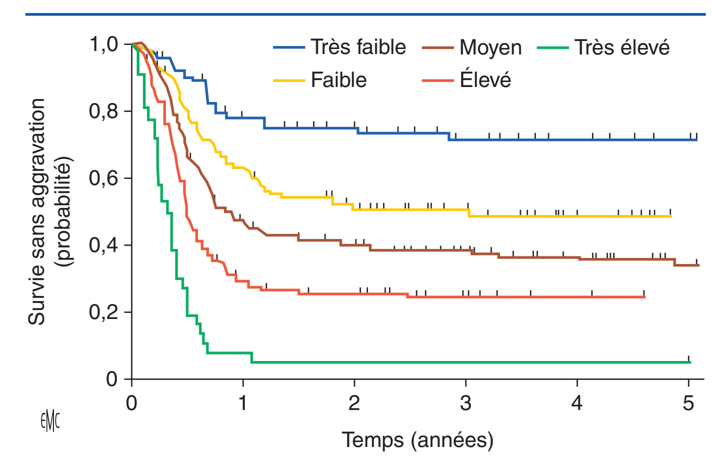


Figure 6. Probabilité de survie en fonction du groupe pronostique à la rechute (d'après [55]).

sauvetage », particulièrement difficile, qui doit être confiée à des centres experts. Le taux de survie atteint dans ce cas 70 % à dix ans [61].

La chirurgie comme ultime recours thérapeutique face à une progression de la maladie chez des patients non répondeurs à une chimiothérapie dite *desperation surgery* est indiquée en cas de résécabilité des lésions. Son pronostic est péjoratif, même si un nombre significatif de patients (20 à 40 %) peut être ainsi placé en rémission à long terme en cas de chirurgie complète [62].

■ Conclusion

Les TGNS sont des tumeurs rares touchant de jeunes adultes. Si le pronostic global est excellent, il ne l'est qu'au prix d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique très rigoureuse. Ce pronostic ne doit pas faire méconnaître certaines formes défavorables de la maladie qui doivent être reconnues et référées précocement au sein de centres experts.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I. WHO histological classification of testis tumours. In: Pathology & genetics tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004212–74.

[2] Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, Béranger R, Flechon A, Fervers B, et al. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer* 2014;**50**:831–9.

[3] Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* 2014;**32**:33.e1–6.

[4] Rébillard X, Grosclaude P, Leone N. Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France. *Prog Urol* 2013;**2**(Suppl. 2):S57–65.

[5] Chaganti RS, Houldsworth J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res* 2000;**60**:1475–82.

[6] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;**16**:972–8.

[7] Bigot P, Durand X. Management of testicular microlithiasis. *Prog Urol* 2011;**21**(Suppl. 2):S46–9.

[8] Srigley JR, Mackay B, Toth P, Ayala A. The ultrastructure and histogenesis of male germ neoplasia with emphasis on seminoma with early carcinomatous features. *Ultrastruct Pathol* 1988;**12**:67–86.

[9] Zynger DL, Dimov ND, Luan C, Teh BT, Yang XJ. Glypican 3: a novel marker in testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2006;**30**:1570–5.

[10] Dusaud M, Durand X, Lahutte M, Desfemmes FR, Vedrine L, Houlgatte A. Growing teratoma syndrome. *Prog Urol* 2012;**22**:568–71.

[11] Miki T, Kamoi K, Fujimoto H. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2014;**21**:S1–6.

[12] De Wit M, Brenner W, Hartmann M. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol* 2008;**19**:1619–23.

[13] Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Albers P, Habbema JD. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2003;**21**:4092–9.

[14] Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2014;**32**:3817–23.

[15] International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;**15**:594–603.

[16] Durand X, Rigaud J, Avancès C. CCAFU Recommendations 2013: testicular germ cell cancer. *Prog Urol* 2013;**23**(Suppl. 2):S145–60.

[17] Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Urol* 2011;**59**:556–62.

[18] Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996;**14**:1106–13.

[19] Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009;**27**:2122–8.

[20] Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 2005;**23**:2781–8.

[21] Albers P, Siener R, Krege S. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94. *J Clin Oncol* 2008;**26**:2966–72.

[22] Deville JL, Flechon A, Bruyère F, Karsenty G, Guy L, Bastide C. Chemotherapy in male external genital organs (testicular and penile cancer). *Prog Urol* 2013;**23**:1265–70.

[23] Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987;**316**:1435–40.

[24] Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, Einhorn LH, Trump D. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1995;**13**:470–6.

[25] De Wit R, Skoneczna I, Daugaard G. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol* 2012;**30**:792–9.

[26] Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;**15**:1442–50.

[27] Culine S, Kramar A, Théodore C. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2008;**26**:421–7.

[28] Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;**25**:247–56.

[29] Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;**16**:1287–93.

[30] Kaye SB, Mead GM, Fossa S, Cullen M, deWit R, Bodrogi I, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 1998;**16**:692–701.

[31] Ozols RF, Ihde DC, Linehan WM, Jacob J, Ostchega Y, Young RC. A randomized trial of standard chemotherapy v a high-dose chemotherapy regimen in the treatment of poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1988;**6**:1031–40.

[32] Fizazi K, Culine S, Kramar A. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004;**22**:3868–76.

[33] Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;**26**:5930–5.

[34] Toner GC, Panicek DM, Heelan RT. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;**8**:1683–94.

[35] Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987;**137**:1176–9.

[36] Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, Schmoll HJ, Bokemeyer C. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1997;**33**:843–7.
[37] Vergouwe Y, Steyerberg EW, de Wit R. External validity of a prediction rule for residual mass histology in testicular cancer: an evaluation for good prognosis patients. *Br J Cancer* 2003;**88**:843–7.
[38] Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 2002;**94**:1668–76.
[39] Carver BS, Serio AM, Bajorin D. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;**25**:5603–8.
[40] Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, Thüer D, Albers P. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;**55**:217–24.
[41] Pettus JA, Carver BS, Masterson T, Stasi J, Sheinfeld J. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer. *Urology* 2009;**73**:328–31 [discussion 331–2].
[42] Besse B, Grunenwald D, Fléchon A. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;**137**:448–52.
[43] Mosharafa AA, Foster RS, Koch MO, Bihrle R, Donohue JP. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *J Urol* 2004;**171**:1839–41.
[44] Stephenson AJ, Tal R, Sheinfeld J. Adjunctive nephrectomy at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Urol* 2006;**176**:1996–9 [discussion 1999].
[45] Steiner H, Leonhartsberger N, Stoehr B, Peschel R, Pichler R. Postchemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for low-volume, stage II, nonseminomatous germ cell tumor: first 100 patients. *Eur Urol* 2013;**63**:1013–7.
[46] Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germà-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy–results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;**19**:2647–57.
[47] Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;**97**:1869–75.
[48] Vogelzang NJ, Frenning DH, Kennedy BJ. Coronary artery disease after treatment with bleomycin and vinblastine. *Cancer Treat Rep* 1980;**64**:1159–60.
[49] Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* 1985;**56**:2765–70.
[50] Samuels BL, Vogelzang NJ, Kennedy BJ. Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;**19**:253–6.
[51] Harrell RM, Sibley R, Vogelzang NJ. Renal vascular lesions after chemotherapy with vinblastine, bleomycin, and cisplatin. *Am J Med* 1982;**73**:429–33.
[52] Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1998;**16**:3386–91.
[53] Kollmannsberger C, Kuzcyk M, Mayer F, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Late toxicity following curative treatment of testicular cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;**17**:275–81.
[54] De Mas P, Daudin M, Vincent MC, Bourrouillou G, Calvas P, Mieusset R, et al. Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. *Hum Reprod* 2001;**16**:1204–8.
[55] Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;**28**:4906–11.
[56] Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, Bajorin DF, Dmitrovsky E, Herr H, et al. The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 1990;**66**:2476–81.
[57] Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;**23**:6549–55.
[58] Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, Kollmannsberger CK, Hartmann JT, Bokemeyer C, et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2012;**30**:800–5.
[59] Pico JL, Rosti G, Kramar A. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;**16**:1152–9.
[60] Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 2010;**28**:1706–13.
[61] Eggener SE, Carver BS, Loeb S, Kondagunta GV, Bosl GJ, Sheinfeld J. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer* 2007;**109**:528–35.
[62] Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol* 2011;**60**:850–5.

X. Durand, Chirurgien urologue, chef de service (xavier.durand.urovdg@orange.fr).
Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75005 Paris, France.

A. Flechon, Oncologue médicale.
Centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France.

P. Camparo, Pathologiste.
Centre de pathologie, 53, rue Jeanne-d'Arc, 80000 Amiens, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Durand X, Flechon A, Camparo P. Tumeurs germinales non séminomateuses du testicule. EMC - Urologie 2015;8(4):1-11 [Article 18-650-A-20].

Imagerie de l'hypofertilité masculine

L. Brunereau

Plus de 15 % des couples éprouvent des difficultés à concevoir un enfant après un an de vie commune sans contraception, et le partenaire masculin est responsable de cette situation dans 50 % des cas. Les causes d'hypofertilité masculine sont classées dans deux catégories : les causes sécrétoires et les causes excrétoires. Une hypofertilité sécrétoire est due à un défaut de la spermatogenèse, et une hypofertilité excrétoire est la conséquence d'un obstacle sur les voies séminales. L'exploration du partenaire masculin doit comporter un examen d'imagerie en complément de l'examen clinique et du bilan biologique. L'échographie est devenue la modalité de référence pour explorer l'appareil génital masculin dans ce contexte. Son objectif est de mettre en évidence des lésions orientant vers une étiologie sécrétoire ou vers une étiologie excrétoire. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne est rarement indiquée pour compléter le bilan. Le but principal de cet article est de familiariser le lecteur avec l'anatomie normale de l'appareil génital masculin, et d'illustrer les principaux types de pathologies responsables d'une hypofertilité chez l'homme, en utilisant l'échographie comme principale modalité d'imagerie.

Mots-clés : Appareil génito-urinaire ; Ultrasons ; Testicule ; Épididyme ; Vésicule séminale ; Canal déférent ; Stérilité

Plan

Introduction

Dans la population générale, 76 % des femmes ayant des rapports sexuels réguliers sont enceintes dans l'année qui suit l'arrêt de la contraception, et 89 % le sont dans les deux ans [1]. L'infertilité de couple est définie de nos jours par une absence de conception après un délai d'un an sans contraception [2]. Elle concerne 15 à 20 % des couples dans les pays développés [3].

L'infertilité est dite « primaire » pour les couples n'ayant antérieurement jamais eu de conception, et « secondaire » dans le cas contraire (même si la grossesse n'a pas été menée à terme).

L'exploration d'un couple infertile n'est justifiée que lorsque le délai d'un an de vie sexuelle sans contraception et sans conception a été dépassé. Cependant, si la partenaire féminine a plus de 35 ans ou si l'un des partenaires a une forte présomption d'infertilité, les investigations peuvent être entreprises plus précocement [4].

Le bilan initial doit s'intéresser à part égale au partenaire masculin et au partenaire féminin. Il s'avère que l'infertilité du couple est d'origine masculine dans environ 50 % des cas et que le partenaire masculin est seul responsable dans 20 à 30 % des cas [5, 6].

L'hypofertilité masculine peut être de type « sécrétoire » car liée à un déficit de la spermatogenèse, ou de type « excrétoire » car liée à une anomalie de migration des spermatozoïdes dans la filière génitale. Certaines infertilités peuvent aussi être de cause mixte. Les causes sécrétoires sont les plus fréquentes et représentent environ 80 % des causes d'hypofertilité masculine [7].

L'exploration du partenaire masculin doit comporter au minimum un interrogatoire, un examen clinique et un bilan spermiologique à répéter après quatre à six semaines après le premier prélèvement si celui-ci s'est révélé anormal. Lorsque des anomalies du bilan spermiologique sont confirmées, une échographie de l'appareil génital est indiquée. Cet examen peut en effet apporter au clinicien des informations sur l'origine sécrétoire ou excrétoire de l'hypofertilité [8].

L'échographie doit comporter au minimum un examen des bourses par voie scrotale, et si nécessaire un examen du carrefour urogénital par voie endorectale [2, 8–10].

Un complément par imagerie par résonance magnétique (IRM) est rarement indiqué et réservé aux seuls cas où une malformation urogénitale est suspectée [11, 12].

L'imagerie aide aussi à préciser l'étiologie de l'hypofertilité masculine, et à orienter les patients vers une éventuelle biopsie testiculaire ou vers des techniques modernes d'assistance médicale à la procréation telles que l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (*intracytoplasmic sperm injection* [ICSI]).

Volume 8 > n°4 > octobre 2015
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)73052-9

Les objectifs de cet article sont de familiariser le lecteur avec l'échoanatomie normale de l'appareil génital masculin, de décrire les bases du raisonnement permettant de séparer les hypofertilités de type sécrétoire et celles de type excrétoire, et d'illustrer des différentes pathologies communément mises en évidence dans ce contexte.

■ Explorations cliniques et biologiques dans le cadre de l'infertilité masculine

Examen clinique

À l'interrogatoire, il faut rechercher des éléments orientant vers une pathologie testiculaire et une cause sécrétoire, ou orientant vers une pathologie canalaire et une cause excrétoire. Ainsi, on retiendra des antécédents de cryptorchidie, de traumatisme ou torsion testiculaire, d'orchite, et d'exposition à des toxiques ou à des rayonnements ionisants comme facteurs favorisant une cause sécrétoire. De même, on s'attardera sur des antécédents d'infection génito-urinaire ou d'intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne comme facteur responsable d'une éventuelle cause excrétoire.

L'examen physique doit comporter une palpation des bourses avec un examen des testicules (situation, volume), des épididymes et des canaux déférents, et une recherche d'une éventuelle varicocèle. L'examen de la prostate nécessite la réalisation d'un toucher rectal.

Bilan spermiologique

Il est plus communément appelé « spermogramme ». Pour être interprétable, cet examen doit être obtenu après quatre à cinq jours d'abstinence sexuelle. Lorsque des anomalies sont mises en évidence, un second prélèvement est nécessaire car il existe de grandes variabilités intra-individuelles.

Cet examen comprend un spermocytogramme, une spermoculture et une biologie séminale.

Le spermocytogramme mesure le volume de l'éjaculat et analyse le nombre, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes. Ses valeurs normales sont :

- volume : il doit se situer entre 2 et 6 ml. En dessous de 2 ml on parle d'hypospermie, et au-dessus de 6 ml d'hyperspermie ;
- numération des spermatozoïdes : le sperme doit normalement contenir plus de 20 millions de spermatozoïdes par millilitre. En dessous de 20 millions/ml, il existe une oligozoospermie. En dessous de 5 millions/ml, l'oligozoospermie doit être considérée comme extrême. Lorsqu'aucun spermatozoïde n'est retrouvé dans le sperme, on parle d'azoospermie ;
- mobilité des spermatozoïdes : plus de 80 % des spermatozoïdes sont mobiles à l'émission et 60 % après quatre heures. En dessous de 50 % de formes mobiles à l'émission et en dessous de 30 % après quatre heures, on conclut à une asthénozoospermie ;
- vitalité des spermatozoïdes : au moins 75 % des spermatozoïdes doivent être vivants à l'émission. En dessous, on parle de nécrozoospermie ;
- morphologie des spermatozoïdes : il doit y avoir moins de 50 % de spermatozoïdes de formes anormales dans le sperme. Au-dessus de cette barre des 50 %, on parle de tératozoospermie.

Les anomalies le plus fréquemment rencontrées sont des azoospermies et des oligoasthénotératozoospermies (OAT) qui combinent plusieurs types d'anomalies (nombre, mobilité, forme des spermatozoïdes).

La spermoculture associe une culture à visée bactériologique et une recherche de leucocytes. Elle doit comporter :

- moins de 10^4 bactéries/ml ;
- moins de 10^6 leucocytes/ml. Au-dessus de cette valeur, on peut parler de leucospermie.

La biologie séminale doit inclure une mesure du pH, un dosage de la L. carnitine ou de l'α1-4 glucosidase (marqueurs épididymaires), un dosage du fructose (marqueur des vésicules séminales), et un dosage des phosphatases acides ou des citrates (marqueurs prostatiques). Le pH du sperme normal est compris entre 7,2 et 7,8. Cette alcalinité est due aux sécrétions des vésicules séminales qui sont plus abondantes que les sécrétions acides d'origine prostatique. En dessous de 7, le pH est considéré comme anormalement acide et il faut suspecter une anomalie des vésicules séminales.

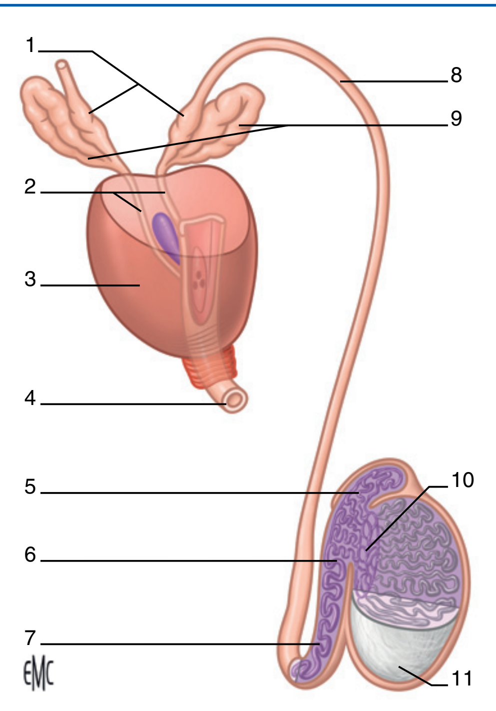


Figure 1. Représentation anatomique de l'appareil génital masculin. 1. Ampoules déférentielles ; 2. canaux éjaculateurs ; 3. prostate ; 4. urètre ; 5. épididyme (tête) ; 6. épididyme (corps) ; 7. épididyme (queue) ; 8. canal déférent ; 9. vésicules séminales ; 10. rete testis ; 11. testicule.

■ Imagerie de l'appareil génital masculin

Échographie

Une bonne connaissance de l'anatomie de l'appareil génital masculin est indispensable pour aborder la problématique de l'hypofertilité masculine (Fig. 1). Les étiologies potentielles sont variées et peuvent intéresser différentes structures. Alors que les causes sécrétoires sont surtout à rechercher au sein des testicules, les causes excrétoires peuvent se localiser à différents niveaux des voies séminales (des épididymes aux canaux éjaculateurs).

Pour explorer la totalité de l'appareil génital masculin, l'échographie est la technique de choix car elle est atraumatique. Elle doit pouvoir comporter au moins deux phases distinctes :

- un examen par voie scrotale avec une sonde linéaire haute fréquence permettant l'exploration des testicules, des épididymes et des cordons spermatiques ;
- un examen par voie endorectale à vessie vide et en décubitus latéral gauche avec une sonde endocavitaire haute fréquence permettant l'exploration du pelvis, et plus précisément des canaux déférents, des ampoules déférentielles, des vésicules séminales, des becs séminaux, des canaux éjaculateurs et de la prostate.

Dans le contexte d'hypofertilité masculine, l'examen par voie scrotale doit être effectué de première intention. L'examen par voie endorectale n'est pas systématique. Il est par exemple inutile chez un patient où les données cliniques et biologiques orientent fortement vers une étiologie sécrétoire, et les données de l'échographie des bourses confirment cette hypothèse. Il est par contre recommandé dans tous les autres cas de figure, surtout si les testicules sont cliniquement et échographiquement normaux.

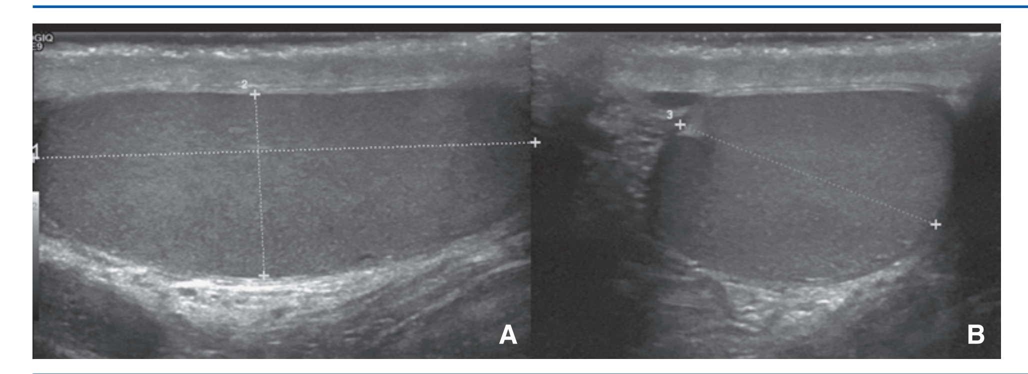


Figure 2. Testicule normal. Voie scrotale, coupes longitudinale (A) et transversale (B) médiotesticulaires : l'échostructure testiculaire est homogène et les contours glandulaires sont nets et réguliers. La longueur (1) et l'épaisseur (2) testiculaires sont mesurées sur la coupe longitudinale, et la largeur (3) sur la coupe transversale. Ces mensurations permettent d'évaluer le volume selon la formule longueur × largeur × épaisseur × 0,7 en centimètres cube.

Dans de rares situations, il est nécessaire de compléter l'échographie des bourses et du pelvis par un examen abdominal avec une sonde sectorielle basse fréquence. Il s'agira généralement de localiser un testicule cryptorchide ou ectopique, ou de rechercher une anomalie rénale associée (malformation, agénésie).

> ▲ *Mise en garde*
>
> Il est indispensable de consacrer cinq à dix minutes en début de consultation pour informer le patient sur les objectifs et le déroulement de l'échographie. Cet examen pourra nécessiter, dans certains cas de figure, l'utilisation de trois sondes dont une endorectale. Sa durée est d'environ 30 minutes. Aucune préparation particulière n'est requise. Si un prélèvement de sperme est programmé le même jour, il est préférable de le réaliser après l'échographie.

Testicules et leurs annexes

Les testicules sont analysés sur des coupes longitudinales et transversales. Les mensurations de chaque testicule doivent être communiquées au clinicien : il s'agit de la longueur testiculaire L (entre 30 et 55 mm), de l'épaisseur E et de la largeur l (entre 20 et 40 mm chacune). Le volume testiculaire peut ainsi être calculé en cm^3 avec la formule $L \times E \times l$ (en cm) × 0,71 (Fig. 2). Cette formule est plus fiable que la classique formule ellipsoïde $L \times E \times l$ (en centimètres) × 0,52 [13]. Un volume testiculaire entre 12 et 15 cm^3 et un volume global des deux testicules supérieur à 30 cm^3 sont considérés comme des valeurs normales [14].

L'échostructure du parenchyme testiculaire est homogène et symétrique comportant de fins échos, répartis harmonieusement (Fig. 2). Seuls l'albuginée et le hile testiculaire (ou corps de Highmore) sont hyperéchogènes.

Les tubes séminifères ne sont pas échographiquement individualisables au sein de la pulpe testiculaire, mais les cônes efférents et le rete testis sont parfois visibles sous la forme de fines lignes hypoéchogènes dans le hile testiculaire.

La tunique vaginale est localisée sur la face antéro-interne du testicule et recouvre les deux tiers de sa surface. Elle contient à l'état normal une faible quantité de liquide transsonique.

Les testicules sont vascularisés par les artères testiculaires, branches des artères spermatiques, et par les plexus veineux pampiniformes qui se drainent dans les veines spermatiques puis la veine cave inférieure à droite et la veine rénale gauche à gauche. La vascularisation des testicules n'est pas de type terminal, et les anastomoses artérielles et veineuses avec les vaisseaux crémastériens (branches des vaisseaux épigastriques) et les vaisseaux déférentiels (branches des vaisseaux hypogastriques) sont nombreuses. Au Doppler couleur ou énergie, la vascularisation d'un testicule apparaît peu abondante. Il existe un réseau vasculaire péritesticulaire duquel naissent des artères et veines traversant l'albuginée pour atteindre la pulpe. Les vaisseaux intratesticulaires ont ainsi un trajet orthogonal à la surface du testicule. L'analyse spectrale par Doppler pulsé montre des vitesses artérielles systoliques d'environ 10 cm/s, des vitesses diastoliques positives et un index de résistance entre 0,55 et 0,65.

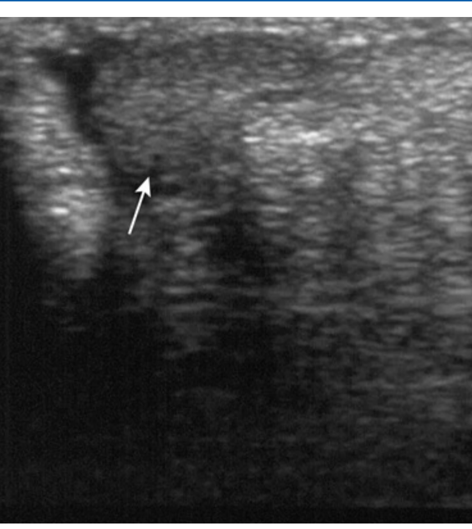


Figure 3. Tête d'épididyme normale. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant le pôle supérieur du testicule : la tête de l'épididyme a une forme grossièrement triangulaire et une échostructure homogène (flèche).

> ▲ *Mise en garde*
>
> Pour que la mesure de la longueur testiculaire soit fiable, il faut utiliser une sonde d'échographie (barrette) suffisamment large pour couvrir la totalité du grand axe d'un testicule normal (environ 50 mm). Toute erreur dans une des mensurations d'un testicule entraîne une sous-estimation du volume glandulaire.

Épididymes

Les épididymes contiennent le tube épididymaire, structure tubulaire de très petit calibre mesurant plusieurs mètres de longueur (5–6 m), pelotonnée sur elle-même et entourée d'une enveloppe appelée « albuginée épididymaire ». Sa lumière n'est pas visible à l'état normal sur une échographie.

Les épididymes ont trois parties, tête, corps et queue, d'échostructure relativement homogène et moins échogène que la pulpe testiculaire. L'analyse des trois portions épididymaires s'effectue grâce à des coupes longitudinales et transversales :

- la tête (Fig. 3) est la structure épididymaire la plus facile à localiser au pôle supérieur du testicule car elle est entourée par la vaginale et silhouettée par un peu de liquide transsonique. Sa forme est grossièrement triangulaire (10 mm de grand axe)



Figure 4. Corps d'épididyme normal. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant la face postéroexterne du testicule : le corps de l'épididyme a une forme allongée, un diamètre inférieur à la tête et une échostructure homogène (flèche).

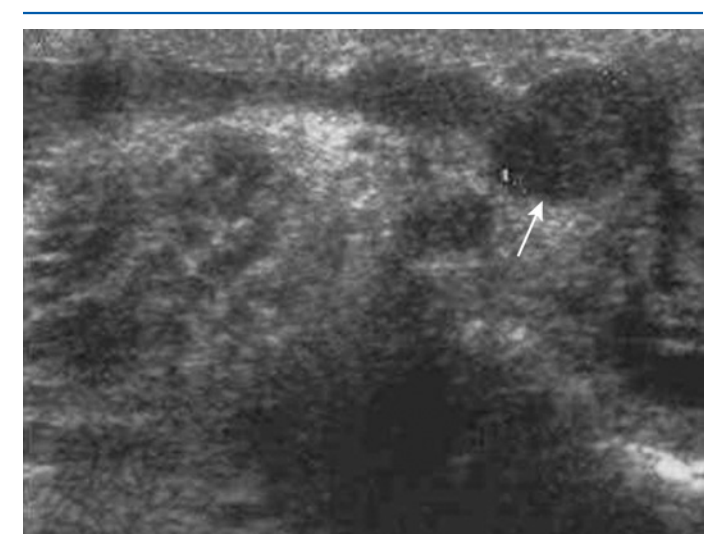


Figure 5. Queue d'épididyme normale. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant le pôle inférieur du testicule : la queue de l'épididyme est plus large que le corps et possède une forme arrondie (flèche).

et son échostructure proche de celle du testicule. Elle est le siège de résidus embryonnaires d'origine müllérienne ou wolffienne appelés « hydatides de Morgagni ». Ces hydatides sont inconstantes. Elles sont insérées à la face inférieure de la tête de l'épididyme et ont une forme ronde (hydatide sessile) ou allongée (hydatide pédiculée). Leur échostructure est proche de celle de la tête épididymaire ;

- le corps (Fig. 4) a une forme tubulaire moins échogène que la tête épididymaire. Il faut le rechercher sur le bord postérolatéral du testicule mais son trajet peut aussi être postéromédial. Son épaisseur n'excède pas 5 mm ;
- la queue (Fig. 5) est arrondie, de 5 à 6 mm de diamètre, et située au pôle inférieur du testicule. Son échostructure est identique à celle du corps.

Les vaisseaux épididymaires sont de très petit calibre et issus des vaisseaux spermatiques, et plus précisément des vaisseaux testiculaires. Ils ne donnent que quelques signaux sous forme de spots au Doppler couleur ou énergie.

Canaux déférents

Le canal déférent est une structure tubulée d'une quarantaine de centimètres de longueur, faisant suite au tube épididymaire. L'anastomose épididymodéférentielle se situe au pôle inférieur du testis et a une forme en « épingle à cheveu » (anse épididymodéférentielle). Les canaux déférents possèdent une portion intrascrotale épididymotesticulaire, une autre portion funiculaire intrascrotale située au-dessus du testicule, une portion inguinale et une portion intrapelvienne. Cette dernière portion se termine par un renflement appelé « ampoule déférentielle ».

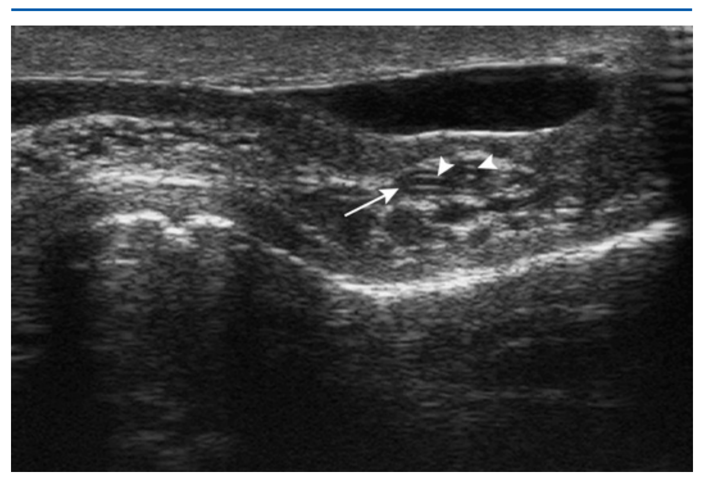


Figure 6. Canal déférent dans la bourse. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant le pôle inférieur du testicule : structure tubulaire sinueuse, plutôt hypoéchogène (flèche) mais avec une ligne bordante interne délimitant la lumière (têtes de flèches).

▲ *Mise en garde*

Les trois portions épididymaires doivent être analysées avec précision. Dans un contexte d'hypofertilité masculine, les anomalies mises en évidence concernent le plus souvent le corps et la queue de l'épididyme.

L'analyse échographique de la totalité des canaux déférents nécessite un examen par voie scrotale et par voie endorectale. La voie scrotale permet de localiser la portion épididymotesticulaire qui fait directement suite à la queue épididymaire et à l'anse épididymodéférentielle (Fig. 6). Les échostructures déférentielles et épididymaires sont assez différentes. Le canal déférent est plus hypoéchogène que l'épididyme, a une forme sinueuse et une ligne bordante interne échogène délimitant la lumière canalaire. Le diamètre de cette lumière n'excède pas 1,5 mm [10]. Tout autour du canal déférent se trouve le cordon spermatique contenant entre autres structures des vaisseaux (dont le plexus pampiniforme). Il est possible d'analyser le flux sanguin au sein de ces plexus veineux grâce à un Doppler couleur et une analyse spectrale si nécessaire. Il doit toujours être ascendant, dirigé vers le haut, et la veine cave inférieure en respiration libre, et nul lors d'une manœuvre de Valsalva.



Mise en garde

La mise sous tension de la veine spermatique lors d'une manœuvre de Valsalva peut être à l'origine d'un bref remplissage veineux du plexus pampiniforme en codage couleur, et d'une inversion transitoire du signal sous la ligne de base au Doppler pulsé. Cela est surtout net du côté gauche.

La portion funiculaire du canal déférent est bien visible par voie scrotale à côté de l'artère et de la veine spermatiques. L'utilisation

Figure 7. Vésicules séminales normales et terminaisons des canaux déférents. Voie endorectale, coupe transversale passant au-dessus de la base prostatique : le canal déférent est une structure tubulaire se terminant par un renflement appelé ampoule déférentielle. Les ampoules sont situées en avant et en dedans des vésicules séminales (têtes de flèches). Les vésicules séminales sont des structures borgnes, de contours réguliers, présentant une échostructure plutôt homogène avec quelques vacuoles (flèches).

du Doppler couleur est souvent utile pour différencier ces trois structures tubulées. La portion inguinale du canal déférent n'est pas visible à l'échographie.

La portion pelvienne du canal déférent se présente par voie endorectale, comme une structure tubulaire présentant un renflement terminal (ampoule). Son apparence est hypoéchogène avec une lumière plus échogène (Fig. 7). Sa délimitation est facilitée par l'hyperéchogénicité de la graisse environnante présente dans le pelvis.

Vésicules séminales, becs séminaux et canaux éjaculateurs

Les vésicules séminales sont des organes pairs en situation rétrovésicale sus-prostatique. Elles possèdent une extrémité borgne et une autre extrémité ouverte sur l'ampoule déférentielle avec laquelle elle fusionne pour former le bec séminal puis le canal éjaculateur. Elles mesurent plus de 25 mm de longueur et sont considérées comme atrophiques en dessous de 16 mm [15]. Elles sécrètent un liquide séminal constituant la majeure partie du volume total de l'éjaculat.

Les vésicules séminales sont échographiquement analysées par voie endorectale. Leurs mensurations sont facilement obtenues par des coupes transversales et longitudinales. Leur échostructure est homogène ou présente de multiples logettes hypoéchogènes appelées vacuoles (Fig. 7). Les deux vésicules séminales ont habituellement un aspect comparable et des mensurations similaires chez un même individu.

Les becs séminaux naissent de la fusion de la vésicule séminale et du canal déférent. Ils pénètrent dans la prostate et ont une forme « en entonnoir » bien individualisable sur des coupes longitudinales. Leur échostructure est proche de celle de la prostate, et leur paroi est hypoéchogène (Fig. 8), ce qui permet de bien les localiser.

Les canaux éjaculateurs prolongent les becs séminaux dans la prostate. Ils apparaissent sur des coupes longitudinales comme des structures hypoéchogènes linéaires rejoignant l'urètre prostatique (Fig. 8), et sur des coupes transversales comme deux structures arrondies hypoéchogènes situées dans la base prostatique (Fig. 9). Ils mesurent environ 2 mm de diamètre.

Prostate

La prostate est une glande qui a la forme d'une pyramide inversée, la base se situant au contact de la vessie et l'apex au contact



Figure 8. Bec séminal et canal éjaculateur normaux. Voie endorectale, coupe longitudinale médioprostatique : le bec séminal (flèche) pénètre la base prostatique et a une forme en entonnoir. Le canal éjaculateur (tête de flèche) prolonge le bec séminal et apparaît moins échogène que le parenchyme prostatique.

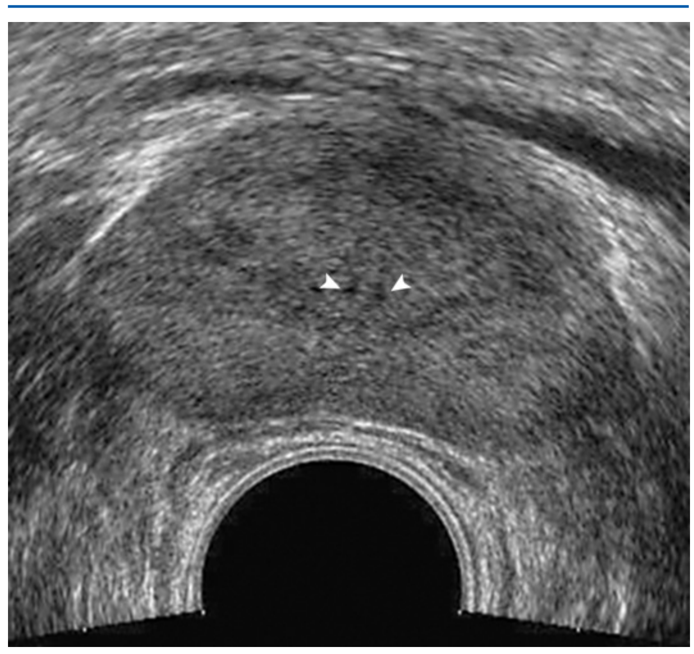
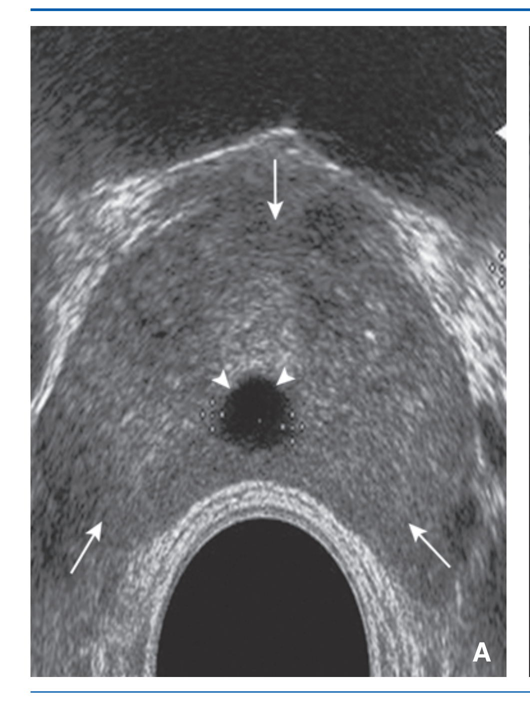


Figure 9. Canaux éjaculateurs normaux. Voie endorectale, coupe transversale passant par la base de la prostate : les canaux éjaculateurs apparaissent comme deux structures punctiformes hypoéchogènes situées à la base de la prostate sur une coupe transversale (têtes de flèches).

du diaphragme pelvien. La fonction prostatique est d'enrichir l'éjaculat en sécrétions acides.

L'examen échographique de la prostate s'effectue par voie endorectale grâce à un balayage minutieux dans les plans transversal et sagittal. Son échostructure est homogène chez l'adulte jeune car elle ne contient que de la zone centrale (30 % du volume total) et de la zone périphérique (70 % du volume total). Ces deux zones ont une échostructure identique (Fig. 10). La zone de transition est absente chez le sujet jeune et commence à être visible à partir de 40 ans dans les régions péri-urétrales.

La prostate est traversée par l'urètre postérieur qui est hypoéchogène à l'échographie. Il peut exister à l'état normal quelques spots hyperéchogènes péri-urétraux correspondant à des calcifications ou sympexions. Les deux canaux éjaculateurs et l'utricule s'abouchent dans l'urètre prostatique dans une zone appelée « veru montanum ». L'utricule est une structure diverticulaire d'origine müllérienne, mesurant quelques millimètres de



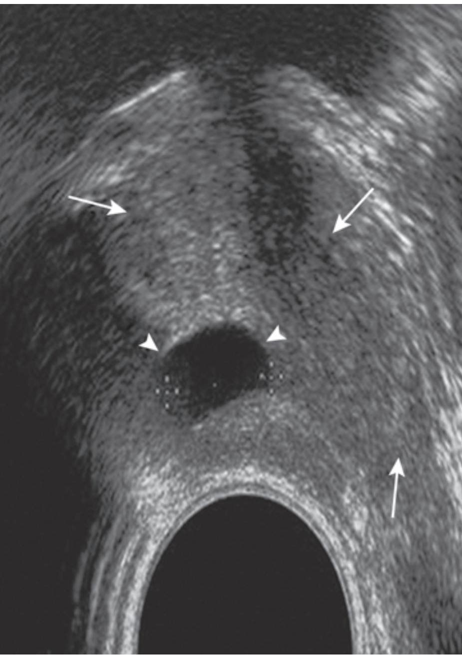


Figure 10. Prostate et utricule normaux. Voie endorectale, coupes transversale et sagittale médioprostatiques : la prostate a une forme triangulaire et une échostructure homogène chez l'adulte jeune (flèches), et l'utricule apparaît d'échostructure liquidienne en arrière de l'urètre dans la région médiane (têtes de flèches) (A, B).

hauteur et s'abouchant entre les deux canaux éjaculateurs. Il est inconstamment visualisé. Il prend une forme arrondie en coupe transversale, et oblongue en coupe longitudinale (Fig. 10). Il peut être rempli d'urine en début d'examen et se vider au décours, en raison de la pression exercée par la sonde endorectale.

La vascularisation de la prostate est assurée par les deux artères prostatiques issues des troncs antérieurs des artères hypogastriques, et par les plexus veineux de Santorini qui entourent la prostate et se drainent dans les deux veines hypogastriques. Au Doppler couleur, la zone périphérique et la zone centrale sont pauvres en signal vasculaire.

Imagerie par résonance magnétique du carrefour urogénital

Objectifs de l'examen

Dans un contexte d'infertilité masculine, la réalisation d'une IRM se conçoit uniquement lorsqu'une malformation urogénitale est suspectée. En effet, lorsque l'échographie met en évidence une ou plusieurs structures canalaires très dilatées, leurs origines restent généralement imprécises même en combinant les voies sus-pubiennes et endorectales. Dans cette situation, l'IRM aide à individualiser les structures anatomiques concernées.

Protocole et séquences

On utilise préférentiellement une antenne de type TORSO (antennes de surface en réseau phasé) qui donne un large champ d'exploration. Les séquences pondérées T2 sont les plus utiles car très anatomiques et très sensibles à la présence de liquides dans l'organisme. Elles doivent être réalisées dans les trois plans de l'espace. Le champ de vue doit être suffisamment large dans le plan frontal pour couvrir en même temps les aires rénales et le pelvis. L'injection de gadolinium ne doit pas être systématiquement pratiquée.

Anatomie normale

La prostate n'est macroscopiquement composée que de zone centrale et zone périphérique chez l'homme jeune (Fig. 11). Ces zones étant de nature glandulaire, la prostate apparaît donc hyperintense en T2 de façon diffuse dans cette période de la vie. Son volume est d'environ 20 à 30 cm^3. Les vésicules séminales et les canaux déférents étant aussi riches en liquides, leur signal est hyperintense en pondération T2. Les parois de ces structures tubulaires sont fines.

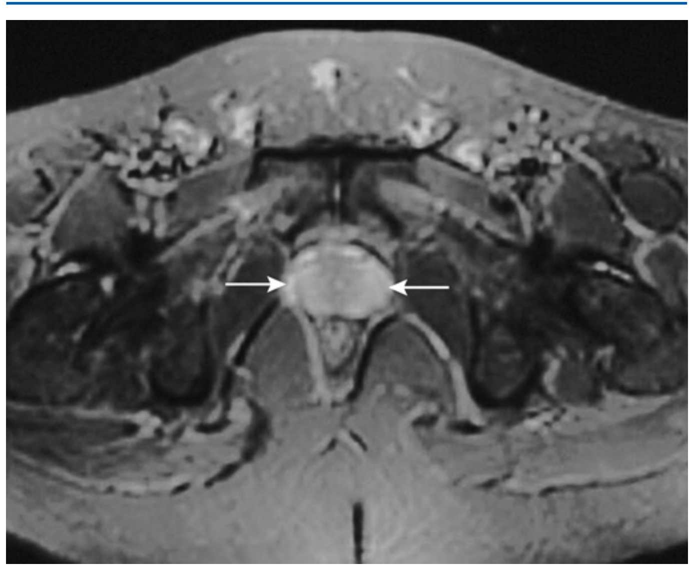


Figure 11. IRM de la prostate. IRM 1,5 T : séquence axiale T2 Fat Sat. Prostate de petit volume et de signal diffusément intense en pondération T2 (flèches). Il s'agit d'une prostate d'un sujet jeune.

■ Grands syndromes

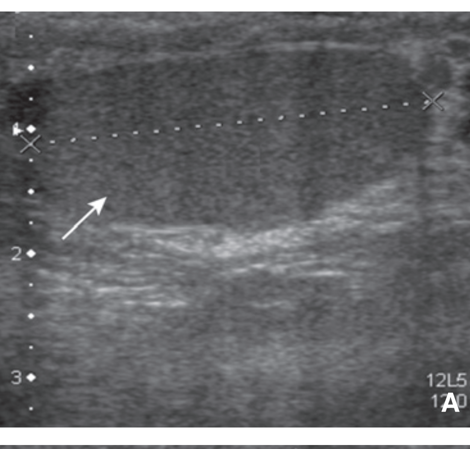
Hypofertilités sécrétoires

Elles représentent 80 % des causes d'hypofertilité masculine et sont d'origines variées : déficience testiculaire, pathologie du cordon spermatique (varicocèle), etc. (Tableau 1). Des origines centrales (hypogonadisme hypogonadotrope) sont possibles mais ne seront pas détaillées dans ce chapitre. Dans ce contexte sécrétoire, les voies séminales sont perméables, et le volume de l'éjaculat, le pH et la biochimie séminale sont normaux.

Le bilan spermiologique montre une altération du nombre et/ou de la qualité des spermatozoïdes (OAT ou azoospermie). Les dosages sanguins de la *follicle stimulating hormone* (FSH) et de l'inhibine B donnent aussi une orientation diagnostique : la FSH (stimuline hypophysaire de la spermatogenèse) est élevée, et l'inhibine B sécrétée par les cellules de Sertoli est basse. Le taux d'inhibine B est fortement corrélé à la concentration de spermatozoïdes dans le sperme.

Tableau 1.
Causes des hypofertilités sécrétoires.

– Cryptorchidie, ectopie testiculaire – Anomalie chromosomique : syndrome de Klinefelter – Infection : orchite – Toxique : chimiothérapie, irradiation, autres thérapies : kétoconazole, sulfasalazine, spironolactone, inhibiteurs calciques, allopurinol, colchicine, nitrofurane, érythromycine, gentamicine, cimétidine, etc. – Traumatisme – Maladie systémique : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, etc. – Cancer du testicule – Varicocèle



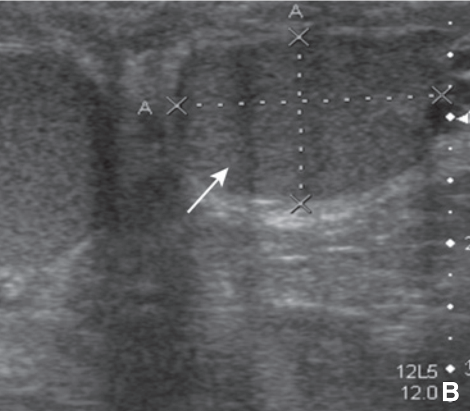


Figure 12. Atrophie testiculaire gauche. Voie scrotale, coupes longitudinale (A) et transversale (B) médiotesticulaires : le testicule est de contours irréguliers, de petite taille, et de volume évalué à 3 cm^3 (flèches).

Déficience testiculaire

L'échographie est en faveur d'une origine sécrétoire lorsqu'elle met évidence un volume testiculaire faible et/ou des anomalies de l'échostructure parenchymateuse. Ces lésions de la pulpe testiculaire peuvent être focalisées ou diffuses. Leur description échographique doit être suffisamment précise pour permettre au chirurgien d'orienter une éventuelle biopsie testiculaire dans la pulpe saine ou dans la pulpe pathologique.

Le volume testiculaire est considéré comme limite lorsqu'il est entre 10 et 12 cm^3, et franchement anormal lorsqu'il est inférieur à 10 cm^3 (Fig. 12). On parle alors d'hypotrophie testiculaire. Dans les cas d'hypotrophie sévère (< 5 cm^3), l'échographie ne fait que confirmer la clinique, mais dans les cas d'hypotrophie modérée, son rôle est déterminant car la clinique est souvent prise en défaut.

Il est parfois nécessaire d'aller rechercher les testicules dans le pelvis ou les canaux inguinaux lorsqu'ils ne sont pas présents dans les bourses (cryptorchidie, ectopie). Il faut alors utiliser la sonde abdominale en plus de la sonde superficielle pour explorer le pelvis.



Figure 13. Microlithiases testiculaires de grade 1. Voie scrotale, coupe longitudinale passant par le grand axe du testicule : quelques spots hyperéchogènes sans cône d'ombre postérieur au sein de la pulpe testiculaire (têtes de flèches).

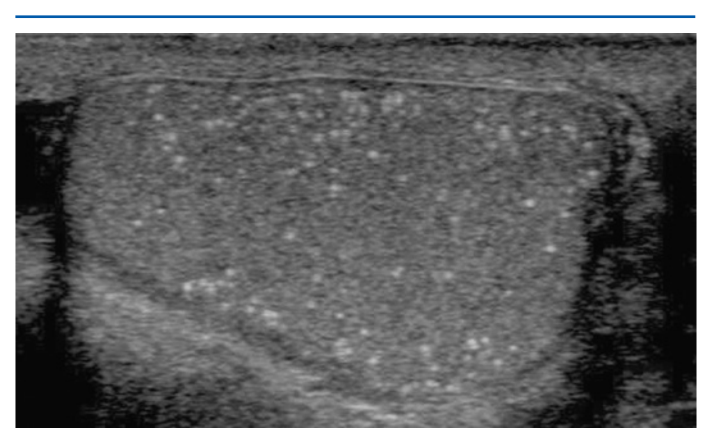


Figure 14. Microlithiases testiculaires de grade 2. Voie scrotale, coupe longitudinale passant par le grand axe du testicule : entre dix et 20 spots hyperéchogènes sans cône d'ombre postérieur dans la globalité de la pulpe testiculaire.

Les lésions de la pulpe testiculaire fréquemment rencontrées dans un contexte d'hypofertilité sécrétoire sont des plages hypo- ou hyperéchogènes, plus ou moins bien limitées, volontiers bilatérales.

Deux types d'anomalies échostructurales méritent plus spécifiquement d'être décrits : les microlithiases et le nodule solitaire hypoéchogène ou incidentalome.

Les microlithiases sont des petits spots inférieurs à 2 mm, hyperéchogènes mais sans cône d'ombre postérieur. Leur prévalence est d'environ 2 % dans la population des patients explorés par échographie scrotale. Il s'agit de calcosphérites localisées dans les tubes séminifères. Leur cause exacte n'est pas bien connue. Elles sont en nombre très variable, réparties dans le parenchyme des deux testicules [16]. Une classification échographique basée sur le nombre des lésions a été proposée. Elle comprend trois grades [17] :

- grade 1 : quelques rares microlithiases réparties en périphérie des testicules (Fig. 13) ;
- grade 2 : nombre limité de microlithiases : entre 10 et 20 lésions par champ d'exploration (Fig. 14) ;
- grade 3 : nombre important de microlithiases : plus de 20 lésions par champ d'exploration (Fig. 15).

Plusieurs études ont démontré un lien entre microlithiases en nombre important (grades 2 et 3) et tumeur germinale ou foyers de carcinome in situ [18–20]. L'hypothèse serait une dégénérescence des cellules bordantes des tubes séminifères. D'autres études ont à l'inverse démenti l'existence de tout lien entre microlithiases et carcinome [21].

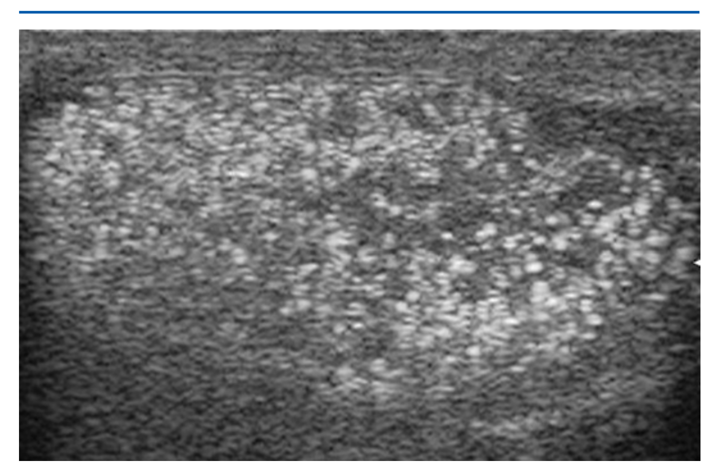


Figure 15. Microlithiases testiculaires de grade 3. Voie scrotale, coupe longitudinale passant par le grand axe du testicule : innombrables spots hyperéchogènes sans cône d'ombre remplissant la totalité de la pulpe testiculaire.

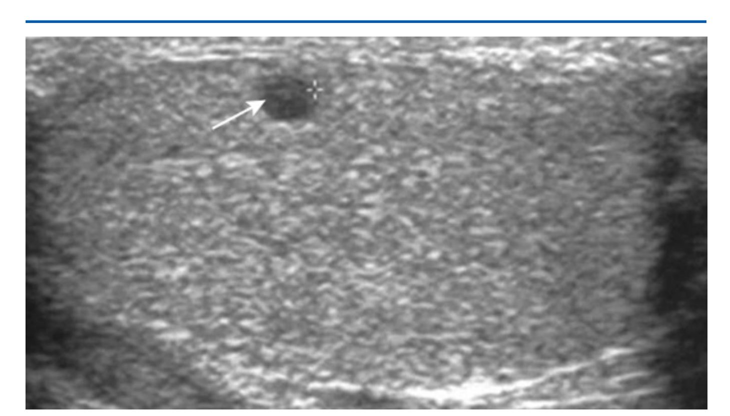


Figure 16. Nodule testiculaire. Voie scrotale, coupe longitudinale médiotesticulaire : découverte fortuite d'un nodule hypoéchogène du testicule gauche (flèche) d'environ 5 mm de grand axe.

▲ *Mise en garde*

Il est actuellement recommandé de surveiller les patients porteurs de microlithiases en nombre important (grades 2 et 3) par une échographie scrotale annuelle [20].

Un nodule intratesticulaire hypoéchogène est rapporté chez 0,5 à 1,5 % des hommes explorés pour une hypofertilité [22–24]. Ce nodule sans traduction clinique (d'où le terme d'incidentalome) est de taille variable (Fig. 16) et ne doit pas être confondu avec un kyste intratesticulaire ou une ectasie canalaire au sein du rete testis. Il peut s'agir d'une petite tumeur séminomateuse ou non séminomateuse, d'une tumeur à cellules de Sertoli ou à cellules de Leydig. Selon sa taille, il sera proposé une surveillance échographique s'il est inférieur à 5 mm ou un abord chirurgical s'il est plus volumineux, supérieur à 5 mm [25, 26].

Pathologie du cordon : la varicocèle

Une varicocèle est une pathologie du cordon spermatique, due à un dysfonctionnement des valvules antireflux au sein des veines spermatiques [27, 28]. Le reflux sanguin est à l'origine d'une congestion et d'une élévation de la température du testicule, deux facteurs néfastes à la spermatogenèse responsables d'une réduction du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes et d'une augmentation du taux de malformation des spermatozoïdes. À terme, la varicocèle peut provoquer une hypotrophie testiculaire.

▲ *Mise en garde*

Lors de la découverte fortuite d'un nodule testiculaire hypoéchogène, l'évolution lésionnelle est imprévisible. S'il s'agit d'un nodule cancéreux, le temps de doublement est rapide (environ deux mois). Pour un nodule inférieur à 5 mm, la surveillance échographique doit donc être rapprochée et ne pas excéder trois mois. Pour un nodule supérieur à 5 mm, il est prudent d'avertir directement le clinicien pour qu'il organise une consultation avec le patient dans les meilleurs délais.

La prévalence de la varicocèle est de 15 % dans la population générale. Elle est de 40 % dans la population des sujets hypofertiles. Le côté gauche (85 %) est plus souvent concerné que le droit (15 %), et l'atteinte est bilatérale dans 20 à 35 % des cas.

Une varicocèle peut aussi être asymptomatique mais est souvent responsable d'une pesanteur de la bourse et d'un aspect variqueux de la peau du scrotum. Ces signes sont favorisés par l'orthostatisme et la manœuvre de Valsalva.

On distingue cliniquement trois grades d'intensité croissante [27] :

- grade 1 : varicocèle palpable uniquement pendant une manœuvre de Valsalva ;
- grade 2 : varicocèle palpable sans manœuvre de Valsalva ;
- grade 3 : varicocèle visible et palpable sans manœuvre de Valsalva.

L'échographie couplée au Doppler est plus sensible que l'examen clinique pour dépister une varicocèle [2]. Les mesures des diamètres de la veine spermatique et des veines du plexus pampiniforme n'ont que peu d'intérêt. Le diagnostic est affirmé par l'objectivation d'un reflux sanguin au sein de la veine spermatique et du plexus pampiniforme (Fig. 17). Ce reflux est soit constant, soit intermittent, induit par une inspiration profonde ou une hyperpression abdominale (manœuvre de Valsalva).

 *Mise en garde*

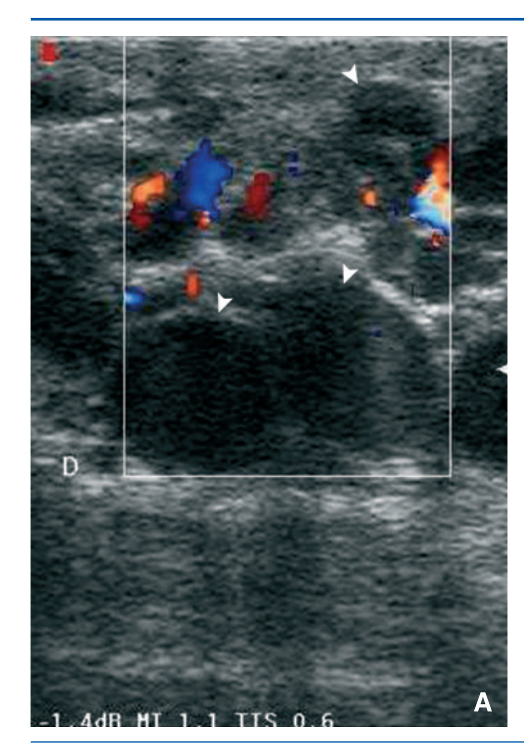
Pour affirmer un véritable reflux sanguin par une manœuvre de Valsalva et le différencier d'une simple mise sous tension veineuse due à l'hyperpression abdominale, il faut enregistrer un signal persistant (durée supérieure à deux secondes) dans le plexus pampiniforme au Doppler couleur ou énergie.

L'attitude thérapeutique préconisée actuellement est de ne proposer un traitement qu'aux patients présentant une varicocèle symptomatique. Ce traitement peut faire appel soit à un geste chirurgical (ligature veineuse), soit à une occlusion par voie endovasculaire.

Le rôle d'une varicocèle dans la genèse d'une hypofertilité masculine est un sujet très débattu. Il est communément admis qu'une varicocèle peut aggraver une hypofertilité de type sécrétoire. Son traitement doit donc être discuté au cas par cas dans ce contexte [28–30].

Hypofertilités excrétoires

Il s'agit d'hypofertilités de nature obstructive trouvant leur origine dans des lésions canalaires se localisant à différents niveaux de la voie séminale : de l'origine des épididymes à l'abouchement des canaux éjaculateurs (Tableau 2). Les hypofertilités excrétoires représentent 15 à 20 % de l'ensemble des hypofertilités masculines [7].



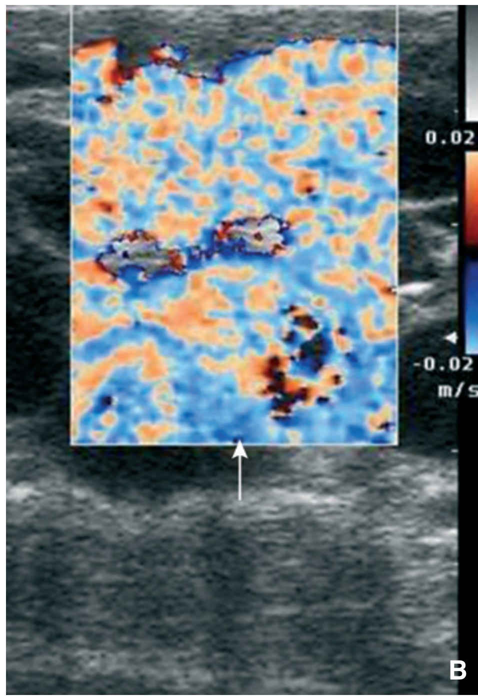


Figure 17. Varicocèle gauche. Voie scrotale, Doppler couleur, coupes longitudinales passant par le cordon, en respiration spontanée (A) et pendant une manœuvre de Valsalva (B) : dilatation spontanée du plexus pampiniforme gauche (têtes de flèches, A) et reflux sanguin majeur objectivé lors de la manœuvre de Valsalva (flèche, B).

Tableau 2.
Causes des hypofertilités excrétoires.

– Infection des voies génitales
– Kystes médians intraprostatiques : kystes utriculaires, kystes müllériens
– Kystes paramédians intraprostatiques : kystes wolffiens
– Absence uni- ou bilatérale des canaux déférents

À l'interrogatoire, il faut rechercher un antécédent d'infection génitale ou urinaire. La palpation des bourses met habituellement en évidence des testicules de volume normal. Les épididymes et les canaux déférents doivent être examinés soigneusement car ces structures peuvent être douloureuses ou absentes. L'examen doit aussi comporter un toucher rectal à la recherche d'anomalies prostatiques.

Le bilan spermiologique montre une baisse constante de la qualité du sperme avec des altérations du spermocytogramme (OAT ou azoospermie). Cependant, la FSH sanguine est normale, et la spermatogenèse non altérée. Il peut exister aussi d'autres anomalies du sperme : volume de l'éjaculat abaissé, pH acide, biochimie séminale anormale. Ces perturbations sont variables et directement dépendantes du niveau de l'obstacle.

Signes d'obstacle

À l'échographie, la présence d'un obstacle doit être suspectée lorsqu'est objectivée une distension voire une dilatation d'une structure canalaire sur la voie séminale : rete testis et cônes efférents, tubes épididymaires, canaux déférents, vésicules séminales et canaux éjaculateurs (Fig. 18 à 23). Ces signes sont liés à une augmentation de la pression en amont d'un obstacle et plaident en faveur d'une origine excrétoire. Ils sont très spécifiques mais malheureusement inconstants.

Par exemple, à l'état normal, le tube épididymaire n'est pas analysable au sein de l'épididyme, même en utilisant une sonde de très haute fréquence et en disposant d'une excellente résolution spatiale. La visibilité de ce tube sous la forme de microvacuoles hypoéchogènes au sein d'une ou plusieurs portions épididymaires doit donc attirer l'œil. Si le diamètre des microvacuoles est supérieur à 0,3 mm, on peut évoquer une distension (Fig. 20) ; au-delà de 1 mm on peut même parler de dilatation ou d'ectasie [15]. Au niveau du canal déférent, on peut aussi évoquer la présence d'un obstacle lorsque le diamètre de sa lumière est supérieur à 1,5 mm de diamètre (Fig. 21).

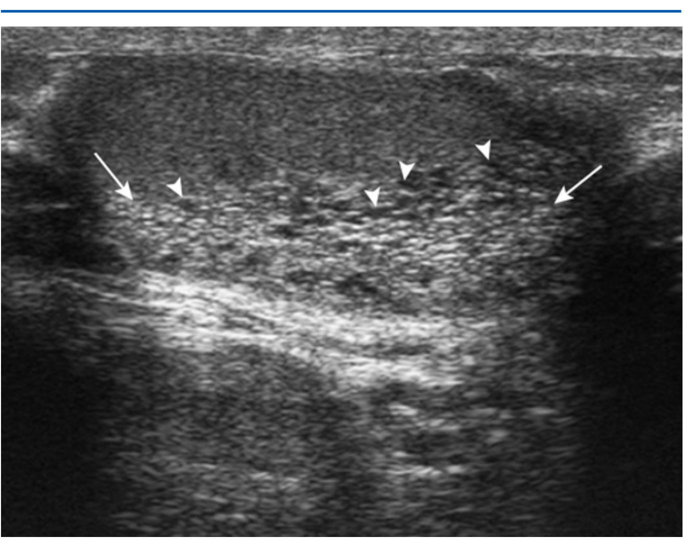


Figure 18. Signe de rétention : dilatation du rete testis et des cônes efférents au sein du hile testiculaire. Voie scrotale, coupe longitudinale : élargissement net des structures tubulaires hypoéchogènes (têtes de flèches) situées au sein du hile testiculaire hyperéchogène (flèches).

Pathologies causales

Les différentes pathologies responsables d'une hypofertilité excrétoire sont des malformations des voies séminales, des infections des voies séminales, et des kystes du carrefour urogénital (Tableau 2).

Malformations des voies séminales

Ce sont surtout les absences bilatérales des canaux déférents dues à une anomalie de développement des canaux de Wolff [2, 8–10, 31–33].

Lorsque ces structures embryonnaires sont concernées par un mécanisme d'agénésie ou d'atrésie, on constate à l'âge adulte une absence déférentielle complète. Le corps et la queue des épididymes provenant aussi des canaux de Wolff sont logiquement absents dans ce contexte ; les têtes d'épididymes ayant une origine embryonnaire différente (mésonéphros), elles sont par contre toujours présentes.

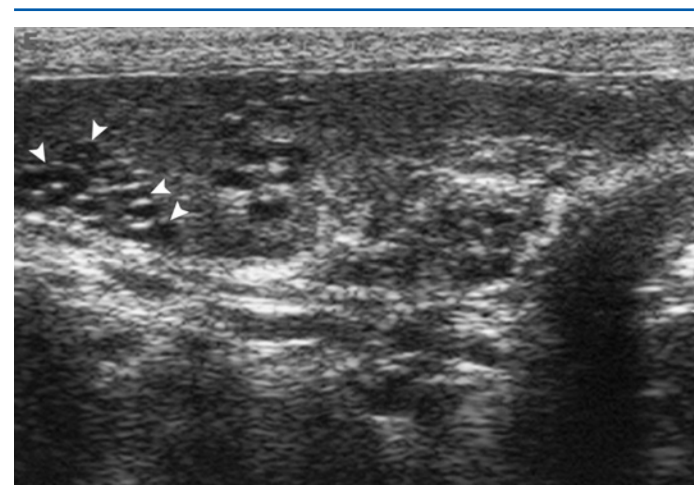


Figure 19. Signe de rétention : dilatation du canal épididymaire au sein de la tête de l'épididyme. Voie scrotale, coupe longitudinale passant par la tête de l'épididyme : structures tubulaires hypoéchogènes (têtes de flèches) situées au sein de la tête de l'épididyme.



Figure 20. Signe de rétention : distension du canal épididymaire au sein du corps de l'épididyme. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant la face postéroexterne du testicule : aspect épaissi et « microvacuolé » du corps de l'épididyme (flèches).

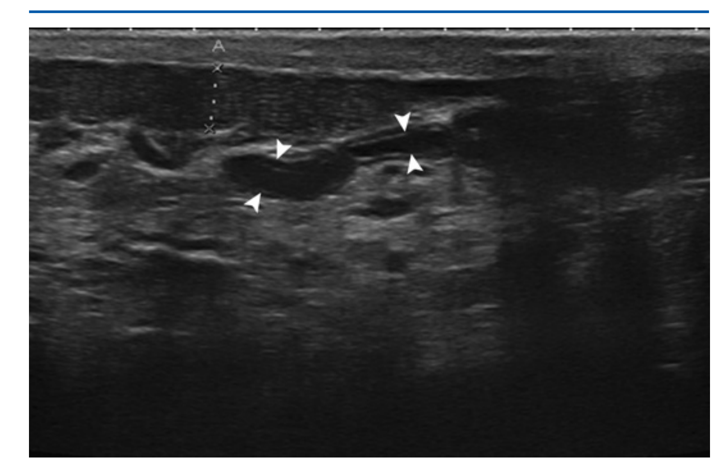


Figure 21. Signe de rétention : distension du canal déférent au sein de la bourse. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant la face postéroexterne du testicule : aspect élargi supérieur à 1,5 mm de la lumière du canal déférent (têtes de flèches).

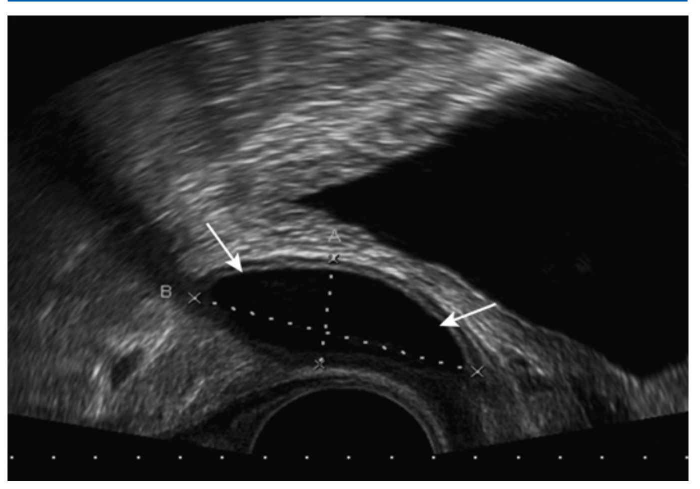


Figure 22. Signe de rétention : dilatation kystique de la vésicule séminale. Voie endorectale, coupe transversale au-dessus de la base prostatique : élargissement du calibre d'une vésicule séminale (flèches) dû à une rétention de liquide séminal.

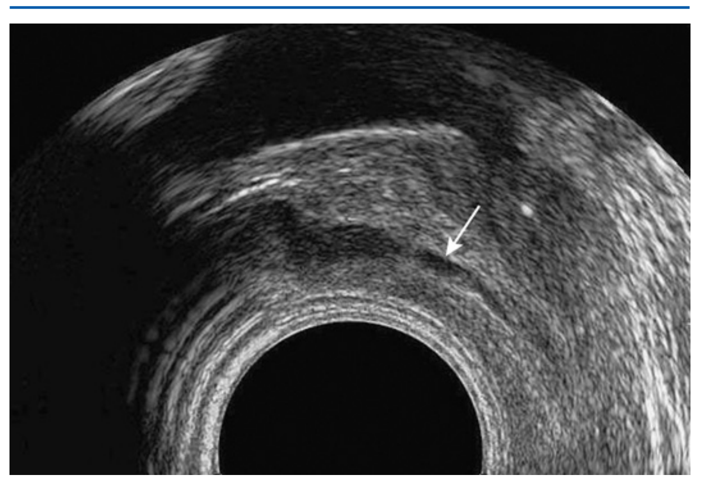


Figure 23. Signe de rétention : dilatation d'un canal éjaculateur. Voie endorectale, coupe longitudinale médioprostatique : net élargissement de calibre du canal éjaculateur (flèche).

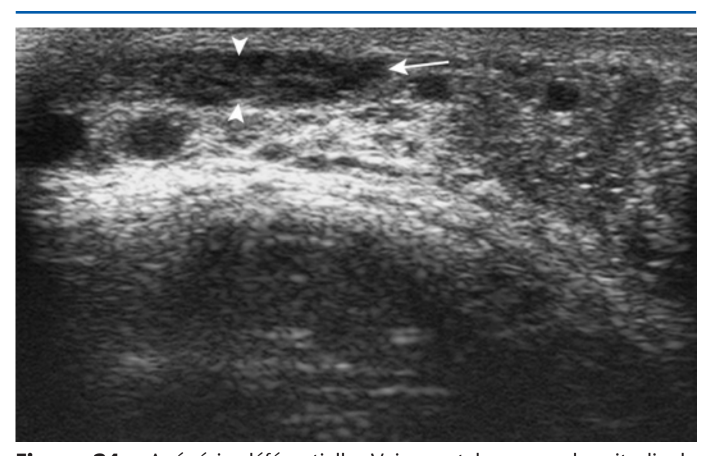
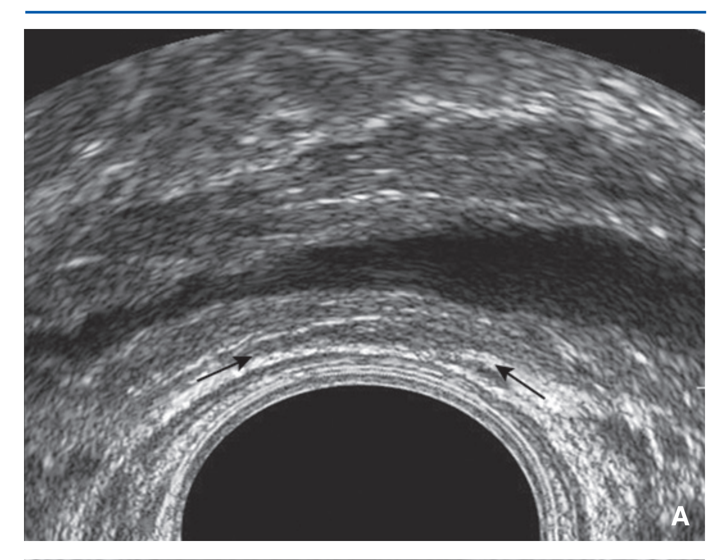


Figure 24. Agénésie déférentielle. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant la face postéroexterne du testicule : le corps de l'épididyme est visible à son origine (têtes de flèches) puis s'arrête brutalement (flèche).



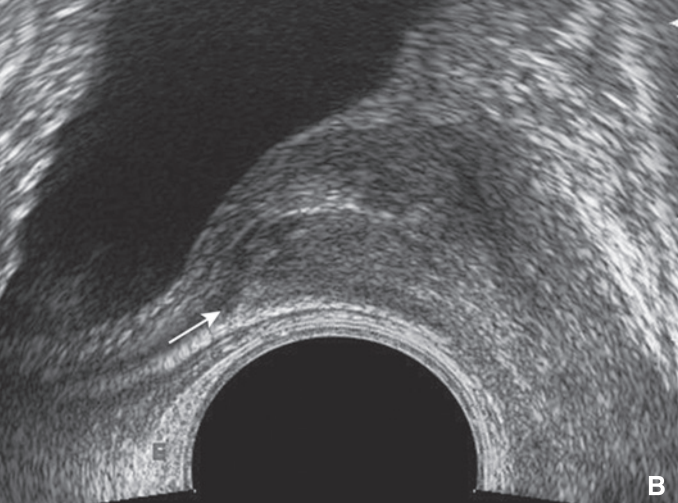


Figure 25. Agénésie bilatérale des canaux déférents.
A. Voie endorectale, coupe transversale passant au-dessus de la base prostatique : absence de canaux déférents (flèches) et de vésicules séminales dans la région rétrovésicale sus-prostatique.
B. Voie endorectale, coupe longitudinale parasagittale : absence de canaux déférents et de vésicules séminales au-dessus de la base prostatique (flèche).

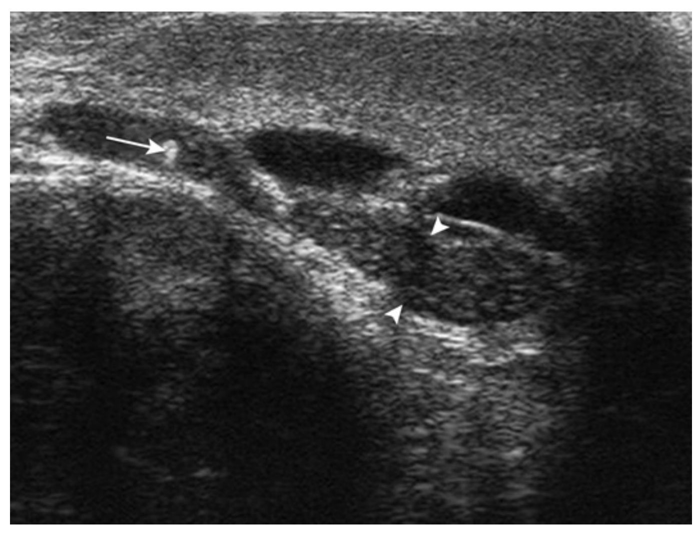


Figure 26. Lésions infectieuses du corps de l'épididyme. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant la face postéroexterne du testicule : augmentation du calibre du corps de l'épididyme avec un aspect « microvacuolé » (têtes de flèches) et présence d'une calcification « en motte » (flèche).



Figure 27. Lésions infectieuses de la queue de l'épididyme. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant le pôle inférieur du testicule : augmentation du calibre de la queue de l'épididyme et présence de calcifications « en motte » (flèche).



Figure 28. Lésions infectieuses du canal déférent au sein de la bourse. Voie scrotale, coupe longitudinale balayant le pôle supérieur du testicule : hyperéchogénicité de la lumière du canal déférent dans sa portion intrascrotale (flèche).

À l'examen clinique, les corps et queues d'épididymes ainsi que les canaux déférents ne sont pas palpés dans les bourses. Le bilan spermiologique révèle une azoospermie, une hypospermie (volume d'éjaculat < 2 ml) et un pH acide. Ces anomalies sont liées à l'absence totale dans le sperme de sécrétions provenant des vésicules séminales.

L'échographie des bourses confirme l'absence bilatérale des corps et queues d'épididymes (Fig. 24) et peut aussi relever des signes de rétention sur les voies séminales tels qu'une distension des tubes épididymaires au sein des têtes d'épididyme (Fig. 19) ou du rete testis et des cônes efférents au sein des hiles testiculaires (Fig. 18). Par voie endorectale, les ampoules déférentielles et les canaux déférents ne sont pas visibles dans les régions postérosupérieures de la prostate (Fig. 25). Cet élément permet d'affirmer le diagnostic.

Lorsqu'elles sont présentes, les vésicules séminales sont pathologiques dans 90 % des cas. Elles peuvent être atrophiées ou dilatées et contenir un liquide rétentionnel anormalement échogène dans leurs lumières.

Les absences bilatérales des canaux déférents sont souvent l'expression d'une forme mineure de mucoviscidose. En effet,

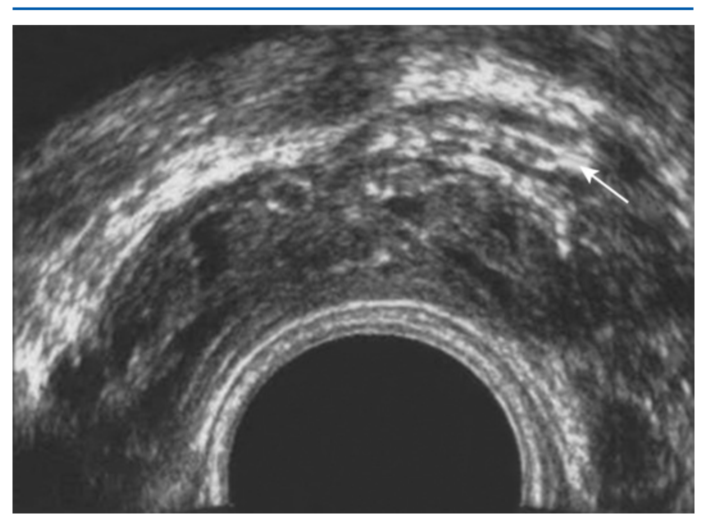


Figure 29. Lésions infectieuses du canal déférent gauche dans sa portion pelvienne. Voie endorectale, coupe transversale passant au-dessus de la base prostatique : hyperéchogénicité de la lumière du canal déférent gauche dans sa portion pelvienne (flèche).

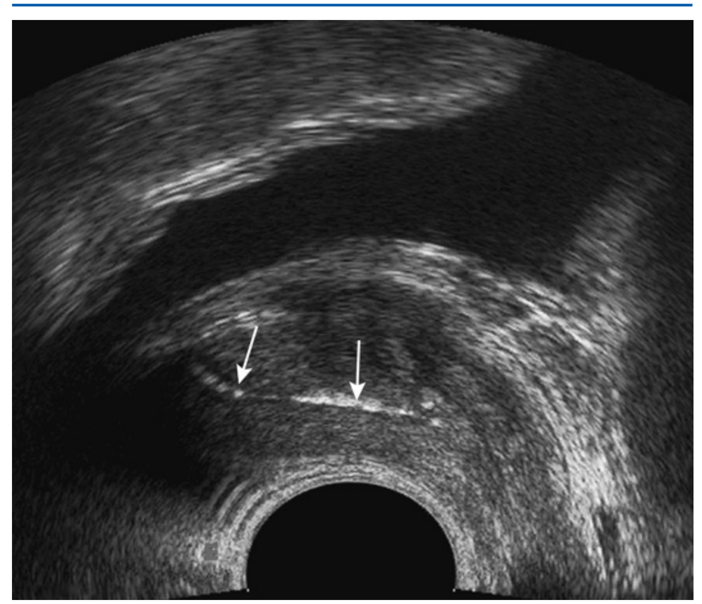


Figure 30. Lésions infectieuses au niveau d'un canal éjaculateur. Voie endorectale, coupe sagittale médioprostatique : présence de calcifications au sein de la lumière d'un canal éjaculateur (flèches).

dans la population présentant ce type d'anomalie génitale, environ huit patients sur dix sont porteurs d'une mutation génétique. La mutation la plus fréquente est celle du gène *ΔF508* [34, 35]. C'est uniquement dans les autres cas qu'il existe parfois une anomalie rénale surajoutée (agénésie, autres anomalies).

Devant une absence de canal déférent, il faut donc faire un examen abdominal en complément de l'examen par voie endorectale. Il peut aussi être utile de compléter l'échographie par une IRM pour obtenir une cartographie précise des lésions urinaires associées.

▲ *Mise en garde*

L'absence uni- ou bilatérale des canaux déférents doit conduire à rechercher une anomalie rénale associée.



Figure 31. Lésions infectieuses de la vésicule séminale droite. Voie endorectale, coupe transversale passant au-dessus de la base prostatique : présence de calcifications arciformes au sein des parois vacuolaires de la vésicule séminale droite (têtes de flèches).

Infections de l'appareil génital

Les infections de l'appareil génital masculin ont souvent une infection prostatique comme point de départ. Elles sont souvent asymptomatiques dans le cadre de l'hypofertilité masculine. L'extension aux voies séminales provoque des lésions épithéliales irréversibles au sein des lumières de structures canalaires telles que les épididymes, les canaux déférents, les vésicules séminales et les canaux éjaculateurs.

Le bilan spermiologique est évocateur d'une infection génitale lorsqu'il existe en plus d'une azoospermie ou d'une OAT, une nécrozoospermie, une hyperspermie et une leucospermie. Le diagnostic de certitude est rarement apporté par la mise en évidence d'un germe pathogène à la spermoculture.

Des anomalies échographiques sont à rechercher pour étayer l'hypothèse infectieuse [2, 9, 10, 32, 33] :

- au niveau des épididymes, il s'agit de zones hyperéchogènes ou calcifiées plus ou moins étendues, associées à une augmentation globale du calibre de l'épididyme (pachyépididyme) (Fig. 26, 27). La présence d'une distension ou d'une dilatation du tube épididymaire oriente vers l'hypothèse d'un obstacle (Fig. 26) ;
- aux niveaux des canaux déférents, des vésicules séminales et des canaux éjaculateurs, il s'agit aussi de zones hyperéchogènes ou calcifiées de localisation volontiers intraluminale (Fig. 28 à 31).

L'association de ces lésions à des anomalies de l'échostructure prostatique, comme des foyers hyper- ou hypoéchogènes et des calcifications, est fréquente.

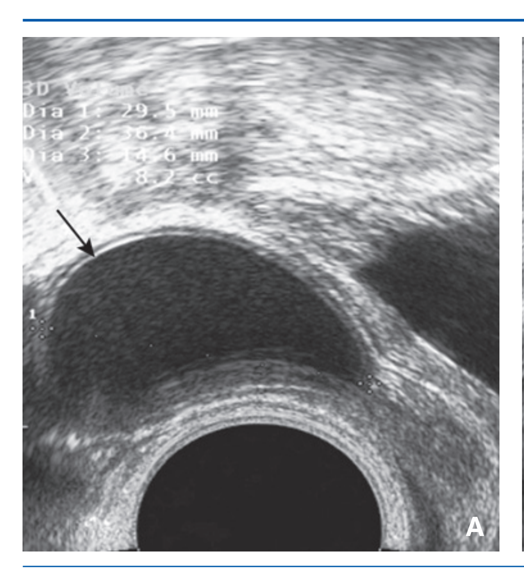
Kystes du carrefour urogénital

Ces kystes se situent dans la région du carrefour urogénital et sont au contact des canaux éjaculateurs. Leur volume provoque une compression canalaire et empêche l'évacuation du liquide séminal dans l'urètre prostatique. Le bilan spermiologique montre une azoospermie, une hypospermie et un pH acide.

Ces kystes sont de localisation sagittale médiane ou parasagittale.

Les kystes médians sont des reliquats des canaux de Müller. Il s'agit de kystes müllériens ou de kystes utriculaires [36–38]. Les kystes müllériens (Fig. 32) sont plus volumineux que les kystes utriculaires (Fig. 33, 34). Ils mesurent volontiers plus de 15 mm. Ils sont plus haut situés et dépassent les limites de la base prostatique [2, 9, 10, 32, 33]. Cette différenciation n'a pas vraiment d'importance.

Les kystes parasagittaux sont plus rares et d'origine wolffienne [32, 33]. Ils concernent les canaux éjaculateurs (Fig. 35, 36).



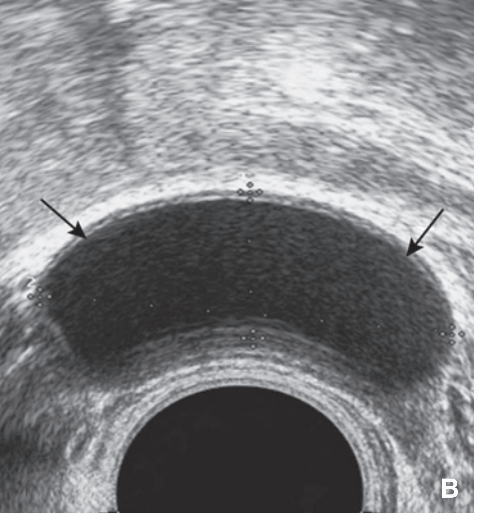
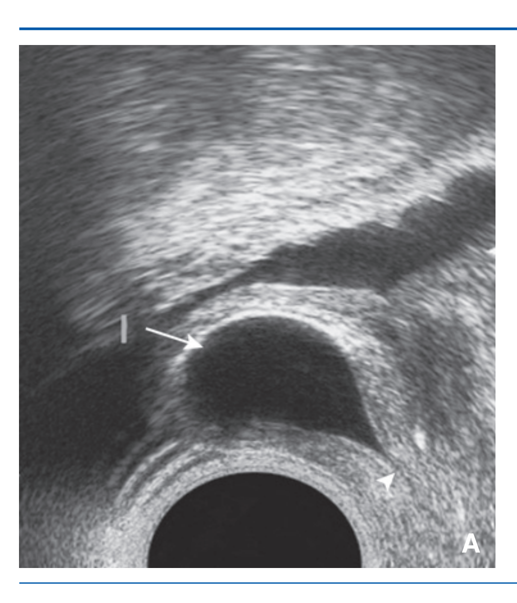


Figure 32. Kyste müllérien. Voie endorectale, coupes prostatiques longitudinale (A) et transversale (B) : formation kystique intraprostatique de situation médiane, dépassant le plan de la base prostatique (flèches).



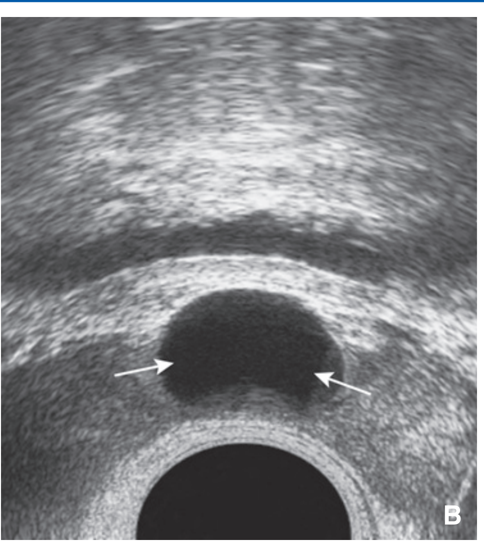


Figure 33. Kyste utriculaire. Voie endorectale, coupes prostatiques longitudinale (A) et transversale (B) : formation kystique intraprostatique, de situation médiane, ne dépassant pas le plan de la base prostatique (flèches) et jouxtant l'urètre prostatique (tête de flèche).



Figure 34. Kyste utriculaire. IRM, antenne TORSO, séquence pondérée T2 dans le plan sagittal : dilatation utriculaire d'aspect kystique (flèche). Noter les rapports avec l'urètre (tête de flèche).

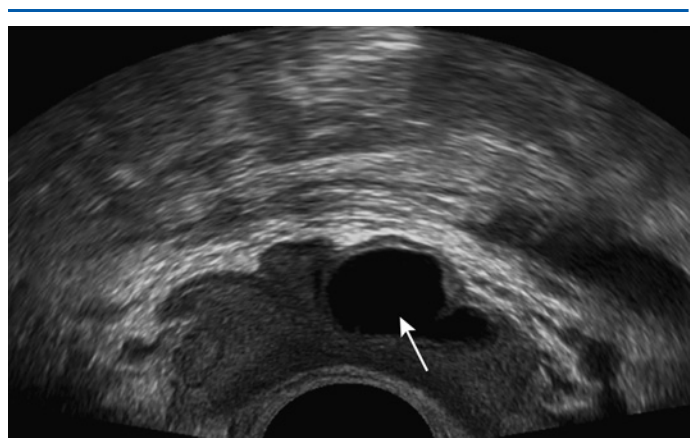


Figure 35. Kyste du canal éjaculateur gauche. Voie endorectale, coupe transversale passant par la base prostatique : formation kystique intraprostatique, en situation latérale gauche correspondant à un kyste du canal éjaculateur (flèche).

La découverte d'un kyste du carrefour urogénital peut conduire à proposer une ponction ou une résection endoscopique de la lésion. Cela permet d'obtenir une amélioration temporaire de la qualité du sperme et éventuellement une conception au sein du couple [38, 39]. Cependant, ce type de geste n'est pas dénué de risque

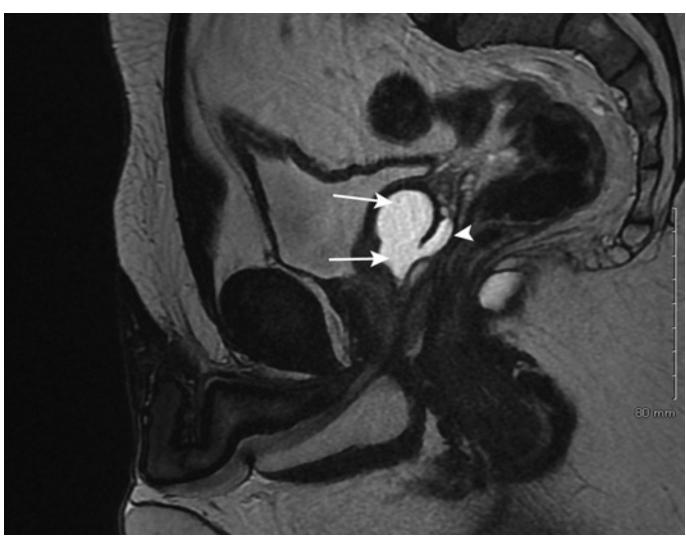


Figure 36. Kyste d'un canal éjaculateur. IRM, antenne TORSO, séquence pondérée T2 dans le plan sagittal : dilatation kystique du canal éjaculateur gauche (flèches) et du bec séminal en amont (tête de flèche).

pour le patient et, dans ce contexte, il est en priorité fait appel à des techniques de procréation médicalement assistée telles que l'ICSI.

■ Conclusion

La prise en charge de l'infertilité du couple nécessite une approche multidisciplinaire dans laquelle l'imagerie a toute sa place. L'exploration du partenaire masculin doit faire appel à une échographie qui fournit une analyse anatomique précise de l'appareil génital et qui, associée au bilan spermiologique et aux dosages hormonaux sanguins, oriente dans la majorité des cas vers une hypofertilité sécrétoire ou une hypofertilité excrétoire.

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Slama R, Hansen OK, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Giorgis Allemand L, et al. Estimation of the frequency of involontary infertility on a nation-wide basis. *Hum Reprod* 2012;**27**:1489–98.

[2] Eiss D, Cornud F, Thiuonn N, Wolf JP, Amar E, Ghoudani M, et al. Imaging of human male infertility: techniques and results. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;**40**:481–9.

[3] Ardaens Y, Cornud F. *Imagerie et infertilité du couple*. Paris: Masson; 1998.

[4] De Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997;**349**:787–90.

[5] Brugh VM, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am* 2004;**88**:367–85.

[6] Brugh VM, Matschke HM, Lipshultz LJ. Male factor infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;**32**:689–707.

[7] Engin G, Kadioglu R, Orhan I, Akdol S, Rozanes I. Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system. A comparative study. *Acta Radiol* 2000;**41**:288–95.

[8] Du J, Li FH, Guo YF, Yang LM, Zheng JF, Chen B, et al. Differential diagnosis of azoospermia and etiologic classification of obstructive azoospermia: role of scrotal and transrectal US. *Radiology* 2010;**256**:493–503.

[9] Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992;**185**: 353–60.

[10] Kuligowska E, Fenlon HM. Transrectal US in male infertility: spectrum of findings and role in patient care. *Radiology* 1998;**207**: 173–81.

[11] Parsons RB, Fisher AM, Bar-Chama N, Mitty HA. MR imaging in male infertility. *Radiographics* 1997;**17**:627–37.

[12] Honig SC. New diagnostic techniques in the evaluation of anatomic abnormalities of the infertile male. *Urol Clin North Am* 1994;**21**:417–32.

[13] Sakamato H, Saito K, Oohta M, Inoue K, Ogawa Y, Yoshida H. Testicular volume measurement: comparison of ultrasonography, orchidometry and water displacement. *Urology* 2007;**69**: 152–7.

[14] Ammar T, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. *Br J Radiol* 2012;**85**: 559–68.

[15] Donkol RH. Imaging of male-factor obstructive infertility. *World J Radiol* 2010;**28**:172–9.

[16] Puttemans T. Pathologie non tumorale des bourses. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic – Urologie-Gynécologie, 34-450-D-20, 2002 : 15 p.

[17] McEniff NJ, Katz JF, Sant GR, Long JP, Klauber GT, Doherty F. Testicular microlithiasis: benign condition with a malignant association (abstract). *Radiology* 1994;**193**(P):397.

[18] Von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl* 2001;**22**: 818–24.

[19] Frush DP, Kliewer MA, Madden JF. Testicular microlithiasis and subsequent development of metastatic germ cell tumor. *AJR Am J Roentgenol* 1996;**167**:889–90.

[20] De Castro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-year follow-up of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 2008;**179**:1420–3.

[21] Peterson AC, Bauman JM, Light DE, McMann LP, Costabile RA. The prevalence of microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years. *J Urol* 2001;**166**:2061–4.

[22] Behre HM, Kliesch S, Schadel F, Nieschlag E. Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients. *Int J Androl* 1995;**18**:27–31.

[23] Goullet E, Rigot JM, Blois N, Lemaitre L, Mazeman E. Role of systematic scrotal ultrasonography in the management of male infertility: prospective study of 609 cases. *Prog Urol* 2000;**10**: 78–82.

[24] Carmignani L, Gadda F, Mancini M. Detection of testicular ultrasonographic lesions in severe male infertility. *J Urol* 2004;**172**: 1045–7.

[25] Eifler JB, King P, Schlegel PN. Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be conservatively. *J Urol* 2008;**180**:261–4.

[26] Carmignani L, Gadda F, Mancini M, Gazzano G, Nerva F, Rocco F, et al. Detection of testicular ultrasonographic lesions in severe male infertility. *J Urol* 2004;**172**:1045–7.

[27] Eskew A, Watson N, Wolfman N, Bechtold R, Scharling E, Jarow J. Ultrasonographic diagnosis of varicocele. *Fertil Steril* 1993;**60**:693–7.

[28] Cornud F, Belin X, Amar E, Delafontaine D, Hélénon O, Moreau JF. Varicocele: strategies in diagnosis and treatment. *Eur radiol* 1999;**9**:536–45.

[29] Cornud F, Delafontaine D, Bonnel D. Traitement non chirurgical des varicocèles par embolisation des veines spermatiques et intérêt du Doppler couleur dans le bilan pré et post embolisation. *Contracept Fertil Sex* 1992;**20**:1048–53.

[30] Bigot JM, Tassart M, Le Blanche A, Kirsch Noir F. Traitement endovasculaire des varicocèles. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic – Urologie-Gynécologie, 34-450-D-10, 2003 : 25 p.

[31] Abbitt PL, Watson L, Howards S. Abnormalities of the seminal tract causing infertility: diagnosis with endorectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1991;**157**:337–9.

[32] Cornud F, Belin X, Delafontaine D, Amar T, Helenon O, Moreau JF. Imaging of obstructive azoospermia. *Eur Radiol* 1997;**7**:1079–85.

[33] Cornud F, Belin X, Delafontaine D, Amar T, Helenon O, Moreau JF. Imagerie des azoospermies d'origine excrétoire. *Feuillets Radiol* 1996;**36**:374–86.

[34] Dumur V, Gervais R, Rigot J. Abnormal distribution of DF 508 allele in azoospermic patients with congenital aplasia of the epididymis and vas deferens. *Lancet* 1990;**336**:512.

[35] de Meeus A, Guittard C, Desgeorges M, Carles S, Demaille J, Claustres M. Genetic findings in congenital bilateral aplasia of vas deferens patients and identification of six novel mutations. Mutations in brief no. 138. *Hum Mutat* 1998;**11**:480.

[36] Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). *J Urol* 1978;**119**:765–7.
[37] Ritchey ML, Benson Jr RC, Kramer SA, Kelalis PP. Management of mullerian duct remnants in the male patient. *J Urol* 1988;**140**:795–9.
[38] Hendry W, Pryor J. Mullerian duct (prostatic uticle) cyst: diagnosis and treatment in subfertile males. *Br J Urol* 1992;**69**:79–82.
[39] Migliari R, Scarpa RM, Campus G. Percutaneous drainage of utricular cyst under ultrasound guidance. *Br J Urol* 1988;**62**:385–6.

L. Brunereau (l.brunereau@chu-tours.fr).
Service de radiologie adultes, Hôpital Trousseau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Brunereau L. Imagerie de l'hypofertilité masculine. EMC - Urologie 2015;8(4):1-15 [Article 18-650-A-27].



■ 18-650-A-30

Séminome testiculaire

A. Houlgatte, C. Chargari, X. Durand

Longtemps considéré comme exclusivement radiosensible, le séminome se caractérise actuellement, grâce aux évolutions thérapeutiques et à une meilleure connaissance des facteurs pronostiques, par sa survie spécifique particulièrement favorable à long terme. Il est actuellement possible de proposer, aux différents stades évolutifs de la maladie, un traitement adapté assurant une moindre toxicité à court terme mais également à long terme, pour une efficacité thérapeutique comparable.

Mots-clés : Séminome ; Radiothérapie du séminome ; Chimiothérapie du séminome ; surveillance du séminome ; Chirurgie masses résiduelles

Plan

■ Introduction

Comme l'ensemble des tumeurs germinales du testicule, le séminome a vu son incidence augmenter sur ces vingt dernières années. Tumeur de l'adulte jeune survenant en général à un âge plus avancé que les tumeurs germinales non séminomateuses, il se caractérise par son évolution plus lente. Représentant plus de la moitié des tumeurs germinales du testicule, son diagnostic est réalisé dans 75 % des cas au stade initial. L'excellent pronostic de cette tumeur germinale au stade précoce conduit à adapter l'attitude thérapeutique chez ces patients afin d'en abaisser la toxicité à court terme et les effets secondaires à long terme. S'il n'existe pas réellement de consensus, la prise en charge des séminomes de stade I prend actuellement en compte certains facteurs pronostiques ayant fait l'objet d'études prospectives randomisées. La surveillance active, envisageable chez les patients à faible risque de rechute, permet pour la majorité d'entre eux d'éviter les surtraitements que constitueraient la radiothérapie ou la chimiothérapie.

Les stades métastatiques ont également bénéficié d'une évolution de leur prise en charge permettant de réduire les champs d'irradiation et de proposer pour certains une chimiothérapie. Les indications d'exérèse des masses résiduelles, reposant actuellement sur les données de l'imagerie, sont plus limitées, diminuant ainsi les complications directement liées à cette chirurgie.

■ Épidémiologie

Le cancer du testicule représente 1 à 2 % de l'ensemble des tumeurs malignes de l'homme, la plus fréquente des tumeurs entre 15 et 34 ans. Il s'agit de la tumeur solide ayant le meilleur taux de survie à dix ans, estimé à plus de 95 % tous stades confondus. Le séminome représente environ 45 % de l'ensemble des tumeurs germinales et survient en général plus tardivement, classiquement entre 30 et 35 ans. Les séminomes de stade 1 sont pour leur part potentiellement curables dans tous les cas, quelle que soit l'option thérapeutique adoptée, et représentent 75 % de l'ensemble des stades évolutifs.

■ Diagnostic

Le séminome, tumeur maligne de l'épithélium des tubes séminifères, peut être considéré comme le précurseur des tumeurs germinales du testicule. Il représente un continuum évolutif à partir de la néoplasie germinale intratubulaire en passant par le séminome in situ. Il se caractérise par une évolution plus lente, expliquant la plus grande fréquence des diagnostics au stade initial de la maladie.

Marqueurs tumoraux

La présence de cellules syncytiotrophoblastiques géantes peut expliquer l'élévation de l'human chorionic gonadotrophin (hCG) que l'on retrouve dans environ 30 % des séminomes à un taux faible, inférieur à 100 UI/l. L'élévation de ce marqueur n'a pas la valeur pronostique que l'on peut lui attribuer dans les tumeurs germinales non séminomateuses.

Volume 6 > n°2 > avril 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)60359-3

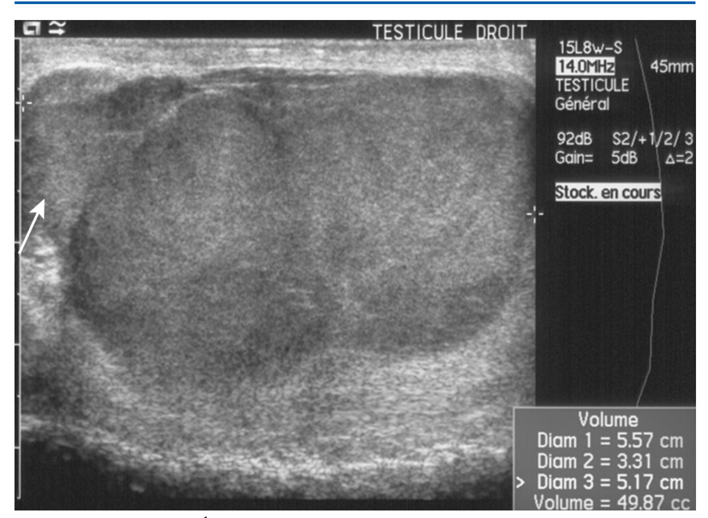


Figure 1. Échographie d'un séminome de plus de 4 cm.

Peu utilisée, la phosphatase alcaline placentaire (PLAP) s'élève également dans les séminomes purs. Quant à l'élévation de la lacticodéshydrogénase (LDH), elle apparaît plus comme le reflet du volume tumoral et du degré de nécrose tumorale, constituant néanmoins un facteur pronostique en fonction de son taux dans les formes métastatiques.

Place de l'imagerie

Échographie scrotale

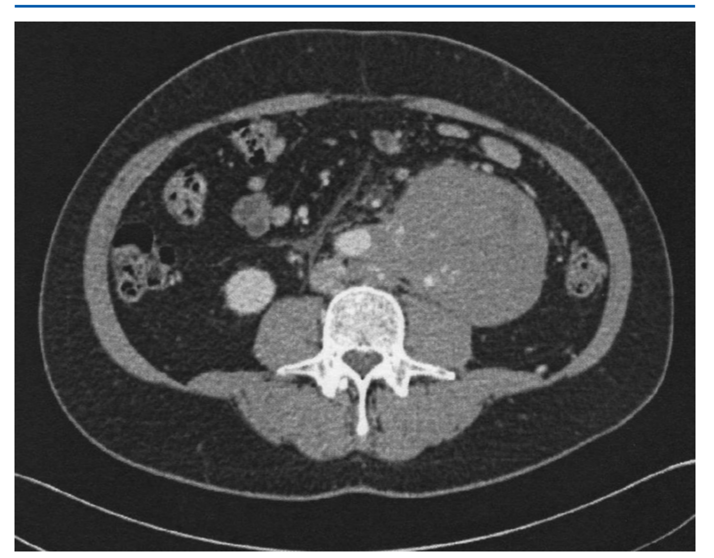
Bien que n'ayant aucune valeur d'orientation vers un type tumoral particulier, elle peut s'avérer utile pour les petites tumeurs ou pour celles situées à proximité de l'épididyme, afin de confirmer le siège intraparenchymateux du nodule en cas de doute à l'examen clinique ; l'aspect le plus caractéristique étant celui d'un nodule hypoéchogène, homogène, vascularisé en échographie Doppler, dont on précise le plus grand diamètre (Fig. 1). L'interprétation s'avère difficile pour les nodules de petite taille infracentimétrique de découverte fortuite lors de bilans d'infertilité, pouvant aussi correspondre à des tumeurs à cellules de Leydig. L'examen du testicule controlatéral s'avère également nécessaire afin d'éliminer une tumeur bilatérale synchrone non palpable, éventualité rare mais considérée comme plus fréquente en présence d'un séminome. Cette échographie peut également mettre en évidence des microlithiases dont certaines peuvent justifier d'une surveillance spécifique.

Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Il s'agit, comme pour toute tumeur germinale, de l'examen de référence du bilan d'extension. Il permet d'évaluer les métastases ganglionnaires et viscérales de ce cancer en précisant leur siège et leur taille. Les adénopathies rétropéritonéales sont définies selon leur plus grand diamètre transversal (Fig. 2). En présence de métastases viscérales ou d'une symptomatologie d'appel, un scanner cérébral est également réalisé. La sensibilité et la valeur prédictive négative de cette imagerie sont directement liées à la définition d'une adénopathie considérée comme la présence d'un ganglion supérieur à 3 mm de diamètre, voire pour certains supracentimétriques. Ceci explique les limites de ce bilan d'extension et le taux de rechutes en cas de surveillance d'un séminome de stade I, correspondant classiquement aux faux négatifs de cette imagerie.

Tomographie par émission de positons-tomodensitométrie au 18-fluorodésoxyglucose (TEP-TDM au 18-FDG)

Les données de la TEP-TDM au 18-FDG des séminomes métastatiques sont actuellement prises en compte pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie en raison de la fixation intense initiale systématique (Fig. 3). L'évolution de cette fixation au niveau des sites métastatiques constitue actuellement le critère de référence pour orienter la prise en charge de ces patients après chimiothérapie.


Figure 2. Adénopathie latéroaortique : séminome de stade N3.

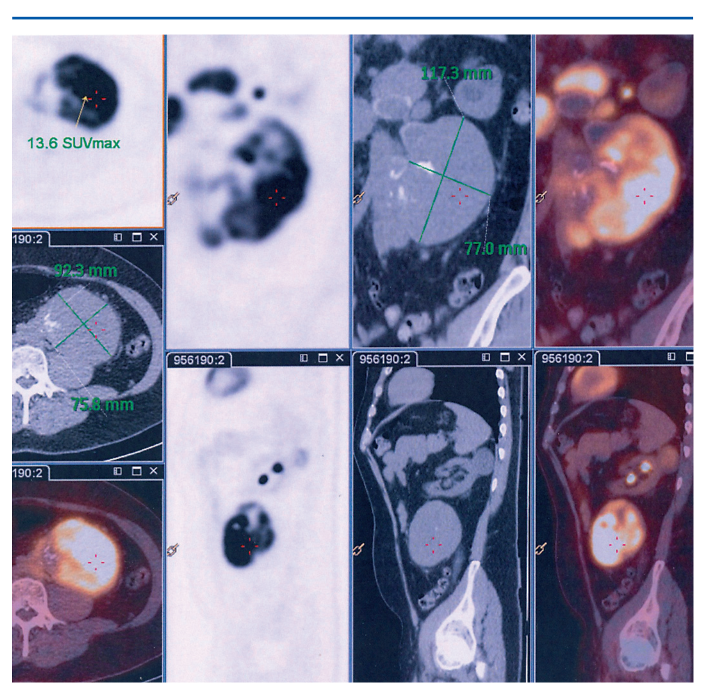


Figure 3. Tomographie par émission de positons-tomodensitométrie au 18-fluorodésoxyglucose d'un séminome de stade N3.

Analyse anatomopathologique

Il s'agit macroscopiquement d'une tumeur lobulée, classiquement bien circonscrite, apparaissant uniforme à la coupe, de couleur beige. Elle peut avoir un aspect multinodulaire et présenter des remaniements hémorragiques (Fig. 4).

Histologiquement, il s'agit de cellules arrondies de grande taille, au cytoplasme clair avec un noyau volumineux, irrégulier, à chromatine clarifiée contenant un nucléole prédominant. Le stroma contient fréquemment des éléments inflammatoires essentiellement lymphocytaires ; une réaction granulomateuse y est fréquemment associée. On note la présence d'éléments syncytiotrophoblastiques dans 20 à 30 % des cas.

Cette analyse permet également de confirmer la taille de la tumeur estimée sur les données de l'échographie ; elle est mesurée selon son plus grand axe. La présence d'une tumeur d'un diamètre supérieur à 4 cm correspond, selon Warde, à un facteur pronostique défavorable. Elle précise également l'existence

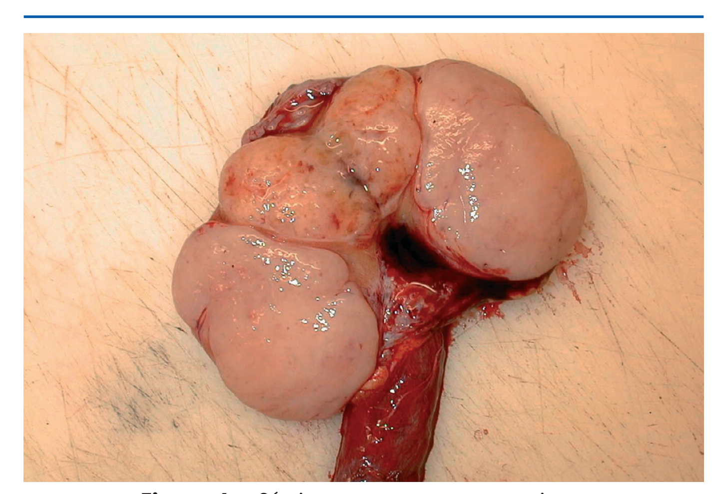


Figure 4. Séminome : aspect macroscopique.

d'un envahissement tumoral au sein du rete testis, celui-ci se définissant comme le réseau de tubes séminifères faisant suite aux tubules séminifères. Il se situe dans l'épaisseur de l'albuginée. Il constitue un facteur histopronostique actuellement validé dans la prise en charge thérapeutique des séminomes de stade I. Les immunomarquages peuvent s'avérer utiles en cas de difficultés diagnostiques. Ces cellules expriment en général la PLAP, le cKit, certaines cytokératines ainsi que l'OCT 3/4.

On retrouve classiquement, dans le parenchyme péritumoral, de la néoplasie germinale intratubulaire. Sa présence justifiant d'une prise en charge spécifique en cas d'orchidectomie partielle, sa recherche est systématique.

Le séminome spermatocytaire se différencie par son architecture pseudoglandulaire. Il est formé de trois types de cellules disposées en nid ou en grappes denses. Le marquage à la PLAP est négatif, parfois légèrement positif.

Le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs testiculaires est facilité actuellement par les immunomarquages. À noter, en présence d'un infiltrat inflammatoire important, la confusion possible avec un lymphome ainsi que les similitudes avec certaines formes de tumeurs à cellules de Leydig.

Classification « tumor nodes-metastasis » (TNM)

Elle est présentée, avec les marqueurs, sur le Tableau 1.

■ Traitement

Orchidectomie

Elle constitue la première étape indispensable de prise en charge de ces patients. Elle est réalisée par voie inguinale avec ligature première du cordon ; une prothèse testiculaire est en général mise en place dans le même temps opératoire. Elle peut avoir une valeur thérapeutique chez certains patients porteurs d'un séminome de stade I à faible risque de rechute. Une chirurgie partielle peut s'envisager chez les patients monorchides ayant une tumeur de taille inférieure à 20 mm avec une testostéronémie normale. Une biopsie du parenchyme restant est réalisée dans ce cas à la recherche d'une néoplasie germinale intratubulaire justifiant d'une prise en charge spécifique.

Traitement des séminomes de stade 1

Il a longtemps reposé sur la radiothérapie prophylactique lomboaortique, traitement de référence de ces tumeurs radiosensibles. Si celle-ci reste encore la règle pour certaines équipes avec une réduction de dose mais également du champ d'irradiation, elle laisse actuellement la place aux deux autres options que constituent la surveillance et la chimiothérapie. Ces options thérapeutiques sont proposées en tenant compte de la présence ou pas de facteurs de risque de reprise évolutive, déterminés à partir de l'analyse de la pièce d'orchidectomie. Contrairement à la prise en charge des tumeurs germinales non séminomateuses de stade I, il n'y a pas d'attitude réellement consensuelle, ces facteurs de risque étant contestés par certains. Le traitement par carboplatine adjuvant, la radiothérapie para-aortique ou la surveillance apparaissent, pour les recommandations de différentes sociétés savantes, comme trois options acceptables. Comme le montre l'étude menée au Royaume-Uni en 2009 par Cafferty, on assiste actuellement à une nette régression des indications de la radiothérapie réalisée pendant longtemps de façon systématique chez tous les patients porteurs d'un séminome de stade I [1]. L'enquête comparant les pratiques de 54 centres en 2005 puis en 2009 montre, pour les 33 ayant répondu, une nette régression de la pratique de la radiothérapie, celle-ci étant préconisée par 31 % des centres en 2005, pour 9 % en 2009 ; 25 centres (76 %) proposaient, en 2009, le carboplatine à tous les patients, le reste offrant un traitement adapté pour les patients à haut risque de rechute.

Radiothérapie

Les études prospectives randomisées ont montré qu'il était possible de réduire le champ d'irradiation à la région para-aortique et la dose à 20 Gy. L'étude TE 18 menée par l'European Organisation

Tableau 1.
Classification *tumor-nodes-metastasis* (TNM) et marqueurs.

Stade local (stade T)	pTis : néoplasie germinale intratubulaire pT1 : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme sans envahissement vasculaire ou lymphatique (peut envahir l'albuginée mais pas la vaginale) pT2 : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec envahissement vasculaire ou lymphatique ou envahissant l'albuginée et la vaginale pT3 : tumeur envahissant le cordon spermatique avec ou sans envahissement vasculaire ou lymphatique pT4 : tumeur envahissant le scrotum avec ou sans envahissement vasculaire ou lymphatique		
Métastases ganglionnaires régionales (stade N)	N0 : absence de métastase ganglionnaire N 1 : métastase ganglionnaire inférieure ou égale à 2 cm dans le plus grand diamètre transversal N 2 : métastase ganglionnaire entre 2 et 5 cm dans le plus grand diamètre transversal N 3 : métastase ganglionnaire supérieure à 5 cm dans le plus grand diamètre transversal		
Métastases à distance (stade M)	M0 : absence de métastase M1a : métastases ganglionnaires non régionales ou pulmonaires M1b : autres sites métastatiques à distance		
	Marqueurs		
	LDH (U/l)	hCG (U/l)	AFP (ng/ml)
S1	< 1,5 fois la normale	et < 5000	et < 1000
S2	1,5 à 10 fois la normale	ou 5000–50 000	ou 1000–10 000
S3	> 10 fois la normale	ou > 50 000	ou > 10 000

LDH : lacticodéshydrogénase ; hCG : *human chorionic gonadotrophin* ; AFP : alpha-fœto-protéine.

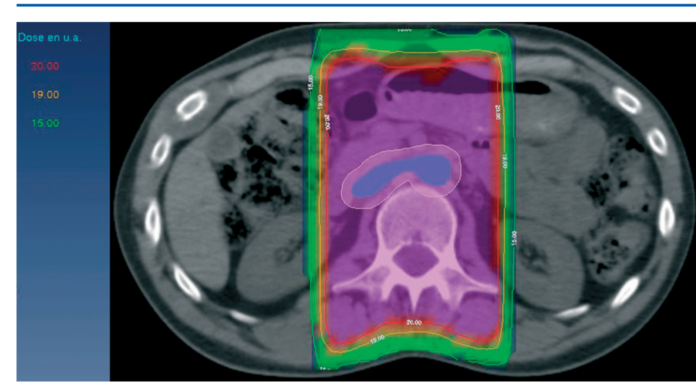


Figure 5. Scanner de dosimétrie (coupe transversale) pour une irradiation lomboaortique prophylactique conformationnelle délivrant 20 Gy en dix fractions dans le cadre du traitement d'un séminome de stade I.

for Research and Treatment of Cancer (EORTC) de 1995 à 1998 avait pour but de comparer la dose de 30 Gy en 15 fractions à celle de 20 Gy en dix fractions ; 1094 patients ont été évalués avec un suivi médian de sept ans dans les deux bras. Le taux sans rechute à cinq ans était de 95,1 % dans le groupe 30 Gy versus 96,8 % dans le groupe 20 Gy [2], confirmant la non-infériorité d'une irradiation à 20 Gy, conduisant à adopter cette dose sur la base d'un champ lomboaortique seul comme le suggérait l'étude préalable TE 10 comparant le « dog leg » au champ limité lomboaortique [3]. Ce champ lomboaortique s'étend de l'espace intervertébral T10/T11 à l'espace L5/S1 (Fig. 5).

Le risque de rechute pelvienne est suffisamment bas, évalué à 2 %, pour limiter le champ d'irradiation à la région lomboaortique. Le risque de second cancer de même que le risque cardiovasculaire sont actuellement mieux connus sur les références respectives des études multicentriques de Travis et d'Huddart, expliquant le choix de moins en moins fréquent de cette option thérapeutique [4, 5]. Elle est réservée pour certains aux rechutes sous surveillance active.

Surveillance

Elle est envisageable chez les patients ayant un faible risque de rechute. Si elle paraît adaptée à ceux n'ayant aucun facteur de risque de rechute, la valeur respective des facteurs, actuellement les plus étudiés, que constituent la taille de la tumeur et l'envahissement du rete testis, fait encore l'objet d'études prospectives randomisées. La plus récente, menée par le Groupe espagnol d'étude des tumeurs germinales, évalue, chez 227 patients pris en charge entre 2004 et 2008, la place respective de la surveillance active et de la chimiothérapie [6] ; le carboplatine étant réservé, dans cette troisième étude menée par ce groupe, aux patients ayant deux facteurs de risque de rechute ; 15 rechutes sont rapportées chez les patients sous surveillance, toutes diagnostiquées précocement sur les données du scanner de surveillance ou sur une élévation de l'hCG. Le taux est particulièrement faible, de 4,8 % sur les 84 patients n'ayant aucun facteur de risque de rechute, 13,6 % pour ceux ayant une tumeur de plus de 4 cm et 20 % pour ceux avec une atteinte du rete testis. D'autres facteurs évalués dans les études précédentes, tels que l'âge au moment du diagnostic supérieur ou inférieur à 30 ans et la présence d'emboles vasculaires, n'ont pas été retenus. L'ensemble de ces rechutes sont potentiellement curables par radiothérapie ou chimiothérapie, option la plus fréquemment utilisée, reposant dans ce cas sur l'association étoposide et cisplatine.

L'étude de Cummins analyse les données de 164 patients exclusivement placés en surveillance [7]. Dans cette expérience monocentrique, 22 rechutes sont constatées (13 %), limitées dans 18 cas aux ganglions para-aortiques. Ces rechutes s'avèrent parfois tardives, jusqu'à 55 mois pour une moyenne de 15,5 mois ; deux patients décèdent d'une évolution de leur séminome, soit une mortalité spécifique de 1,3 %. Cette attitude permet de détecter suffisamment précocement les rechutes lors des contrôles successifs, assurant ainsi une morbidité plus limitée du traitement de ces rechutes. Les différentes séries rétrospectives de la littérature correspondant à cette attitude de surveillance rapportent un taux de rechute moyen de 15 %. La plupart d'entre elles bénéficient d'une radiothérapie lomboaortique.

Les facteurs de risque et tout particulièrement l'envahissement du rete testis sont actuellement remis en cause par certains sur des études prospectives. Chung reprend, sur une série prospective multicentrique de 687 patients placés en surveillance, l'analyse des différents facteurs de risque [8]. Malgré les limites de cette étude liées au manque de référence pour certains de ces centres, il apparaît que ceux classiquement retenus ne peuvent, selon l'auteur, être validés.

Chimiothérapie

Dans l'étude récente du groupe espagnol, Aparicio ne rapporte qu'une seule rechute sur 74 patients traités par deux cures de carboplatine [6].

La toxicité à long terme est rapportée par Powles à partir de l'expérience du St Bartholomew's hospital portant sur 199 patients traités par carboplatine entre 1986 et 2007, ayant reçu pour les plus anciens deux cures et pour les 171 plus récents une seule cure [9]. Le suivi médian était pour cette cohorte de neuf ans. Il n'a pas été constaté d'excès de décès de maladie cardiovasculaire ou de second cancer non testiculaire. Il existe en revanche un excès de tumeur testiculaire controlatérale par rapport à la population générale, au nombre de cinq dans cette série.

Mead effectue en 2011 la synthèse des trois études successives menées par l'EORTC (TE10, TE18, TE19) concernant 2466 patients [10]. Ces études prospectives comparent pour la première le dog leg et le champ para-aortique, la deuxième les doses de 30 Gy et de 20 Gy, la troisième la radiothérapie au carboplatine [11]. Dans la dernière étude EORTC, TE19, portant sur 1447 patients inclus, Oliver rapporte un avantage indirect du carboplatine avec un taux plus faible de second cancer testiculaire (deux versus 15), tout en gardant une certaine prudence, ces tumeurs controlatérales pouvant survenir très tardivement. Avec un recul suffisant, il est actuellement possible d'admette une non-infériorité du carboplatine sur la radiothérapie prophylactique.

Traitement des séminomes métastatiques

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des séminomes métastatiques a également évolué en raison d'une part de sa toxicité liée à la dose nécessaire, d'autre part de la place croissante de la chimiothérapie. Si la diminution des champs d'irradiation est devenue la règle pour les séminomes de stade I, l'irradiation en dog leg reste recommandée pour les stades N1 et N2 en l'absence de contre-indication, avec un *boost* supplémentaire sur la zone tumorale. La taille de l'adénopathie conditionne cette dose supplémentaire et constitue un facteur déterminant pour l'évolution de ces tumeurs métastatiques. Le champ d'irradiation s'étend de T9-T11 au trou obturateur, réalisant le classique champ en Y inversé ou dog leg, avec un surdosage sur la zone où sont identifiées les adénopathies sur les données de la TDM. La dose totale est de 30 Gy dans les stades N1 et de 36 Gy dans les stades N2. Cette dose d'irradiation permet un taux de survie sans récidive évalué à 90 % pour les stades N1 et à 92 % pour les stades N2 dans l'expérience du Princess Margaret, portant sur 95 patients, rapportée par Chung [8].

Certains centres experts proposent de diminuer la dose délivrée à la région hilaire rénale en utilisant des champs antéropostérieur et postéroantérieur basés sur une radiothérapie conformationnelle trois dimensions.

Si la chimiothérapie a actuellement fait la preuve de son efficacité dans les stades métastatiques avancés N3, son utilisation pour les stades N1 et N2 n'est pas encore une référence mais elle peut constituer une alternative à la radiothérapie comme le proposent certaines équipes. Elle peut s'avérer en particulier utile chez certains patients, notamment ceux aux antécédents de radiothérapie, présentant un rein en « fer à cheval » ou une pathologie inflammatoire digestive.

Si les premières expériences font référence à l'utilisation du carboplatine, l'analyse de deux études randomisées portant sur 361 patients rapportée par Bokemeyer montre un taux de survie

inférieur avec le carboplatine seul comparativement aux traitements combinés à base de cisplatine [12]. Ceci a conduit à abandonner son utilisation pour les séminomes métastatiques.

Kollmansberger et al. analysent leur expérience sur une période de dix ans concernant 104 séminomes métastatiques avec un recours à la chimiothérapie dans 75 % des 87 stades II, son usage s'accentuant très largement avec le temps [13]. Le taux de survie sans récidive à cinq ans est de 95,5 % pour les patients traités par chimiothérapie, 91,7 % pour ceux traités par radiothérapie.

Garcia-del-Muro confirme l'intérêt de cette alternative dans une étude multicentrique portant sur 72 patients [14]. La chimiothérapie proposée préférentiellement correspond à quatre cycles étoposide, cisplatine (EP) avec pour alternative trois cycles bléomycine, étoposide, cisplatine (BEP). Le taux de survie à cinq ans est estimé dans cette série à 100 % pour les stades N1 et 87 % pour les stades N2. Il faut néanmoins tenir compte de la toxicité aiguë hématologique qui s'est avérée sévère chez neuf de ces patients. Cette équipe ne note pas de toxicité à long terme avec un recul médian de six ans.

Les recommandations de certaines sociétés savantes comme l'European Society for Medical Oncology considèrent actuellement la chimiothérapie comme une option de prise en charge de séminomes de stade IIA et IIB [15]. Cette option a fait également l'objet d'un consensus en 2009 rapporté par Schmoll [16].

Chirurgie des masses résiduelles

Longtemps considérée à haut risque pour les séminomes métastatiques en raison des effets de la radiothérapie et plus récemment de la chimiothérapie sur le tissu tumoral, entraînant une réaction desmoplastique source de difficultés opératoires, elle est actuellement mieux codifiée. La réaction fibreuse extensive liée à ces traitements explique les difficultés de dissection, notamment au contact des gros vaisseaux, à l'origine d'un taux plus élevé de complications telles que les plaies vasculaires pouvant nécessiter des remplacements prothétiques, mais également d'un taux plus élevé de néphrectomies associées. Ces difficultés ont conduit certains auteurs à évaluer, à partir de leur expérience, la pertinence de cette chirurgie. Les difficultés de cette chirurgie conduisent fréquemment à ne réaliser qu'une chirurgie incomplète comme le rapporte l'expérience du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) où 41,8 % des 55 chirurgies des masses résiduelles se sont limitées à une biopsie [17].

L'analyse rétrospective par Flechon de 78 patients porteurs d'un séminome métastatique traités par différents protocoles de chimiothérapie permet de différencier deux groupes de patients en fonction de la taille de la masse résiduelle [18]. Les masses résiduelles de moins de 3 cm ayant fait l'objet d'une exérèse chirurgicale présentaient toutes de la nécrose ; en revanche, la persistance de séminome était retrouvée dans 13 % (2/15) des masses résiduelles de plus de 3 cm. Certains auteurs notent également une régression spontanée fréquente des masses résiduelles ayant fait l'objet d'une surveillance, survenant pour 50 % d'entre elles dans un délai moyen de 12 mois suivant la chimiothérapie. Si cette étude, en concordance avec d'autres séries de la littérature, encourage à limiter les indications de cette chirurgie, l'apport plus récent de l'imagerie fonctionnelle avec la TEP-TDM au 18-FDG confirme le bien-fondé d'une telle attitude. La première étude évoquant la valeur prédictive de la disparition de la fixation de ce traceur après chimiothérapie publiée par De Santis a fait l'objet d'une mise à jour portant sur 56 patients et confirmant les données initiales [19]. La corrélation entre les données de l'imagerie et l'évolution des masses résiduelles reposait sur l'analyse histologique chez 11 patients, sur le suivi évolutif dans les autres cas. La persistance de tissu actif était constatée dans trois cas sur sept pour les masses résiduelles de plus de 3 cm, correspondant à la persistance d'une fixation du FDG, contrairement aux masses résiduelles de moins de 3 cm ne présentant pas de tissu viable. Les huit patients ayant une fixation persistante du traceur après traitement présentaient du tissu viable confirmé sur les données du suivi dans cinq cas. La spécificité et la valeur prédictive positive de cette imagerie est évaluée à 100 % dans cette étude. À noter cependant que le suivi clinique et/ou radiologique était pris en compte pour le reste des patients comme définition d'une éventuelle progression. Au cours du suivi évolutif, on note une régression de la masse tumorale sur une moyenne de 18 mois, avec une disparition complète pour 26 patients, confirmant ainsi cette évolution naturelle évoquée dans les études antérieures, justifiant de limiter les indications de cette chirurgie.

Hinz, dans une étude plus récente portant sur 20 patients ayant fait l'objet d'un curage après chimiothérapie, rapporte un taux non négligeable de faux positifs obligeant à une certaine prudence dans l'interprétation de cette imagerie [20]. Six patients sur les 12 avec une masse résiduelle de plus de 3 cm fixant le FDG avaient en fait des faux positifs correspondant à la présence de tissu inflammatoire, de sarcoïdose ou d'un carcinome indifférencié. Ceci peut conduire à laisser un recul plus important entre la fin de la chimiothérapie et sa réalisation, temps nécessaire à la diminution de la réaction desmoplastique, ou à le renouveler avec un délai de trois mois permettant ainsi d'éliminer certains faux positifs.

Récidives tardives

Il existe peu de références sur leur prise en charge en raison de leur rareté. Elles se définissent comme une rechute survenant au-delà de deux ans suivant le traitement initial. Les 122 rechutes tardives rapportées par Dieckmann concernent un séminome pour 50 d'entre elles [21]. Elles concernent les stades I dans 80 % des cas (40/50) et peuvent survenir jusqu'à dix ans après le traitement initial. Le pronostic de ces rechutes est plus favorable que pour les tumeurs germinales non séminomateuses, avec un taux de survie de 88 % tous stades confondus dans cette série. Ceci est certainement lié au fait que la plupart de ces patients n'ont pas reçu de chimiothérapie de première ligne. Sur ces 40 rechutes, 12 patients étaient en surveillance, le reste avait fait l'objet d'une radiothérapie lomboaortique.

Sur une méta-analyse de 6000 tumeurs germinales, Oldenburg rapporte 150 rechutes tardives dont 20,6 % (31/150) concernent des séminomes [22]. La localisation de ces rechutes se situe préférentiellement dans le rétropéritoine. Dans l'expérience du Princess Margaret portant sur les séminomes de stade N1 et N2, Chung ne rapporte pas de rechutes au-delà de 3 ans avec un suivi médian de 8,5 ans [8].

■ Séquelles des traitements

La place prépondérante occupée pendant longtemps par la radiothérapie, l'étendue des champs et l'intensité des doses d'irradiation expliquent l'importance des travaux réalisés sur les séquelles de la radiothérapie. Le recours plus fréquent à la chimiothérapie, que ce soit dans les stades métastatiques ou les stades initiaux, amène également à prendre en compte les séquelles liées à ce type de traitement.

L'irradiation médiastinale et/ou sus-claviculaire utilisée jusqu'au début des années 1980 explique une grande partie des séquelles rapportées dans la littérature, que celles-ci concernent directement non seulement les organes irradiés, mais également, dans certains cas, ceux situés à distance. L'optimisation de ces traitements avec d'une part une réduction du champ à la région lomboaortique, d'autre part une réduction des doses délivrées a contribué à limiter leurs effets tardifs. Parallèlement, l'optimisation des volumes cibles par les données de l'imagerie permet un meilleur respect des organes sains de voisinage. Néanmoins, la rémission fréquente des séminomes testiculaires amène actuellement à prendre en charge les séquelles à long terme, justifiant une surveillance prolongée de ces patients. L'analyse multicentrique effectuée par Fossa sur 38 907 patients traités entre 1943 et 2004 est certainement le meilleur reflet de l'évolution dans le temps de ces séquelles en fonction des évolutions de la radiothérapie [23]. Le risque concernant la survenue de pathologies digestives, infectieuses et cardiovasculaires apparaît plus élevé que dans la population générale. La mortalité liée aux affections cardiovasculaires apparaît significativement plus élevée chez les hommes traités avant l'âge de 35 ans. L'irradiation médiastinale

maintenue jusqu'aux années 1990 pour les stades N1 et N2 est certainement à l'origine de la majorité de ces conséquences cardiovasculaires, même si une irradiation lomboaortique seule ne permet pas de les éliminer totalement, comme le montre l'étude d'Huddart [5]. L'étude de Zagars menée à partir de l'expérience du MD Anderson confirme cette notion avec un recul supérieur à 15 ans, en montrant également un excès de décès cardiaques avec un champ lomboaortique [24]. La présence d'un petit volume cardiaque au sein de ce champ est probablement à l'origine de cette toxicité amenant certains auteurs à proposer d'en réduire si possible la limite supérieure. Dans les expériences plus récentes avec irradiation conformationnelle, la dose moyenne délivrée sur l'aire cardiaque serait estimée à 0,7 Gy [5].

L'augmentation de l'incidence des ulcères gastriques et duodénaux est également constatée dans l'étude de Fossa, en lien vraisemblable avec l'atrophie chronique de la muqueuse gastrique induite par l'irradiation [23]. De même, les conséquences sur la microvascularisation du grêle et du côlon peuvent également expliquer certaines perforations digestives.

Le risque de second cancer est, quant à lui, directement lié à la dose délivrée comme le montre l'étude de Zwahlen rapportant une baisse de 45 % de ce risque lorsque la dose est limitée à 20 Gy par rapport à des doses supérieures [25]. L'analyse effectuée par Travis à partir de données multicentriques portant sur une cohorte de 40 756 patients souligne le risque plus élevé de second cancer pour les patients traités après 1975 et en particulier au niveau des organes situés au sein du champ d'irradiation, mais également plus à distance, au niveau du rectum par exemple [4]. Certaines tumeurs de la voie excrétrice, voire du rein ont pu être rapportées à proximité de la zone irradiée ; les doses délivrées au rein pouvant aller jusqu'à 10 Gy lors des irradiations lomboaortiques. Globalement, le risque cumulé de développer un second cancer dans les 40 ans suivant la prise en charge d'un séminome est de 36 % pour 23 % dans la population générale. Parmi les tumeurs situées en dehors du champ d'irradiation ont été rapportés des cancers du poumon, du rectum, de la vessie et des sarcomes du pelvis.

Surveillance après traitement

Elle est fonction du stade initial mais également de l'attitude thérapeutique adoptée. L'excellent pronostic de ces tumeurs, quel que soit le stade, conduit à proposer une simplification de ce suivi dans le domaine de l'imagerie. Dans le suivi des 2466 patients des études de l'EORTC, Mead rapporte un taux de rechute particulièrement faible au-delà de trois ans, n'intéressant que quatre patients (0,2 %) [10]. Il suggère de ne plus réaliser de scanner de contrôle au-delà de trois ans pour les patients ayant fait l'objet d'une radiothérapie prophylactique. En revanche, les contrôles doivent être maintenus de manière plus prolongée chez les patients ayant fait l'objet d'une surveillance, eu égard aux rechutes tardives survenant dans 6,6 % des cas au-delà de cinq ans.

Une étude prospective randomisée menée par le Medical Research Council Clinical Trials Unit visant à réduire le nombre de scanners compare l'utilisation de trois et de sept scanners au cours du suivi, parallèlement à l'étude menée par Rustin sur les contrôles des tumeurs germinales non séminomateuses de stade I en surveillance [26]. Celle-ci montre la non-infériorité de trois scanners réalisés à 6, 12 et 36 mois. Il faut effectivement prendre en compte la dose reçue lors d'une acquisition scanographique standard, évaluée à 15 mSv. Ceci expliquerait, pour certains auteurs comme Tarin, un risque de second cancer induit par la multiplication des scanners de contrôle [27]. Il faut néanmoins rester prudent ; aucune étude épidémiologique prospective n'a actuellement confirmé ce risque.

Pour les formes métastatiques, le scanner abdominopelvien et la radiographie pulmonaire sont préconisés à un mois. En cas de normalisation, le suivi est superposable à celui des stades I ; dans le cas contraire, un suivi semestriel est nécessaire jusqu'à confirmation de la stabilisation, voire de la disparition des lésions résiduelles.

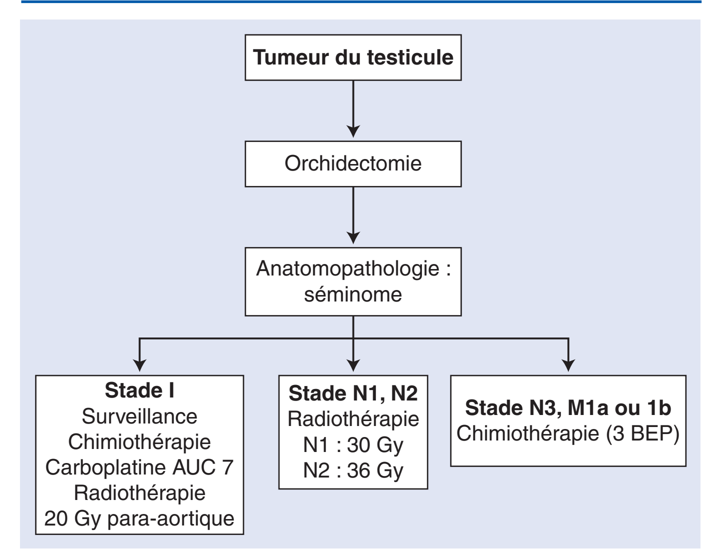


Figure 6. Arbre décisionnel. Prise en charge d'un séminome.

Recommandations

Quelles que soient les sociétés savantes, elles ont toutes pour objectif de proposer le traitement le plus adapté afin de maintenir pour chaque stade le meilleur taux de survie tout en tenant compte de la toxicité à court terme et à long terme des différentes options thérapeutiques.

Pour les séminomes de stade I, les études récentes ont montré que la zone d'irradiation (Fig. 6) pouvait se limiter aux chaînes lymphatiques para-aortiques avec une dose de 20 Gy. Elle n'est plus recommandée comme traitement adjuvant systématique. Les études prospectives de l'EORTC ont montré qu'une chimiothérapie reposant sur un seul cycle de carboplatine AUC7 donnait un taux de survie comparable. La surveillance est envisageable pour les patients compliants sans facteurs de risque de rechute. Ce suivi doit être maintenu pendant cinq ans, certains proposant un suivi plus prolongé en raison des rechutes tardives. Les deux premières années, les marqueurs et le suivi clinique sont effectués trois fois par an, le scanner abdominopelvien associé à la radiographie thoracique deux fois par an. Au-delà et jusqu'à cinq ans, un seul suivi annuel est préconisé.

Quelle que soit l'option choisie, le taux de survie des stades I est actuellement de 99 %.

Pour les stades N1 et N2, la radiothérapie aux doses respectives de 30 et 36 Gy comprenant un *boost* sur la zone tumorale avec un champ étendu à la région iliaque homolatérale (en « crosse de hockey ») reste le standard. La chimiothérapie reposant sur quatre cycles EP ou trois cycles BEP peut être proposée pour le stade N1, considérée comme un standard pour les stades N2 par certains [15]. Si la toxicité aiguë de la chimiothérapie apparaît plus importante, le risque de second cancer est en revanche moins élevé qu'après radiothérapie.

Pour les stades avancés N3 ou M1a et M1b, la chimiothérapie est indiquée avec trois cycles de BEP pour les bons pronostics et quatre cycles pour les pronostics intermédiaires. En présence de masses résiduelles de plus de 3 cm après chimiothérapie, l'indication d'une chirurgie d'exérèse dépend des données de la TEP-TDM. En cas de persistance d'une fixation, une chirurgie est proposée.

Conclusion

La prise en charge des séminomes a bénéficié des avancées thérapeutiques autant dans le domaine de la radiothérapie que de la chimiothérapie, permettant d'adapter le traitement à chaque stade afin d'obtenir la meilleure efficacité tout en diminuant la toxicité aiguë et à long terme. Un suivi prolongé de ces patients reste nécessaire, même si les rechutes tardives, bien que rares, sont toujours possibles.

Points essentiels

- Le séminome, tumeur germinale de l'adulte jeune, survient plus tardivement que les tumeurs germinales non séminomateuses. Il se caractérise par son évolution plus lente, expliquant la fréquence des stades I.
- L'orchidectomie constitue la première étape à la fois diagnostique et thérapeutique.
- Le bilan d'extension comprenant scanner et TEP-TDM au 18-FDG permet de déterminer le stade de la classification TNM dont dépend le traitement.
- Le séminome de stade I à faible risque de rechute fait l'objet d'une surveillance ; pour les patients à haut risque de rechute, la chimiothérapie par carboplatine (une cure AUC7) est recommandée. La radiothérapie constitue une alternative en cas d'impossibilité d'utiliser les deux autres options.
- La radiothérapie en « crosse de hockey » est réalisée à la dose de 30 Gy pour le stade N1 et 36 Gy pour le stade N2.
- Pour les stades métastatiques avancés (N3 ou plus), une chimiothérapie comprenant trois cures BEP est indiquée.
- Les indications de la chirurgie après chimiothérapie dépendent, pour les masses résiduelles de plus de 3 cm, des données de la TEP-TDM au 18-FDG.

Références

[1] Cafferty FH, Gabe R, Huddart RA, Rustin G, Williams RP, Stenning SP, et al. UK management practices in stage I seminoma and the medical research council trial of imaging and schedule in seminoma testis managed with surveillance. *J Clin Oncol* 2012;**24**:25–9.

[2] Jones WG, Fossa SD, Mead JM. A randomised trial of 30 Gy versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma (MRC TE18, EORTC 30942 ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005;**23**:1200–8.

[3] Fossa SD, Horwich A, Russell JM. Optimal radiotherapy field size for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council (UK) randomised trial. *J Clin Oncol* 1999;**17**:1146–54.

[4] Travis LB, Fossa SD, Schonfelf SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancer among 40 576 testicular patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;**97**:1354–65.

[5] Huddart RA, Norman A, Shadidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;**21**:1513–23.

[6] Apparicio J, Maroto P, Garcia del Muro X, Guma J, Sanchez-Munoz A, Margeli M, et al. Risk adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third spanish germ cell cancer group study. *J Clin Oncol* 2011;**29**:4677–81.

[7] Cummins S, Yau T, Huddart R, Dearnaley D, Horwich A. Surveillance in stage I seminoma patients: a long term assessment. *Eur Urol* 2010;**57**:673–8.

[8] Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* 2004;**45**:754–60.

[9] Powles T, Robinson D, Shamash J, Moller H, Tranter N, Oliver T. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage 1 seminoma of the testis. *Ann Oncol* 2008;**19**:443–7.

[10] Mead GM, Fossa SD, Oliver TD, Joffe JK, Huddart RA, Roberts JT, et al. Randomized trials in 2 466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2011;**103**:241–9.

[11] Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and controlateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;**29**:957–62.

[12] Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, Hartmann JT, Horwich A, Clemm C, et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer* 2004;**91**:683–7.

[13] Kollmansberger C, Tyldesley S, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, et al. Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol* 2011;**22**:808–14.

[14] Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, Sastre J, Brea ML, Arranz JA, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment if stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish germ cell cancer group study. *J Clin Oncol* 2008;**26**:5416–21.

[15] Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Laguna MP, Horwich A, Fizazi K, et al. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;**20**(Suppl. 4):89–96.

[16] Schmoll HJ, Osanto S, Kawai K, Einhorn L, Fizazi K. Advanced seminoma and nonseminoma: SIU/ICUD consensus meeting on germ cell tumors (GCT), Shangai 2009. *Urology* 2011;**78**:S456–68.

[17] Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencel P, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997;**157**:860–4.

[18] Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz JP. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol* 2002;**168**:1975–9.

[19] De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18Fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;**22**:1034–9.

[20] Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, Bares R, Brenner W. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol* 2008;**179**:936–40.

[21] Dieckman KP, Albers P, Classen J, De Wit M, Pichlmeier U, Rick O, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* 2005;**173**:824–9.

[22] Oldenburg J, Martin JM, Fossa SD. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management and prognosis. *J Clin Oncol* 2006;**24**:5503–11.

[23] Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. Non cancer causes of death in survivor of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;**99**:533–44.

[24] Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004;**22**:640–7.

[25] Zwahlen DR, Martin JM, Millar JL, Schneider U. Effect of radiotherapy volume and dose on secondary cancer risk in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;**70**:853–8.

[26] Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, Vasey PA, Aass N, Huddart RA, et al. A randomized trial of 2 versus 5 CT scans in the surveillance of patients with stage I non seminomatous germ cell tumours of the testis: Medical research Council trial TE08, ISRCTN56475197. *J Clin Oncol* 2007;**25**:1310–5.

[27] Tarin TV, Sonn G, Shingal R. Estimating the risk of cancer associated with imaging related radiation during surveillance for stage I testicular cancer using computerized tomography. *J Urol* 2009;**181**:627–32.

A. Houlgatte, Professeur agrégé (alain.houlgatte@gmail.com).
Service d'urologie, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France.

C. Chargari, Radiothérapeute.
Service de radiothérapie-oncologie, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France.

X. Durand, Chirurgien urologue.
Service d'urologie, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Houlgatte A, Chargari C, Durand X. Séminome testiculaire. EMC - Urologie 2013;6(2):1-7 [Article 18-650-A-30].



Tumeurs non germinales du testicule

M. Fouquet, F. Bruyère

Les tumeurs non germinales du testicule sont rares. Cependant, certaines formes cliniques doivent être suspectées avant la décision thérapeutique permettant d'envisager une chirurgie conservatrice. Il est souhaitable dorénavant de proposer un traitement adapté à chaque type de tumeur.

Mots-clés : Tumeur non germinale ; Néoplasie testiculaire ; Tumeur des cordons sexuels et du stroma gonadique ; Séminome spermatocytaire ; Lymphome testiculaire ; Chirurgie conservatrice

Plan

Introduction

De nombreux types de tumeurs non germinales du testicule existent. La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2004 (Tableau 1) les énumère. Cependant, leur rareté explique la méconnaissance de ces tumeurs, qui sont souvent prises en charge comme de potentielles tumeurs à cellules germinales. Or, certaines tumeurs non germinales du testicule ont une présentation clinique évocatrice qui pourrait permettre d'envisager une prise en charge thérapeutique conservatrice.

Tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique

Elles ne représentent que 5 % de l'ensemble des tumeurs testiculaires, avec une nette prédominance pour les tumeurs à cellules de Leydig. Elles rassemblent aussi les tumeurs à cellules de Sertoli (TCS) et les tumeurs de la granulosa. Leur malignité se révèle souvent difficile à reconnaître, en dehors de la présence de métastases.

Tumeurs à cellules de Leydig

Épidémiologie

Elles représentent le contingent le plus fréquent des tumeurs des cordons sexuels, bien qu'elles ne concernent que 1 à 3 % de l'ensemble des tumeurs testiculaires chez l'adulte et 3 % chez l'enfant [1]. Chez l'adulte, elles sont découvertes entre 20 et 60 ans, une atteinte pouvant être diagnostiquée à tout âge, avec un pronostic plus défavorable pour les formes des sujets âgés. Dans 25 % des cas, il s'agit de tumeurs pédiatriques touchant les enfants de 5 à 10 ans [2]. Les formes bilatérales sont rares (3 %) et une atteinte controlatérale peut apparaître, nécessitant un suivi. Chez l'adulte, 90 % des tumeurs à cellules de Leydig sont bénignes, 10 % sont malignes [1]. Une évolution métastatique a été décrite 17 ans après le traitement de la tumeur initiale [3]. Quelques critères commencent à faire consensus pour suspecter une forme maligne. Aucune forme maligne n'a été décrite chez l'enfant.

La faible prévalence des tumeurs à cellules de Leydig commence à être remise en question, avec les découvertes échographiques dues aux améliorations techniques et l'échographie testiculaire de haute résolution. En 2011, Leonhartsberger et al. [4], rapportent d'ailleurs une prévalence de 14,7 % de tumeurs à cellules de Leydig sur une série de 197 tumeurs testiculaires opérées entre 1999 et 2008, en Autriche. Cette étude est la seule à rapporter une prévalence aussi élevée. La cryptorchidie n'est pas un facteur de risque reconnu. En revanche, une association a été retrouvée avec le syndrome de Klinefelter.

Physiopathologie

Les cellules de Leydig constituent la glande interstitielle du testicule. Elles sont situées dans le tissu conjonctif, entre les tubes séminifères. Ce sont les cellules glandulaires endocrines qui sécrètent des androgènes, sous forme de testostérone et de dihydrotestostérone (DHT). L'étiologie des tumeurs à cellules de Leydig reste encore inconnue. Des mutations ont été décrites, notamment, dans les formes pédiatriques, une mutation du gène du récepteur de la *luteinizing hormone* (LHR) [5]. Ces mutations ont été retrouvées au niveau des cellules tumorales et non dans les cellules testiculaires saines. Chez l'adulte, des mutations au niveau de *Gs alpha-subunit of the stimulatory G protein gene* (GNAS) et de la *fumarate hydratase* (FH) ont été décrites [6, 7].

Volume 7 > n°2 > avril 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(14)63985-6

Tableau 1.
Classification simplifiée des tumeurs testiculaires, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2004.

Tumeurs à cellules germinales	Les néoplasies germinales Les formes pures : tumeurs à un type histologique : – séminomes – séminomes spermatocytaires – tumeurs germinales non séminomateuses Les tumeurs mixtes : plus d'un type histologique
Tumeurs du cordon sexuel et du stroma gonadique	Les tumeurs à cellules de Leydig Les tumeurs à cellules de Sertoli Les tumeurs de la granulosa Les tumeurs du groupe fibrothécal Les tumeurs mixtes et indifférenciées Les tumeurs malignes Les tumeurs mixtes germinales et des cordons sexuels
Tumeurs diverses	Les tumeurs carcinoïdes Les tumeurs épithéliales de type ovarien Néphroblastome Paragangliome
Les tumeurs hématopoïétiques	
Les tumeurs des tubes collecteurs et du rete testis	
Les tumeurs paratesticulaires	
Les tumeurs mésenchymateuses	
Les tumeurs secondaires du testicule	



Figure 1. Gynécomastie unilatérale.

Clinique

Le diagnostic est évoqué devant un trouble endocrinien intéressant les hormones sexuelles, accompagné d'une tumeur testiculaire plus ou moins palpable. Chez l'adulte, le point d'appel clinique est l'apparition de signes d'hypogonadisme, notamment une gynécomastie uni- ou bilatérale (Fig. 1), décrite au maximum chez 30 % des patients atteints, une impuissance, une baisse de la libido, une exploration d'infertilité, ou une apparition fortuite. Une grande partie de ces tumeurs n'a pas de symptomatologie spécifique.



Le bilan de l'infertilité masculine avec, obligatoirement, une échographie testiculaire est l'un des modes de découverte classique pour poser le diagnostic de tumeur testiculaire.

Une étude française rapportait une prévalence de 1,1 % de tumeurs testiculaires chez les patients infertiles dont un tiers étaient des tumeurs à cellules de Leydig [8]. L'exérèse chirurgicale fait partie du traitement actif de l'infertilité avec, parfois, une amélioration postopératoire [9]. La notion d'infertilité chez ces patients serait liée à la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig. Il peut s'agir d'une oligoasthénotératospermie, voire d'une azoospermie.

De façon contradictoire, dans les formes pédiatriques [2], le trouble endocrinien symptomatique est une puberté précoce isosexuelle avec une accélération de la croissance staturale, développement des organes génitaux externes, de la pilosité, de l'acné et des modifications du timbre de la voix. Tout garçon présentant une puberté précoce doit avoir une échographie testiculaire.

Biologie

Les marqueurs tumoraux des tumeurs germinales (alphafœtoprotéine, hormone chorionique gonadotrope [HCG] et lactodéshydrogénase [LDH]) sont normaux. Le bilan hormonal des tumeurs à cellules de Leydig doit comporter une testostéronémie, un dosage de la 17-bêta-œstradiol et de la LH plus ou moins *follicle stimulating hormone* (FSH).

Chez l'enfant, ce bilan retrouve une testostéronémie augmentée associée à des taux normaux ou bas de FSH et de LH. Chez l'adulte, le taux de testostéronémie est plutôt abaissé avec un taux augmenté d'œstradiol secondaire à l'aromatisation de la testostérone. Ainsi, l'élévation de l'œstradiol peut s'accompagner d'un taux faible de testostérone et de gonadotrophines (LH et FSH). On constate, en général, une normalisation de ces taux hormonaux après orchidectomie.

Imagerie

Quel que soit le point d'appel, une échographie testiculaire est nécessaire. Avec le développement de l'échographie scrotale de haute résolution, des lésions millimétriques sont désormais visibles. Cette imagerie apparaît caractéristique, selon l'analyse de Maizlin et al. [10], portant sur dix tumeurs chez neuf patients. Il s'agit de tumeurs du parenchyme testiculaire, bien limitées, hypoéchogènes homogènes avec une hypervascularisation périphérique, sans ou avec une faible vascularisation interne.

Cet aspect échographique reste assez proche d'autres types histologiques malins, notamment les séminomes, et impose un bilan complet avec les marqueurs tumoraux standard, les marqueurs hormonaux et un bilan radiologique d'extension comprenant, en plus de l'échographie, un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche de localisations secondaires et d'adénopathies. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le rétropéritoine et les poumons. La tomoscintigraphie par émission de positons (PET-scan) au 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG) a permis le diagnostic d'une tumeur à cellule de Leydig sous la forme d'un foyer hypermétabolique intratesticulaire [11]. D'autres études à venir pourraient de façon intéressante définir l'intérêt de cette imagerie pour le bilan d'extension, notamment pour les adénopathies rétropéritonéales.

Le diagnostic de certitude est affirmé par l'examen anatomopathologique de la pièce d'orchidectomie ou de tumorectomie.

Tableau 2.
Revue des séries publiées sur la chirurgie partielle des tumeurs à cellules de Leydig et leurs résultats.

1er auteur, année	Nombre de patients Période d'inclusion	Chirurgie conservatrice : nombre de tumeurs et taille tumorale médiane (mm)	Orchidectomie radicale : nombre de tumeurs et taille tumorale médiane (mm)	Durée moyenne de suivi (mois)	Récidive	Décès
Loeser, 2009 [18]	$n = 16$ 1992–2008 Monocentrique	$n = 8$ 8,6 mm (4–23)	$n = 8$ 12,9 mm (18–49)	60 mois (1–186)	1 CC (après 29 mois, récidive métachrone ipsilatérale) 0 OR	0
Di Tonno, 2009 [19]	$n = 52$ 1983–2000 Multicentrique	$n = 2$ DM	$n = 52$ DM	84,8 mois (13–249)	1 patient, métastases après OR	2 décès après OR (1 évolution métastatique, 1 décès cardio-vasculaire) 0 décès après CC
Suardi, 2009 [20]	$n = 37$ 1990–2006 Monocentrique	$n = 28$ 13,3 mm	$n = 9$ 27,4 mm	55 mois (7–194)	0	0
Carmignani, 2007 [21]	$n = 22$ 1987–2006 Multicentrique	$n = 22$ 11,1 mm (5–25)	0	47 mois (3–230)	0	0
Giannarini, 2007 [22]	$n = 17$ 1990–2005 Monocentrique	$n = 17$ 13,4 mm (5–31)	0	91 mois (12–192)	0	0

CC : Chirurgie conservatrice ; OR : orchidectomie radicale ; DM : données manquantes.

Anatomopathologie

Macroscopiquement, les tumeurs sont petites, allant du jaune au marron, sans remaniement hémorragique ou nécrotique [12]. Microscopiquement, on observe des cellules éosinophiles, polyédriques, avec un noyau arrondi régulier central et des nucléoles saillants, de taille moyenne comparable à celle des cellules de Leydig normales. Des cristaux de Reinke sont retrouvés dans un tiers des tumeurs sous la forme de petits bâtonnets intracytoplasmiques. Les cellules tumorales expriment la vimentine et l'inhibine à l'immunomarquage. Ces tumeurs doivent être distinguées de l'hyperplasie à cellules de Leydig qui atteint le plus souvent les testicules cryptorchides, ou est proche des tumeurs germinales. Cette hyperplasie se caractérise par un infiltrat de cellules de Leydig diffus entre les tubes séminifères sans les oblitérer.

Critères de malignité

En 2009, grâce à une étude rétrospective comparant une série de 26 tumeurs bénignes des cordons sexuels et du stroma gonadique à la littérature parue sur les patients ayant une forme maligne, Featherstone et al. [13] ont permis d'authentifier des éléments en faveur d'une atteinte maligne.

Cliniquement, deux éléments sont suspects : l'âge avancé du patient (50 ans contre 43 ans ; $p < 0{,}037$) et la taille tumorale (> 5 cm). Sur les 88 cas métastatiques décrits dans la littérature, 87 présentaient une masse testiculaire palpable, 49 % avaient une maladie métastatique au diagnostic, les autres patients ont eu une évolution métastatique au bout de 24 mois de suivi (4–180).

Les critères histologiques en faveur de la malignité ont initialement été décrits par Kim et al. [1], puis complétés par Cheville et al. [14] :

- atypie cytologique ;
- index mitotique élevé (> 3 pour 10 *high-power field* [HPF]) ;
- expression augmentée de Mib1 (18,6 % contre 1,2 % dans les formes bénignes) ;
- remaniements nécrotiques ;
- embols vasculaires ;
- extension extratumorale, extratesticulaire ;
- aneuploïdie.

Traitement

Chez l'enfant [2], aucune forme métastatique n'a été décrite. Une chirurgie conservatrice est donc préconisée [2, 15], quand elle est réalisable, afin de préserver dans la mesure du possible la fertilité de ces patients. L'imprégnation androgénique et la puberté précoce ne sont généralement pas réversibles, même après l'exérèse chirurgicale, l'activation de l'axe hormonal ayant débuté. Dans une revue de la littérature de 2010 [2], les auteurs ne préconisent pas de suivi. En 2001, une série rétrospective [16], avec 4,8 ans de suivi ne rapporte aucune complication, à type d'atrophie ou récidive, chez les enfants ayant eu une chirurgie conservatrice. Cependant, quelques cas cliniques rapportent une récidive pédiatrique de tumeurs à cellules de Leydig, toujours bénigne.

Chez l'adulte, les 10 % de formes malignes ont un pronostic défavorable [13] avec une médiane de survie spécifique de 2,3 ans (de 0,02 à 17,3) après orchidectomie et 13 mois (de 0,25 à 168 mois) après le diagnostic de métastase. Les recommandations européennes préconisent, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic (âge avancé, masse testiculaire palpable), une chirurgie conservatrice plus ou moins associée à des biopsies du parenchyme testiculaire sain, et un examen anatomopathologique extemporané indispensable, avec une indication de radicalisation chirurgicale si présence de signes histologiques suspects de malignité. Une revue de la littérature de 2010 [17] rapporte peu de récidives, le Tableau 2 compare les séries publiées les plus récentes [18–22]. Ils recommandent également, en cas de suspicion de malignité, d'âge avancé, une orchidectomie associée à un curage rétropéritonéal pour prévenir une forme métastatique. L'indication de curage rétropéritonéal est controversée depuis l'article de Featherstone [13] en 2009, qui ne retrouve pas de bénéfice de survie pour les patients ayant un stade I clinique. De plus, la morbidité de cette intervention reste élevée, surtout chez des patients âgés.

Les tumeurs à cellules de Leydig métastatiques sont classiquement résistantes à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Une tentative de traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase, l'imatinib [23], s'est soldée par un échec. Un essai récent [24] rapporte un succès thérapeutique prometteur, chez la souris, par un agoniste spécifique du récepteur X farnesoid (FXR).

Suivi

Il n'existe pas de consensus. Chez l'enfant, du fait de l'absence de tumeur maligne, certains proposent de ne pas faire de suivi. Des cas de récidives, certes bénignes, ont été rapportés dans

la littérature. Un suivi par échographie testiculaire et examen clinique peut donc être proposé. Pour les adultes, le suivi recommandé suit celles des tumeurs germinales du testicule. La durée de ce suivi n'est pas consensuelle. La majorité des atteintes métastatiques se produisent dans les trois premières années, mais un cas d'évolution métastatique a été rapporté 17 ans après l'orchidectomie.

> **Point fort**
>
> • En l'absence de facteur de mauvais pronostic, recommandation de la chirurgie conservatrice avec analyse anatomopathologique extemporanée de la tumeur.

Tumeurs à cellules de Sertoli

Épidémiologie

Ces tumeurs sont plus rares que les tumeurs à cellules de Leydig. Leur prévalence est d'environ 1 % des tumeurs testiculaires adultes, jusqu'à 4 % des tumeurs testiculaires pédiatriques et représentent 17 % des tumeurs non germinales du testicule [25]. Elles peuvent affecter toutes les tranches d'âge, allant des formes prénatales à la forme adulte. Deux pics d'incidence sont identifiables : chez l'enfant de moins de 1 an et chez l'adulte jeune. Elles sont rares après 50 ans.

Ces tumeurs se classent en trois sous-types [25] : les TCS classiques, les TCS à cellules larges calcifiées, les TCS sclérosées. La forme classique est la plus fréquente chez l'adulte, environ 20 % sont associées à une production d'œstrogène. Les TCS larges calcifiées sont multifocales dans 60 % des cas et bilatérales dans 60 % des cas. Elles touchent généralement les hommes de moins de 20 ans, qui peuvent avoir une puberté précoce. Aucune forme maligne de TCS à cellules larges calcifiées n'a été décrite chez l'enfant.

Clinique

La symptomatologie clinique classique est une masse testiculaire de croissance lente, non douloureuse. Une puberté précoce [2] a été rapportée dans quelques atteintes pédiatriques, de même qu'une gynécomastie ou une impuissance, cependant, ces manifestations cliniques endocriniennes sont plus rares que pour les tumeurs à cellules de Leydig. Les marqueurs biologiques des tumeurs germinales (alphafœtoprotéine, HCG et LDH) sont normaux.

Facteurs de risque

Un antécédent de cryptorchidie n'est pas un facteur de risque reconnu. En revanche, dans 40 % des cas, ces tumeurs font partie des atteintes associées à trois syndromes : le syndrome d'insensibilité aux androgènes, le syndrome de Peutz-Jeghers et le complexe de Carney, surtout chez les enfants. Le syndrome de Peutz-Jeghers est une polypose hamartomateuse de l'ensemble du tube digestif associée à une lentiginose muqueuse buccale, anale et des doigts, associée à des tumeurs ovarienne, testiculaire et pancréatique. La transmission est autosomique dominante, avec une atteinte du gène *STK11* codant pour une protéine de la famille des sérine-thréonine kinases. Le complexe de Carney [26] est une maladie autosomique dominante caractérisée par des anomalies pigmentaires (lentigines, naevi bleus), des dysfonctions endocriniennes (acromégalie, tumeur thyroïdienne, testiculaire, dysplasie surrénalienne pigmentaire micronodulaire primaire plus ou moins associée à un syndrome de Cushing) et des myxomes (cœur, peau, poumon) imposant la réalisation régulière d'échographies cardiaques. Le gène *PRKAR1A* a été identifié et code pour la sous-unité régulatrice R1A de la protéine kinase A.

Étiologie

L'étiologie des TCS n'est pas connue. Cependant, de plus en plus d'études retrouvent des étiologies possibles, à investiguer. Notamment, l'hyperactivité de la signalisation Wnt/β-caténine. Ces tumeurs expriment GATA-4. GATA-4 et Wnt/β-caténine sont des voies de signalisation aboutissant à la régulation de facteurs de transcription. Un modèle murin de TCS vient d'être mis au point, en modulant l'expression des gènes de la β-caténine [27].

Anatomopathologie

Ces tumeurs sont multilobées, de couleur claire. Macroscopiquement, la forme classique se caractérise par une prolifération en nappes ou en nodules séparés par un stroma fibreux. Les cellules sont faiblement éosinophiles, avec un noyau ovalaire et peu de nucléoles.

La forme à larges cellules calcifiées se présente sous la forme de cellules de grande taille acidophiles, disposées en travées et tubes dans un stroma très fibrohyalin contenant des zones de calcifications. La forme sclérosante présente un stroma comprimant les travées cellulaires.

Un immunomarquage est réalisable par l'inhibine, la vimentine et le GATA-4 (marqueur nucléaire). Dans un tiers des cas, des cellules de Leydig sont associées pouvant les faire considérer comme des tumeurs mixtes, mais bien différenciées.

Malignité

Les critères de malignité retenus sont [28] :
- une augmentation de l'index mitotique (> 5 pour 10 HPF) ;
- une taille supérieure à 5 cm ;
- présence de plage de nécrose ;
- atypies cellulaires ;
- invasion lymphatique ou vasculaire
- noyau pléïomorphe avec des nucléoles.

Une extension métastatique a été rapportée dans 12 % des TCS par une atteinte ganglionnaire, osseuse et/ou pulmonaire, plutôt chez des patients âgés. Cette évolution métastatique est agressive avec une survie maximale de 36 mois [25].

Bilan d'extension

Il comprend une échographie testiculaire, un scanner thoraco-abdomino-pelvien sans et avec injection de produit de contraste, un dosage des marqueurs standard (HCG, alphafœtoprotéine et LDH) normal qui sera complété d'un bilan hormonal comprenant : testotéronémie, dosage des œstrogènes, FSH et LH. L'échographie retrouve une tumeur hypoéchogène avec une légère hypervascularisation au Doppler. La forme à larges cellules calcifiées retrouve des calcifications intratumorales avec cône d'ombre postérieur.

Traitement

Peu d'études [17] rapportent les conséquences d'une chirurgie partielle, ce qui ne permet pas de recommander une chirurgie conservatrice. Le traitement de référence reste l'orchidectomie radicale par voie inguinale. En cas de signes histologiques de malignité, notamment chez les patients âgés, un curage rétropéritonéal sera associé. Les résultats de la chimiothérapie et de la radiothérapie sont décevants.

Seules les formes pédiatriques, chez les enfants de moins de 5 ans, ou les formes à larges cellules calcifiées pédiatriques peuvent être traitées par orchidectomie simple.

Un syndrome génétique associé doit être recherché, surtout chez les patients jeunes. Les maladies associées au syndrome doivent être dépistées, notamment le myxome cardiaque, par une échographie cardiaque.

Tumeurs à cellules de la granulosa

Ces tumeurs sont encore plus rares que les précédentes, avec deux formes bien distinctes : la forme juvénile et la forme adulte.

> “ *Point fort*
>
> • Rechercher les syndromes associés, le traitement de référence reste l'orchidectomie radicale.

Forme juvénile

Ces tumeurs sont bénignes. Elles sont diagnostiquées pendant les six premiers mois de vie, tout au plus jusqu'à l'âge de 1 an [2]. Seuls deux patients âgés de plus de 1 an ont été recensés : un enfant de 4 ans et un homme de 27 ans, ces deux tumeurs ont aussi eu une évolution bénigne. Dans 40 % des cas, elles surviennent sur des testicules cryptorchides. Ce sont les tumeurs testiculaires néonatales les plus fréquentes. Elles se présentent comme des masses testiculaires palpables isolées, sans manifestations endocriniennes [29]. L'échographie retrouve une tumeur kystique bien limitée et hypoéchogène. Macroscopiquement, leur couleur est jaune-orangée. Histologiquement, les formations kystiques sont bordées de cellules de type granulosa avec, en périphérie, des cellules de type thécal. Dans les zones solides, les cellules peuvent se disposer en nappe, en follicule prenant exceptionnellement un aspect de follicule de type Call-Exner. Elles sont facilement différenciables des tumeurs vitellines par l'immunomarquage, qui est positif pour l'inhibine et négatif pour l'alphafœtoprotéine. Le traitement repose sur l'énucléation, l'orchidectomie simple est également possible. Aucun suivi n'est recommandé.

Forme adulte

Une revue de la littérature a été publiée en 2011, par Hanson [30], reprenant les 29 cas publiés. L'âge au diagnostic est de 46 ans. Dans 55 % des cas, il s'agit d'une masse testiculaire d'apparition progressive en moyenne sur 5,4 ans. Une gynécomastie a été retrouvée dans 17 % des cas. Contrairement à la forme juvénile, ces tumeurs ont un potentiel métastatique avec 21 % de patients concernés (6/29), trois avaient une atteinte métastatique initiale, trois ont récidivé, notamment, un patient dix ans après.

Ces tumeurs sont fermes, blanchâtres. Histologiquement elles sont constituées de cellules de taille moyenne, avec peu de cytoplasme et des noyeux incisurés. Une organisation en follicule de type Call-Exner est parfois retrouvée. L'immunomarquage est positif pour l'inhibine et la vimentine.

Deux études se sont intéressées aux facteurs prédictifs de malignité. En 1993, Jimenez-Quintero et al. [31], rapportaient une taille tumorale de plus de 7 cm, une invasion lymphovasculaire, la présence de nécrose ou d'hémorragie. En 2011, Hanson a uniquement retrouvé significatif une taille tumorale supérieure à 5 cm (Mann-Whitney 5 % : 0,02).

D'autres études essaient de comparer les tumeurs ovariennes aux tumeurs testiculaires à cellules de la granulosa. Cependant, l'atteinte testiculaire est plus souvent maligne et la mutation des tumeurs ovariennes FOXL2 a été retrouvée dans une moindre mesure (deux patients sur cinq) ne permettant pas d'extrapoler les recherches.

Le traitement curatif reste une orchidectomie radicale par voie inguinale avec, si besoin, un curage rétropéritonéal. Dernièrement, une tentative de traitement par antiangiogénique a permis d'obtenir une réponse partielle chez un patient ayant une forme métastatique [32].

> “ *Point fort*
>
> • Forme juvénile : énucléation ; forme adulte : orchidectomie radicale plus ou moins curage rétropéritonéal.

Tumeurs mixtes

Histologiquement, ces tumeurs ont peu de secteurs cellulaires identifiables, avec un aspect de TCS ou de cellules de la granulosa ou exclusivement constituées de cellules fusiformes indifférenciées. L'immunomarquage est précieux avec une expression de la vimentine, parfois associée à l'inhibine ou la calrétinine. La clinique et l'évolution de ces tumeurs sont comparables aux tumeurs de leur contingent cellulaire majoritaire [12].

■ Séminome spermatocytaire

Le séminome spermatocytaire est une entité bien distincte du séminome classique. Les patients sont plus âgés, et l'évolution métastatique est rare, permettant d'envisager en traitement curatif l'orchidectomie simple.

Il représente entre 1,3 et 2,3 % des séminomes. Dans leur revue, sur 13 cas, Chung et al. [33] retrouvent un âge médian de 62 ans (32–77). La cryptorchidie n'est pas un facteur de risque. Cliniquement, ce sont des masses testiculaires palpables avec une taille moyenne de 7 cm. Cette masse testiculaire est souvent d'installation progressive et non douloureuse. Les marqueurs biologiques des séminomes classiques sont négatifs. Il n'existe pas d'équivalent de ces tumeurs touchant d'autres organes, notamment l'ovaire. De rares cas d'atteintes bilatérales ont été rapportés.

D'un point de vue physiopathologique, contrairement aux séminomes suspectés de dériver de cellules germinales embryonnaires, les séminomes spermatocytaires expriment des protéines spécifiques de stades cellulaires plus différenciés, comme les spermatogonies et auraient donc pour origine une cellule plus différenciée [34].

D'un point de vue génétique, un gain au niveau du chromosome 9 a été fréquemment retrouvé, un gain au niveau du chromosome X a aussi été décrit.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont bien limitées, voire encapsulées, grises pâles, multinodulaires pouvant comprendre des plages de nécrose ou d'hémorragie [35].

Histologiquement, ils sont souvent confondus avec les séminomes classiques et les carcinomes embryonnaires. Cependant, leur aspect est caractéristique avec un immunomarquage spécifique. Ces tumeurs sont typiquement composées de trois contingents cellulaires : principalement des cellules de taille moyenne au cytoplasme éosinophile dense, au noyau arrondi avec une chromatine granuleuse, des cellules de petite taille au noyau dense ressemblant à des lymphocytes et des cellules de grande taille parfois multinuclées. Les mitoses sont nombreuses. À l'inverse de séminomes classiques, il n'existe pas de néoplasie germinale intratubulaire, ni de réaction granulomateuse, ni d'infiltrat inflammatoire lymphocytaire.

Le stade diagnostique retrouvé le plus fréquemment est un pT1, et parfois un pT2. Actuellement, seuls trois cas métastatiques [36–38] ont été décrits : deux dans les années 1970 à 1980, chez des patients de 61 et 50 ans qui ont récidivés sous la forme d'adénopathies rétropéritonéales, respectivement à cinq mois et à 19 mois de l'orchidectomie. Les deux patients ont été traités par chimiothérapie à base de platine et par radiothérapie, ils sont décédés à quatre et six mois de leur récidive. Le troisième patient métastatique a été traité en 2002, il était âgé de 26 ans, a aussi récidivé en rétropéritonéal, à dix mois de l'orchidectomie. L'orchidectomie avait été suivie d'une chimiothérapie adjuvante par carboplatine, car la tumeur était pT2. Cette récidive a été traitée par un curage rétropéritonéal, associé à deux autres cycles de chimiothérapie par bléomycine plus étoposide plus cisplatine (BEP). Aucune récidive n'a été observée après trois ans de suivi. Ces cas rapportés renforcent la place du curage rétropéritonéal en cas d'atteinte.

Le pronostic de ces tumeurs est bon. Le traitement recommandé est l'orchidectomie.

Un cas d'atteinte métachrone controlatéral à neuf ans de l'orchidectomie a été décrit, justifiant un suivi de ces patients. Chung et al. recommandent un suivi tous les quatre mois pendant les trois premières années puis plus espacé, fondé notamment sur le scanner abdominopelvien et la radio thoracique, le dosage des marqueurs.

Il faut signaler qu'il est possible de trouver un contingent sarcomateux à l'analyse histologique. Ces tumeurs ont un potentiel métastatique élevé et le contingent sarcomateux est toujours à l'origine de la métastase.

Une forme anaplasique a été décrite, toujours composée de trois types cellulaires, mais qui présentent des nucléoles proéminents avec de la chromatine filamenteuse ou granuleuse. Ces plages anaplasiques comportent souvent également des plages de nécrose, des mitoses nombreuses, de l'œdème, voire une invasion vasculaire. Cinq cas ont été décrits, tous avec une évolution bénigne.

Il est à noter que le patient métastatique de 50 ans avait un séminome spermatocytaire standard mais que son adénopathie métastatique était composée d'un contingent anaplasique.



Point fort

- Le traitement est l'orchidectomie.

Kyste épidermoïde

Ce sont le plus souvent des lésions testiculaires solitaires, chez des Caucasiens âgés de 20 à 40 ans, mais elles peuvent atteindre toutes les tranches d'âge. Elles représentent 14 % des tumeurs testiculaires de l'enfant et 2 % chez l'adulte.

La principale hypothèse étiologique est une origine ectodermique, avec le développement monodermal d'un tératome. Cliniquement, ces tumeurs sont bien limitées, mesurant quelques centimètres, souvent uniques et non douloureuses [39]. À la palpation, cette tumeur est solide.

Ces tumeurs sont toujours bénignes, le diagnostic différentiel est un tératome (malin).

Le diagnostic repose sur l'anatomopathologie, mais des faisceaux d'arguments permettent d'évoquer le diagnostic en préopératoire et ainsi de proposer une chirurgie conservatrice.

Le faisceau d'arguments comprend :

- tumeur solitaire dure à la palpation ;
- marqueurs tumoraux normaux ;
- échographie : aspect caractéristique en pelure d'oignon avec alternance de ronds concentriques hypo- et hyperéchogènes ;
- Doppler : absence de vascularisation.

Échographiquement [40], en dehors de l'aspect caractéristique en « pelure d'oignon », trois autres types de description sont possibles : le deuxième prend un aspect de masse hyperéchogène dense avec cône d'ombre postérieur, le troisième prend davantage l'aspect de kyste avec des calcifications centrales ou périphériques et le quatrième comporte les aspects mixtes des précédents. Cependant, le Doppler ne retrouve pas de flux vasculaire intralésionnel.

Des études d'IRM décrivent les kystes épidermoïdes comme ayant un centre hyperintense en T1 et hypo-intense en T2 et une zone périphérique iso-intense en T1 et hyperintense en T2, réalisant un aspect en « cible ». Il n'y a pas de rehaussement échographique après injection de microbulles et l'élastographie retrouve une lésion dure.

Les critères histopathologiques ont été décrits en 1969 par Price [41] sur une étude de 69 cas :

- localisation de la tumeur dans le parenchyme testiculaire ;
- la composante centrale du kyste est constituée de débris kératinisés amorphes ;
- il n'y a pas de composante tératomateuse ou dermique dans le kyste ni de néoplasie intratubulaire dans le parenchyme adjacent ;
- la paroi du kyste est composée de tissu fibreux avec une couche interne d'épithélium squameux ;
- pas d'invasion du parenchyme testiculaire adjacent (*no scars*).

Pour aider à les différencier des tératomes, une étude de Cheng [42] a permis de montrer qu'aucun kyste épidermoïde (0/16) n'avait d'anomalie au niveau du chromosome 12p, contrairement aux tératomes (15/17).

L'attitude thérapeutique face à une suspicion forte de kyste épidermoïde est une énucléation de la lésion avec biopsies du lit tumoral à la recherche de néoplasie intratubulaire associée.



Point fort

- Toujours bénin, traitement par énucléation.

Tumeurs carcinoïdes

Ces tumeurs sont rares avec environ 70 cas publiés. Les tumeurs neuroendocrines ont un potentiel endocrine variable et un potentiel métastatique dans 10 % des cas.

Dans 85 % des cas, elles affectent le tractus gastro-intestinal et, plus rarement, le testicule. L'origine cellulaire de la tumeur carcinoïde testiculaire est débattue entre une origine germinale, ou un lien avec les cellules de Leydig et reste incertaine.

Cliniquement, il s'agit d'une masse testiculaire non douloureuse (80 %). Dans 8 à 16 % des cas [43], pour les tumeurs primaires, un syndrome carcinoïde peut être associé, consistant en une association de *flush*, *wheezing*, associé à une diarrhée motrice et chronique. Une atteinte bilatérale est possible.

Cette tumeur neuroendocrine a des marqueurs tumoraux normaux, des désordres endocriniens et impose un dosage de la *neuron specific enolase* (NSE), de l'acide vanylmandélique, de la sérotonine plasmatique et de son principal métabolite urinaire, retrouvé augmenté dans 88 % des cas, l'acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA) sur une analyse des urines de 24 heures.

Il existe trois sous-types de tumeurs carcinoïdes du testicule : la tumeur primaire, la localisation métastatique d'un site différent (l'iléon), et une composante carcinoïde au sein d'un tératome. En 2008, Stroosma et Delaere [43] ont fait une revue de la littérature sur les 62 tumeurs publiées et ont relevé : 71 % de tumeurs primaires avec un âge médian de 48 ans et une taille médiane de 4 cm, 10 % de localisation métastatique toujours à point de départ iléal avec un âge de 61 ans et une taille de 24 mm et 19 % de composante carcinoïde dans un tératome, pour un âge de 38 ans et une taille de 4 cm.

Cette revue a dénombré sept évolutions métastatiques (16 %) chez les 44 patients ayant une tumeur primaire : six au diagnostic et un patient deux ans après le diagnostic initial. La taille tumorale des patients non métastatiques était de 36 mm (8–110) contre 70 mm (25–100) chez les patients ayant une évolution métastatique. Ce facteur pronostique était déjà bien connu pour les localisations gastro-intestinales avec une taille limite de 2 cm : une survie à 5 ans proche de 100 % si la taille tumorale était inférieure à 2 cm contre seulement 40 % pour les tailles supérieures.

Macroscopiquement, la lésion est homogène, brune. Histologiquement, il est difficile de différencier les tumeurs carcinoïdes bénignes des formes malignes. Il s'agit le plus souvent d'une prolifération de type neuroendocrine différenciée, constituée de petites cellules au cytoplasme réduit et au noyau rond homogène. L'activité mitotique est faible. L'immunomarquage est positif pour la chromogranine et la NSE.

La découverte d'une tumeur carcinoïde impose un bilan biologique complet avec les dosages précédemment énoncé et un bilan radiologique d'extension comprenant un octréoscanner, et une consultation avec un gastro-entérologue. L'octréoscanner [44] a une sensibilité de 96 % pour la recherche de localisation métastatique contre 50 % pour la scintigraphie au méta-iodo-benzylguanidine (MIBG).

Échographiquement [45], les tumeurs carcinoïdes testiculaires sont souvent bien limitées dans le parenchyme testiculaire, hypoéchogènes, avec des calcifications et une hypervascularisation à l'examen Doppler.

Le diagnostic préopératoire est souvent difficile à faire, le traitement de choix reste l'orchidectomie radicale par voie inguinale. Dans la littérature, le suivi médian est de deux ans. Six décès ont été rapportés pour les tumeurs primaires, soit 14 % à un délai de 78 mois (1–228) et trois patients pour les localisations métastatiques, soit 50 %. Aucun décès n'a été rapporté pour les contingents carcinoïdes au sein d'un tératome. La prise en charge thérapeutique de ce troisième sous-type suit celle des tératomes testiculaires.

Aucune recommandation de suivi n'est disponible. Il apparaît important de suivre ces patients régulièrement, à long terme, avec un examen clinique, octréoscanner et bilan biologique. Dans le suivi des tumeurs gastro-intestinales, il semble plus opportun de doser la chromogranine A que le 5-HIAA.

> " *Point fort*
>
> • Bilan endocrinien et octréoscanner indispensables, traitement par orchidectomie radicale.

Lymphomes testiculaires

Les lymphomes primaires testiculaires sont les tumeurs testiculaires les plus fréquentes chez les hommes de plus de 60 ans. Ils représentent 5 à 9 % des néoplasies testiculaires et 1 à 2 % des lymphomes non hodgkiniens.

Lymphome à larges cellules B diffuses

L'âge médian au diagnostic est de 65 ans. Entre 80 et 90 % des lymphomes primaires testiculaires sont de ce type. Cliniquement, la maladie est souvent limitée à une masse testiculaire, non douloureuse [46], une atteinte bilatérale est possible (35 %). Par définition, les lymphomes testiculaires sont un stade I ou II dans 50 à 60 % des cas et 20 à 30 % respectivement. Pour les stades III ou IV, il est impossible de déterminer si l'atteinte testiculaire est primaire ou métastatique, elle est traitée comme une atteinte métastatique.

Le bilan radiologique doit comporter une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, une biopsie ostéomédullaire, une ponction lombaire plus ou moins un PET-tomodensitométrie (TDM). De multiples études ont montré que ces tumeurs ont une tendance continue à récidiver, même dix à 14 ans après la prise en charge initiale. Le risque d'atteinte du testicule controlatéral est de 15 % à trois ans et de 42 % à 15 ans en l'absence d'irradiation scrotale. Celui d'atteinte du système nerveux central est de 20 % à 5 ans et de 35 % à dix ans. Cependant, la majorité des récidives arrivent pendant les deux premières années.

Depuis les années 2000, la survie globale à cinq ans est passée de 56,3 à 86,6 %. En effet, la littérature a démontré un bénéfice en faveur d'une prise en charge thérapeutique multimodale. Confirmée dernièrement par une étude prospective, de phase II, l'International Extranodal Lymphoma Study Group 10 (IELSG-10) [47]. Cette étude a déterminé l'efficacité et la tolérance d'un protocole comprenant : l'orchidectomie diagnostique, une chimiothérapie par *chemotherapy regimen non hodgkin lymphoma* (R-CHOP 21) (six cures pour les stades I, trois cures pour les stades II puis évaluation de la réponse suivie par trois cures si réponse complète ou par cinq cures si réponse partielle), une prophylaxie neuroméningée intrathécale par méthotrexate (quatre doses), puis une radiothérapie du testicule controlatéral (30 Gy) pour les stades I, associée à une irradiation des aires ganglionnaires pour les stades II. Après un suivi médian de 65 mois, sur les 53 patients inclus, la survie sans progression et la survie globale étaient de 74 % et de 85 % respectivement. Dix patients ont progressé ou récidivé : deux atteintes ganglionnaires, trois atteintes du système nerveux central, cinq atteintes extraganglionnaires, mais aucune récidive au niveau du testicule controlatéral, au prix d'une tolérance intermédiaire.

Autres lymphomes

D'autres lymphomes peuvent atteindre le testicule, notamment les lymphomes de Burkitt, en zone d'endémie du virus Epstein-Barr.

Il convient de signaler une étude internationale sur six lymphomes folliculaires testiculaires [48], chez des enfants et des adolescents, traités avec succès (100 % de survie sans progression à 73 mois de suivi [6–96]) par orchidectomie puis par une chimiothérapie associant cyclophosphamide, vincristine, prednisone et doxorubicine (COPAD).

> " *Point fort*
>
> • Prise en charge thérapeutique multimodale.

Métastases testiculaires

Elles correspondent à 60 % des tumeurs testiculaires des patients âgés de plus de 50 ans. Par ordre de fréquence, elles ont pour origine la prostate, le poumon, un mélanome, le côlon. Le plus souvent, les métastases testiculaires sont découvertes dans un contexte de néoplasie déjà connue : extension d'une tumeur de voisinage ou tumeur disséminée. Rarement, elles sont le mode de révélation d'une tumeur méconnue. Leur prise en charge est fonction de la prise en charge de la néoplasie initiale.





> " *Point fort*
>
> • Le traitement est l'orchidectomie avec prise en charge de la néoplasie primitive.

> " *Points essentiels*
>
> • Les tumeurs non germinales du testicule sont majoritairement représentées par les tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique. Ces tumeurs sont majoritairement bénignes avec environ 10 % de formes métastatiques. Toute tumeur testiculaire avec manifestation endocrinienne doit faire penser à ces tumeurs.
> • Un traitement chirurgical conservateur est maintenant recommandé pour les tumeurs à cellules de Leydig en l'absence de facteurs cliniques de mauvais pronostic et nécessite obligatoirement un examen anatomopathologique extemporané à la recherche des critères de malignité.
> • Le séminome spermatocytaire doit être connu pour son évolution favorable, ne nécessitant pas de traitement adjuvant à l'orchidectomie.
> • Face à une tumeur carcinoïde testiculaire toujours rechercher une autre atteinte, notamment iléale.
> • Les lymphomes testiculaires nécessitent une prise en charge thérapeutique multimodale.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985;**9**:177–92.
[2] Ahmed HU, Arya M, Muneer A, Mushtaq I, Sebire NJ. Testicular and paratesticular tumours in the prepubertal population. *Lancet Oncol* 2010;**11**:476–83.
[3] Gulbahce HE, Lindeland AT, Engel W, Lillemoe TJ. Metastatic Leydig cell tumor with sarcomatoid differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 1999;**123**:1104–7.
[4] Leonhartsberger N, Ramoner R, Aigner F, Stoehr B, Pichler R, Zangerl F, et al. Increased incidence of Leydig cell tumours of the testis in the era of improved imaging techniques. *BJU Int* 2011;**108**:1603–7.
[5] Liu G, Duranteau L, Carel JC, Monroe J, Doyle DA, Shenker A. Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. *N Engl J Med* 1999;**341**:1731–6.
[6] Libe R, Fratticci A, Lahlou N, Jornayvaz FR, Tissier F, Louiset E, et al. A rare cause of hypertestosteronemia in a 68-years-old patient: a Leydig cell tumor due to a somatic GNAS (guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1)-activating mutation. *J Androl* 2012;**33**:578–84.
[7] Carvajal-Carmona LG, Alam NA, Pollard PJ, Jones AM, Barclay E, Wortham N, et al. Adult Leydig cell tumors of the testis caused by germline fumarate hydratase mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:3071–5.
[8] Butruille C, Marcelli F, Ghoneim T, Lemaitre L, Puech P, Leroy X, et al. Prise en charge des nodules testiculaires dans une population de patients infertiles. *Prog Urol* 2012;**22**:45–52.
[9] Huyghe E, Nohra J, Vezzozi D, Daudin M, Bennet A, Caron P, et al. Fertilité avant et après traitement des patients présentant une tumeur à cellules de Leydig. *Prog Urol* 2007;**17**:841–5.
[10] Maizlin ZV, Belenky A, Kunichezky M, Sandback J, Strauss S. Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color doppler sonographic appearance. *J Ultrasound Med* 2004;**23**:959–64.
[11] Lee G, Lee JH, Lee WA. F-18 FDG PET/CT imaging of a Leydig cell tumor. *Clin Nucl Med* 2010;**35**:202–4.
[12] Camparo P, Houlgatte A. Classification des tumeurs testiculaires. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-650-A-11, 2008.
[13] Featherstone JM, Fernando HS, Theaker JM, Simmonds PD, Hayes MC, Mead GM. Sex cord stromal testicular tumors: a clinical series-uniformly stage I disease. *J Urol* 2009;**181**:2090–6.
[14] Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. Leydig cell tumour of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of non metastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;**22**:1361–7.
[15] Passman C, Urban D, Klemm K, Lockhart M, Kenney P, Kolettis P. Testicular lesions other than germ cell tumours: feasibility of testis-sparing surgery. *BJU Int* 2008;**103**:488–91.
[16] Valla JS. Testis-sparing surgery for benign testicular tumors in children. *J Urol* 2001;**165**:2280–3.
[17] Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;**57**:780–90.
[18] Loeser A, Vergho DC, Katzenberger T, Brix D, Kocot A, Spahn M, et al. Testis-sparing surgery versus radical orchiectomy in patients with Leydig cell tumors. *Urology* 2009;**74**:370–2.
[19] Di Tonno F, Tavolini IM, Belmonte P, Bertoldin R, Cossaro E, Curti P, et al. Lessons from 52 patients with Leydig cell tumor of the testis: the GUONE (North-Eastern Uro-Oncological Group, Italy) experience. *Urol Int* 2009;**82**:152–7.
[20] Suardi N, Strada E, Colombo R, Freschi M, Salonia A, Lania C, et al. Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, long-term follow-up and the role of organ-sparing surgery in a single-institution experience. *BJU Int* 2009;**103**:197–200.
[21] Carmignani L, Colombo R, Gadda F, Galasso G, Lania A, Palou J, et al. Conservative surgical therapy for leydig cell tumor. *J Urol* 2007;**178**:507–11.
[22] Giannarini G, Mogorovich A, Menchini Fabris F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, et al. Long-term followup after elective testis sparing surgery for Leydig cell tumors: a single center experience. *J Urol* 2007;**178**:872–6.
[23] Froehner M, Beuthien-Baumann B, Dittert DD, Schuler U, Wirth MP. Lack of efficacy of imatinib in a patient with metastatic Leydig cell tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;**58**:716–8.
[24] Catalano S, Panza S, Malivindi R, Giordano C, Barone I, Bossi G, et al. Inhibition of Leydig tumor growth by farnesoid X receptor activation: the in vitro and in vivo basis for a novel therapeutic strategy. *Int J Cancer* 2012;**132**:2237–47.
[25] Gomez Garcia I, Romero Molina M, Lopez-Garcia Moreno A, Buendia Gonzalez E, Rubio Hidalgo E, Bolufer E, et al. Sertoli cell tumor, a rare testicular tumor, our experience and review of the literature. *Arch Esp Urol* 2010;**63**:392–5.
[26] Libe R, Horvath A, Vezzosi D, Fratticci A, Coste J, Perlemoine K, et al. Frequent phosphodiesterase 11A gene (*PDE11A*) defects in patients with Carney Complex (CNC) caused by PRKAR1A mutations: PDE11A may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**:208–14.
[27] Chang H, Guillou F, Taketo MM, Behringer RR. Overactive beta-catenin signaling causes testicular Sertoli cell tumor development in the mouse. *Biol Reprod* 2009;**81**:842–9.
[28] Young RH, Koelliker DD. ScullyRE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified. A clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;**22**:709–21.
[29] Partalis N, Tzardi M, Barbagadakis S, Sakellaris G. Juvenile granulosa cell tumor arising from intra-abdominal testis in newborn: case report and review of the literature. *Urology* 2012;**79**:1152–4.
[30] Hanson JA, Ambaye AB. Adult testicular granulosa cell tumor: a review of the literature for clinicopathologic predictors of malignancy. *Arch Pathol Labo Med* 2011;**135**:143–6.
[31] Jimenez-Quintero LP, Ro JY, Zavala-Pompa A, Amin MB, Tetu B, Ordoñez NG, et al. Granulosa cell tumor of the adult testis: a clinicopathologic study of seven cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1993;**24**:1120–5.
[32] Harrisson MR, Huang W, Liu G, Gee J. Response to antiangiogenesis therapy in a patient with advanced adult-type testicular granulosa cell tumor. *Oncology* 2009;**23**:792–5.
[33] Chung PW, Bayley AJ, Sweet J, Jewett MA, Tew-George B, Gospodarowicz MK, et al. Spermatocytic seminoma: a review. *Eur Urol* 2004;**45**:495–8.
[34] Waheeb R, Hofmann MC. Human spermatogonial stem cells: a possible origin for spermatocytic seminoma. *Int J Androl* 2011;**34**:296–305.
[35] Aggarwal N, Parwani AV. Spermatocytic seminoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;**133**:1985–8.
[36] Schoborg TW, Whittaker J, Lewis CW. Metastatic spermatocytic seminoma. *J Urol* 1980;**124**:739–41.
[37] Matoska J, Ondrus D, Hornak M. Metastatic spermatocytic seminoma: a case report with light microscopic, ultrastructural and immunohistochemical findings. *Cancer* 1988;**62**:1197–201.
[38] Steiner H, Gozzi C, Verdorfer I, Mikuz G, Bartsch G, Hobisch A. Metastatic spermatocytic seminoma – an extremely rare disease. *Eur Urol* 2006;**49**:183–6.
[39] Shah KH, Maxted WC, Chun B. Epidermoid cysts of the testis: a report of three cases and an analysis of 141 cases from the world literature. *Cancer* 1981;**47**:577–82.
[40] Pires-Goncalves L, Silva C, Teixeira M, Costa-Dias S, Sousa-Mendes V. Testicular epidermoid cyst – ultrasound and MR typical findings with macroscopy correlation. *Int Braz J Urol* 2011;**37**:534–5.
[41] Price Jr EB. Epidermoid cysts of the testis: a clinical and pathologic analysis of 69 cases from the testicular tumor registry. *J Urol* 1969;**102**:708–13.
[42] Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Poulos CK, Sung MT, Beck SD, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization analysis of chromosome 12p abnormalities is useful for distinguishing epidermoid cysts of the testis from pure mature teratoma. *Clin Cancer Res* 2006;**12**:5668–72.
[43] Stroosma OB, Delaere KP. Carcinoid tumours of the testis. *BJU Int* 2008;**101**:1101–5.
[44] Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2012;**6**:6–32.
[45] Park SB, Kim JK, Cho KS. Imaging findings of a primary bilateral testicular carcinoid tumor associated with carcinoid syndrome. *J Ultrasound Med* 2006;**25**:413–6.
[46] Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, Williams MV. Primary testicular lymphoma. *Clin Oncol* 2012;**24**:358–65.

[47] Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and controlateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;**20**:2766–72.
[48] Lones MA, Raphael M, McCarthy K, Wotherspoon A, Terrier-Lacombe MJ, Ramsay AD, et al. Primary follicular lymphoma of the testis in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;**34**:68–71.

Pour en savoir plus

Suply E, Héloury Y, Leclair MD. Tumeurs testiculaires de l'enfant. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-160-A-10, 2008.
Menon S, Kuhn JM. Gynécomastie. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-034-G-10, 2009.
Ravel C, Berthaut I, Siffroi JP. Infertiliés masculines. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-032-E-10, 2009.

M. Fouquet, Interne.
F. Bruyère, Professeur des Universités, praticien hospitalier (f.bruyere@chu-tours.fr).
Service d'urologie, Centre hospitalo-universitaire de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Fouquet M, Bruyère F. Tumeurs non germinales du testicule. EMC - Urologie 2014;7(2):1-9 [Article 18-650-A-50].



18-650-B-20

Tumeurs testiculaires primitives à expression endocrine

J.-M. Kuhn

Une proportion non négligeable des tumeurs primitivement testiculaires se développe à partir de contingents cellulaires qui possèdent, au moins potentiellement, une capacité de synthèse hormonale. Lorsqu'elle existe, cette sécrétion, qu'il s'agisse de stéroïdes ou de peptides, peut être responsable de manifestations endocriniennes susceptibles de précéder de longue date l'extériorisation de la tumeur. Parmi les trois situations cliniques qui peuvent être observées, la mise en évidence d'une masse scrotale sans signe endocrinien d'accompagnement évident est la plus fréquente. L'enquête endocrinienne se justifie néanmoins à titre diagnostique et surtout en raison de sa valeur de marqueur pronostique et de paramètre de suivi thérapeutique. Ailleurs, c'est le tableau endocrinien qui attire l'attention, qu'il s'agisse d'une pseudopuberté précoce isosexuelle chez l'enfant, de signes de féminisation, de troubles érectiles ou d'infertilité chez l'adulte. L'évaluation hormonale, dont les résultats auront une forte valeur diagnostique, se justifie alors à la fois en raison de la nature des signes d'appel et, comme dans la situation précédente, par sa valeur ajoutée d'indicateur pronostique et de suivi thérapeutique. Enfin, tumeur testiculaire et signes endocriniens sont d'emblée associés. L'enquête hormonale, qui aura pour objectif de relier l'un à l'autre, garde dans cette situation tout son intérêt pronostic et de suivi de l'efficacité du traitement.

Mots-clés : Tumeur testiculaire ; Pseudopuberté précoce ; Gynécomastie ; Inclusions surrénaliennes intratesticulaires ; Bloc enzymatique en 21-hydroxylase ; Tumeur à cellules de Leydig ; Choriocarcinome ; Séminome ; Tumeur à cellules de Sertoli ; hCG ; 17-β-estradiol ; Testostérone ; Inhibine B

Plan

Introduction

Les tumeurs testiculaires primitives peuvent se développer à partir des deux grands contingents cellulaires de la gonade mâle : les cellules germinales, d'une part, les cellules du stroma spécialisé, d'autre part. Ces dernières incluent les cellules de Sertoli situées à l'intérieur des tubes séminifères et les cellules de Leydig localisées dans l'interstitium. Schématiquement, les tumeurs testiculaires sont classées en tumeurs germinales, séminomateuses ou non séminomateuses, et en tumeurs stromales. Les gonadoblastomes, empruntant des caractéristiques de l'une et l'autre catégorie, sont des tumeurs mixtes (Tableau 1).

Les néoplasies testiculaires primitives se développent le plus fréquemment entre 15 et 35 ans [1]. Elles représentent 2 % de l'ensemble des carcinomes de l'homme [2]. Elles se manifestent majoritairement par une augmentation isolée du volume de la glande. C'est le cas de 90 % des tumeurs testiculaires développées à partir des cellules germinales qui sont par ailleurs silencieuses sur le plan endocrinien, leur sécrétion se limitant à la production de facteurs paracrines [3].

Dans les autres cas, la tumeur conserve un potentiel sécrétoire emprunté au type cellulaire dont elle dérive. La sécrétion tumorale est alors responsable de tableaux cliniques, biologiques ou clinico-biologiques particuliers à forte valeur diagnostique et pronostique (Tableau 2). La sécrétion hormonale de la tumeur peut être responsable de signes susceptibles de précéder de plusieurs années l'apparition clinique de la masse tumorale. À la diversité des profils hormonaux possibles s'associe une variété de tumeurs dont les caractéristiques histologiques se répartissent entre bénignité totale et extrême malignité. Si une minorité de tumeurs germinales produisent des hormones actives, les tumeurs développées à partir des cellules stromales gardent le plus souvent la fonctionnalité sécrétoire de la cellule originelle (cellules de Leydig ou de Sertoli).

Volume 9 > n°1 > janvier 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(15)73062-1

Tableau 1.
Types histologiques des tumeurs primitivement testiculaires pouvant être responsables d'une expression endocrinienne.

Tumeurs du stroma testiculaire spécialisé (1 à 2 % des tumeurs testiculaires primitives)
Tumeurs à cellules de Leydig
Tumeurs à cellules de Sertoli
Tumeurs germinales (95 % des tumeurs testiculaires primitives)
Séminomes purs
Dysembryomes
Choriocarcinomes
Tératomes
Tumeurs composites (4/10)
Gonadoblastomes
Tumeurs neuroendocrines primitives du testicule

Tableau 2.
Différentes sécrétions hormonales décrites au cours des tumeurs testiculaires primitives révélées ou accompagnées par des symptômes endocriniens cliniques et/ou biologiques.

Sécrétion tumorale	Types tumoraux	Références
Hormones stéroïdes		
Testostérone	T à cellules de Leydig, T à cellules de Sertoli	[4–7]
17-β-estradiol	T à cellules de Leydig, T à cellules de Sertoli, gonadoblastomes	[8–13]
Progestérone	T à cellules de Leydig	[14]
DHEA		[15, 16]
Δ-4-androstènedione	T à cellules de Leydig	[15]
Cortisol	T à cellules de Leydig	[17]
Hormones peptidiques		
hCG	Choriocarcinomes, séminomes	[18, 19]
Inhibine B	T à cellules de Leydig, T à cellules de Sertoli	[20]
PTHrp	Séminomes	[21, 22]
EPO	Séminomes	[1, 23]
Prolactine	Dysembryomes, tératomes	[24]
HPL	Dysembryomes, tératomes	[25]
ACTH	Dysembryomes, tératomes	[26]
Calcitonine	Dysembryomes, tératomes	[27]
Big IGF-2	T à cellules de Leydig	[28]
Autres		
Sérotonine	Carcinoïdes	[29, 30]

T : tumeur ; DHEA : déhydroépiandrostérone ; hCG : hormone gonadotrophine chorionique ; PTHrp : *parathyroid hormone-related protein* ; EPO : érythropoïétine ; HPL : hormone lactogène placentaire ; ACTH : *adrenocorticotrophic hormone* ; IGF : *insulin-like growth factor*.

Situations devant faire évoquer le diagnostic

Quatre principales situations amènent à évoquer le diagnostic de tumeur testiculaire primitive à expression endocrine :

- le signe révélateur peut être une augmentation de volume d'un hémiscrotum. Si la démarche diagnostique conclut à la présence d'une tumeur testiculaire, il convient de préciser par un examen clinique complet et la mesure de certains paramètres biologiques si cette lésion est responsable d'une sécrétion hormonale anormale qui peut servir à la fois d'élément diagnostique et de marqueur de suivi ;
- au contraire, des anomalies endocriniennes, cliniques et/ou biologiques peuvent révéler l'affection. La sécrétion tumorale peut aboutir à des tableaux cliniques variés allant de la pseudopuberté précoce chez l'enfant à l'infertilité, à la dysfonction érectile ou au syndrome de féminisation chez l'adulte. Chacune de ces présentations doit amener à rechercher la présence d'une tumeur testiculaire. Lorsque c'est le cas, elle est souvent aisément mise en évidence cliniquement. Néanmoins, une lésion de petite taille peut rester difficile à identifier même par un examen clinique soigneux. La réalisation d'examens complémentaires, au premier rang desquels se place l'échographie à haute définition, doit permettre de rattacher la symptomatologie endocrinienne à la tumeur testiculaire ; certaines tumeurs primitivement testiculaires occultes ou involutives [31] peuvent être révélées par des métastases (notamment ganglionnaires) dont la sécrétion d'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) est responsable des anomalies endocriniennes. Dans une telle situation, des examens radiologiques précis (échographie, imagerie par résonance magnétique [IRM]) de la région testiculaire, au besoin répétés, ou si nécessaire l'examen anatomopathologique d'une métastase, permettent d'identifier le foyer testiculaire initial, d'y rattacher les métastases sécrétrices et de traiter l'ensemble comme une authentique tumeur testiculaire ;
- des examens d'imagerie, réalisés pour une autre raison, peuvent amener à la découverte inattendue d'une tumeur testiculaire. Des « incidentalomes » testiculaires, correspondant à des tumeurs possédant un potentiel sécrétoire, peuvent ainsi être révélés sur des radiographies standards s'il s'agit d'une lésion partiellement calcifiée [32], par l'échographie [33] ou par la tomographie par émission de positons-scan (TEP-scan) [34, 35]. La démarche consiste alors à vérifier si cet « incidentalome » s'accompagne d'anomalies endocriniennes ;
- enfin, certaines situations particulières, qui s'expriment par une symptomatologie endocrinienne, sont sous-tendues par un substratum génétique (blocs enzymatiques surrénaliens, syndrome de McCune-Albright). L'identification de l'anomalie génétique rend souhaitable, au cours de son évaluation ou de sa surveillance, d'effectuer une recherche prospective de la présence d'une lésion tumorale testiculaire [36, 37].

Identification des masses ou tumeurs non primitivement testiculaires

Cette étape de la démarche diagnostique est, en principe, aisément franchie lorsqu'une masse testiculaire est associée à des anomalies endocriniennes cliniques et/ou biologiques. Reste alors à préciser de quel type est la tumeur, élément déterminant pour le choix de l'attitude thérapeutique et l'évaluation pronostique.

Lorsque la symptomatologie est uniquement locale (masse testiculaire) ou s'exprime exclusivement par les manifestations endocriniennes sans qu'une tumeur testiculaire puisse être mise en évidence, un certain nombre de diagnostics différentiels doivent être envisagés.

En présence d'une masse scrotale en apparence isolée, le recueil des antécédents médicaux, des prises médicamenteuses, un examen clinique soigneux et complet, la détermination de certains marqueurs plasmatiques et la réalisation d'examens de visualisation doivent permettre d'écarter ce qui n'est pas lié à une tumeur primitivement testiculaire même s'il existe une anomalie du profil hormonal. Ainsi, examen clinique et échographie doivent permettre d'établir le diagnostic de séquelles d'épididymite, de kyste épididymaire, d'hydrocèle ou de varicocèle. Un contexte général de néoplasie peut amener à rattacher une masse testiculaire à une métastase du foyer d'origine (hématologique ou solide).

La mise en évidence d'une augmentation bilatérale du volume du contenu des bourses amène à évoquer d'autres hypothèses diagnostiques.

Les tuméfactions intrascrotales liées au développement de reliquats surrénaliens ectopiques s'observent dans des contextes pathologiques particuliers qui ont en commun une élévation de la sécrétion d'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH). La persistance

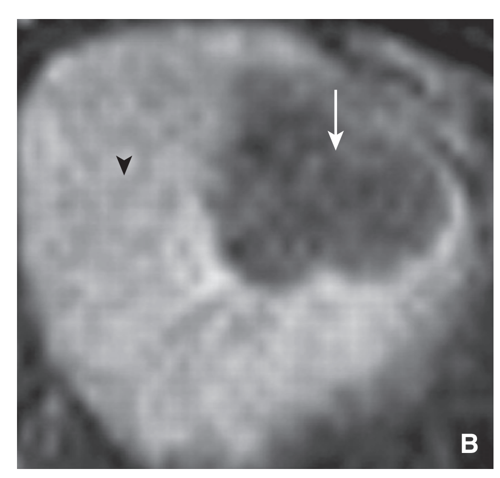


Figure 1. Aspect par résonance magnétique nucléaire de reliquats surrénaliens intrascrotaux bilatéraux, mimant cliniquement des tumeurs testiculaires (d'après [39]) (A, B). Inclusions surrénaliennes (flèches) et parenchymes testiculaires (têtes de flèches).

de reliquats de tissu surrénalien le long du trajet migratoire du testicule embryonnaire et l'effet trophique de l'ACTH, sécrétée en excès lors de blocs enzymatiques surrénaliens [38], expliquent l'apparition de ces tumeurs intrascrotales. Les critères de diagnostic incluent :

- le contexte, le bloc enzymatique surrénalien, de forme « classique », qui a souvent été précédemment identifié ;
- la bilatéralité des masses tumorales (en outre parfois multiples), situation de loin la plus fréquente [39] (Fig. 1), même s'il existe des formes unilatérales susceptibles de mimer l'aspect d'une tumeur primitivement testiculaire ; et
- les résultats de la mesure des taux plasmatiques d'ACTH et des précurseurs stéroïdiens du cortisol.

La régression du volume tumoral, et consécutivement la normalisation de la fertilité, est possible après inhibition adéquate de la sécrétion corticotrope. Cela peut n'être cependant obtenu qu'au prix de l'utilisation de doses « supraphysiologiques » de dexaméthasone, ce qui n'apparaît pas souhaitable, ces modalités thérapeutiques exposant aux inconvénients classiques de la corticothérapie prolongée. Même après freinage adéquat de la sécrétion d'ACTH, la régression du volume tumoral est souvent inconstante et pose alors de difficiles problèmes diagnostiques (d'autant qu'une possible association d'authentiques tumeurs à cellules de Leydig à un bloc enzymatique surrénalien en 11-β-hydroxylase [37] a été montrée) et thérapeutiques. De façon anecdotique, la reviviscence de reliquats surrénaliens intrascrotaux a été décrite au cours de syndromes de Nelson (développement d'un adénome hypophysaire corticotrope dans les suites d'une surrénalectomie bilatérale) [40].

Une hypertrophie testiculaire bilatérale peut s'observer dans certains autres cadres pathologiques (Tableau 3) susceptibles de s'inscrire dans un contexte génétique (syndrome de McCune-Albright [41], syndrome de l'X fragile [42]) ou non (hypothyroïdie primaire non traitée [43], adénome hypophysaire sécréteur de *follicle stimulating hormone* [FSH]). Cette dernière situation caractérisée sur le plan biologique par une élévation des taux plasmatiques de FSH et d'inhibine B a pu être observée chez l'adolescent [44] et chez l'adulte [45, 46], mais reste exceptionnelle.

Lorsque ce sont les symptômes endocriniens qui sont révélateurs, la recherche d'une tumeur testiculaire est la règle. L'évaluation clinique, complétée par une échographie, peut cependant ne rien révéler alors que la production de stéroïdes est anormale. Cette situation peut correspondre à une production testiculaire non tumorale de stéroïdes sexuels. Entrent dans ce cadre la « testotoxicose » de l'enfant, liée à une mutation activatrice du récepteur de la *luteinizing hormone*/hormone gonadotrophine chorionique (LH/hCG) exprimé par les cellules de Leydig et les tumeurs extratesticulaires sécrétrices d'hCG de l'enfant ou de l'adulte. Ces dernières peuvent se développer dans des sites aussi variés que le système nerveux central, le médiastin, le tube digestif ou le rein [18].

Tableau 3.
Situations au cours desquelles est observée une augmentation bilatérale du volume scrotal associée à des anomalies endocriniennes.

Types des masses intrascrotales bilatérales	Situations prédisposantes
Tumeurs à cellules de Leydig	Rares formes bilatérales
Tumeurs à cellules de Sertoli	Syndrome de Peutz-Jeghers
	Syndrome de Carney
Inclusions surrénaliennes intratesticulaires	Blocs enzymatiques surrénaliens
Macro-orchidies non tumorales	Syndrome de McCune-Albright
	Hypothyroïdie primaire non traitée
	Syndrome de l'X fragile
	Adénome hypophysaire sécréteur de FSH
	Acromégalie

FSH : *follicle stimulating hormone.*

■ Précision du type de tumeur testiculaire primitive

La tumeur testiculaire affirmée et les autres causes d'intumescence scrotale écartées, reste à préciser le type de la lésion. Cela conditionne l'attitude thérapeutique, le pronostic et les modalités de la surveillance. Cette étape repose sur le recueil d'un certain nombre d'éléments clés :

- l'âge du patient ;
- ses antécédents personnels ;
- les éventuelles prises médicamenteuses ;
- les données de l'examen clinique ;
- les résultats d'un certain nombre d'examens complémentaires de première ligne.

Fonction du mode de présentation initial, ils peuvent inclure la mesure des taux plasmatiques des stéroïdes sexuels (17-β-estradiol [E_2], testostérone [T], etc.), d'hormones peptidiques (FSH, LH, hCG, inhibine B, etc.), de marqueurs tumoraux (α-fœtoprotéine, β-hCG, lactodéshydrogénase (LDH), *neuron specific enolase* (NSE), phosphatases alcalines placentaires), et des examens de visualisation (échographie, IRM, etc.).

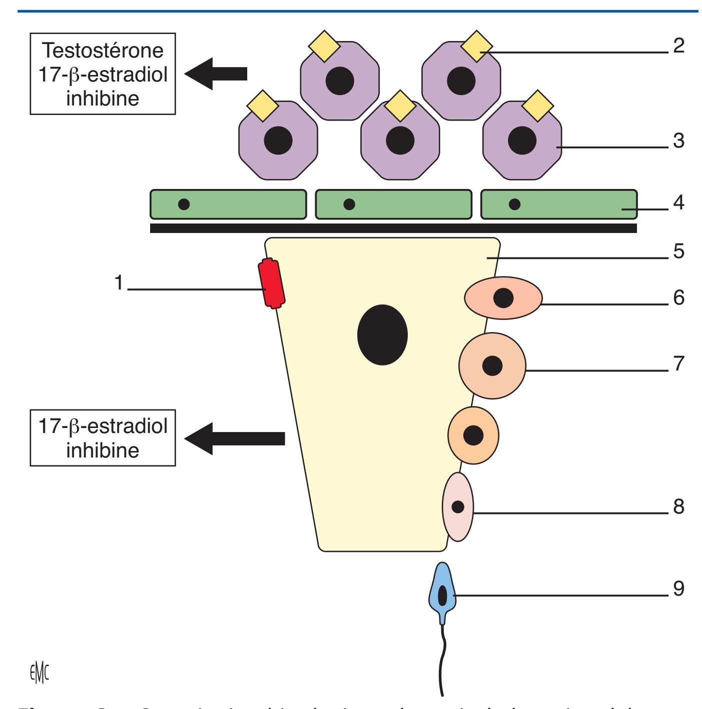


Figure 2. Organisation histologique du testicule humain adulte normal. 1. Récepteur de la *follicle stimulating hormone* ; 2. récepteur de la *luteinizing hormone* ; 3. cellules de Leydig ; 4. cellules péritubulaires ; 5. cellules de Sertoli ; 6. spermatogonie ; 7. spermatocyte ; 8. spermatides ; 9. spermatozoïde.

■ Tumeurs du stroma testiculaire spécialisé

Tumeurs à cellules de Leydig

Située au sein de l'interstitium testiculaire (Fig. 2), la cellule de Leydig mature est le lieu de production des stéroïdes sexuels (T et E_2). La T est majoritairement libérée dans la circulation tandis qu'une part mineure est soit transformée in situ par aromatisation en E_2, soit 5α réduite en dihydrotestostérone (DHT) avant d'être sécrétée. La présence au sein de la cellule de Leydig des enzymes nécessaires à cette synthèse a été confirmée par immunohistochimie et par des approches de biologie moléculaire. La stéroïdogenèse ne représente cependant pas la seule sécrétion de la cellule de Leydig qui est également capable de produire de nombreux peptides dont l'inhibine et des dérivés de la proopiomélanocortine.

La synthèse et la sécrétion de T sont sous le contrôle de la LH hypophysaire. Celle-ci stimule la stéroïdogenèse leydigienne après liaison à son récepteur métabotropique positivement couplé à l'adénylyl-cyclase. La liaison de la LH à ce récepteur induit une cascade d'événements intracellulaires : activation de la 20-22 P450scc (enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol), de la protéine StAR, du récepteur périphérique des endozépines, etc., ensemble d'événements qui aboutit à la production de T (Fig. 3).

Le rétrocontrôle exercé sur la sécrétion gonadotrope s'effectue principalement au niveau de l'hypothalamus. Elle implique la T et ses métabolites actifs DHT et E_2. Ce dernier est également capable d'exercer, chez l'homme, une rétroaction négative directe sur la sécrétion hypophysaire de FSH. C'est par leur action intratesticulaire et leur interférence avec les mécanismes régulateurs physiologiques des fonctions gonadiques que les sécrétions hormonales provenant d'une tumeur à cellules de Leydig (TCL) vont être responsables des symptômes cliniques et de profils biologiques particuliers.

Les TCL sont rares. Elles ne représentent en effet que 1 à 3 % des néoplasies testiculaires [4, 47]. Cinquante à 55 % d'entre elles s'observent entre 15 et 50 ans, 25 % chez l'homme plus âgé et un peu moins de 20 % chez l'enfant entre 5 et 9 ans. Quatre-vingt-dix-sept pour cent de ces lésions sont unilatérales et la majorité d'entre elles est bénigne. Les 10 % de formes malignes sont l'apanage de l'adulte plus âgé (âge moyen au diagnostic : 63 ans) [4]. La survenue d'une TCL apparaît favorisée par certains facteurs prédisposant comme la cryptorchidie [5] ou la défaillance sertolienne. Quelques cas ont été rapportés au cours du syndrome de Klinefelter [4]. La symptomatologie emprunte ses signes au volume tumoral, d'une part, aux sécrétions hormonales de la lésion, d'autre part. Associés, ils donnent un tableau évocateur alors qu'à l'inverse, dissociés ou incomplets, ils rendent le diagnostic plus difficile.

La forme typique se caractérise par l'association d'une tumeur testiculaire unilatérale et de signes endocriniens cliniques et biologiques évocateurs.

Chez l'enfant, c'est un tableau de pseudopuberté précoce (survenant habituellement entre 5 et 9 ans), associant virilisation, accélération de la croissance et de la maturation osseuse, qui attire l'attention. La gynécomastie n'est observée que dans 10 % des cas [4]. L'examen testiculaire retrouve une asymétrie testiculaire qui est confirmée par l'échographie. Celle-ci révèle une image arrondie hypoéchogène correspondant à la lésion tumorale. La testostéronémie est élevée et peut atteindre des valeurs s'inscrivant dans la fourchette normale de l'adulte. Elle peut s'associer à une élévation des taux plasmatiques de déhydroépiandrostérone ou de Δ-4-androstènedione [15]. Bien qu'une induction de la spermatogenèse ait pu être mise en évidence au contact de la tumeur, c'est la prolifération tumorale qui est responsable de l'augmentation unilatérale du volume gonadique. La sécrétion de T par les cellules tumorales est responsable du tableau de pseudopuberté précoce dont la gynécomastie est le plus souvent absente en raison du caractère privilégié de la sécrétion d'androgènes.

L'association de ce tableau clinique à une tumeur testiculaire unilatérale permet d'écarter un certain nombre de diagnostics. En effet, les inclusions intrascrotales pseudotumorales de reliquats surrénaliens chez des patients atteints d'un bloc enzymatique (responsable d'une pseudopuberté précoce), sont quasi constamment bilatérales. Les rares tumeurs à cellules de Sertoli se différencient des TCL par l'association à une gynécomastie dans 25 % des cas ou par leur inscription dans le contexte symptomatique du syndrome de Peutz-Jeghers ou du complexe de Carney. Les diagnostics de « testotoxicose » ou de pseudopuberté précoce s'inscrivant dans un syndrome McCune-Albright ne s'associent pas à une tumeur testiculaire. Ces deux entités, respectivement liées à des mutations activatrices du récepteur de la LH [48, 49] et de la sous-unité α_s de la protéine G [50], intéressent en effet l'ensemble du tissu leydigien qui est hyperplasique mais non tumoral [36]. Au demeurant, les mécanismes physiopathologiques présidant au développement d'une TCL chez l'enfant apparaissent assez fréquemment soustendus par l'existence d'une mutation somatique du récepteur de la LH qui se trouve activé de façon constitutive [4, 5, 47]. La mutation habituellement retrouvée se situe au « point chaud » 578 et aboutit au remplacement de l'acide aspartique par une histidine [51–54]. La conséquence en est une mise en route prématurée et indépendante de la LH de la stéroïdogenèse leydigienne [55]. Fait intéressant, la substitution de ce même acide aminé par une glycine ou une tyrosine est responsable d'une pseudopuberté précoce dont le substratum n'est pas tumoral mais lié à une hyperplasie leydigienne plus ou moins diffuse [51, 52, 56, 57]. Les TCL de l'enfant sont bénignes et peuvent être traitées par simple énucléation [58–60].

Chez l'adulte, ce sont le plus souvent des signes de féminisation qui attireront l'attention. La gynécomastie, uni- ou plus souvent bilatérale, caractéristique par son évolutivité et sa sensibilité, est présente chez environ un patient sur trois [8]. L'hyperœstrogénie est responsable de l'hyperpigmentation et de l'élargissement des aréoles mamelonnaires. La palpation retrouve un tissu glandulaire sensible, sans galactorrhée ni adénopathie dans les aires de drainage lymphatique. Une fois sur quatre, la gynécomastie s'accompagne d'une diminution de la libido et/ou d'une dysfonction érectile. Certains cas d'infertilité ont été révélateurs de TCL [61]. L'examen clinique attentif des organes génitaux externes est essentiel. Il permet de retrouver une asymétrie testiculaire, d'autant plus marquée que le testicule non

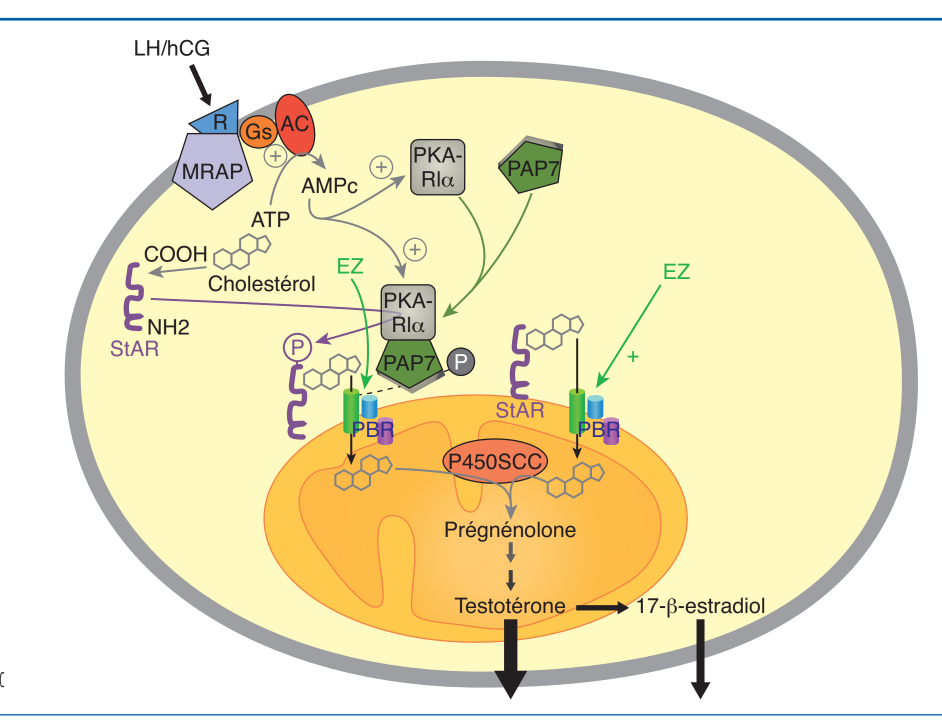


Figure 3. Éléments de la mécanique moléculaire intervenant dans l'activité hormonale de la cellule de Leydig humaine mature. LH/hCG : *luteinizing hormone*/hormone gonadotrophine chorionique ; MRAP : *melanocortin 2 receptor accessory protein* ; Gs : protéine Gs ; AC : adenylyl-cyclase ; ATP : adénosine triphosphate ; AMPc : acide adénosine monophosphorique cyclique ; StAR : protéine StAR ; EZ : endozépines ; PBR : récepteur des endozépines ; PKA-R1 : protéine kinase A ; PAP 7 : protéine PAP-7 ; P450scc : enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol.

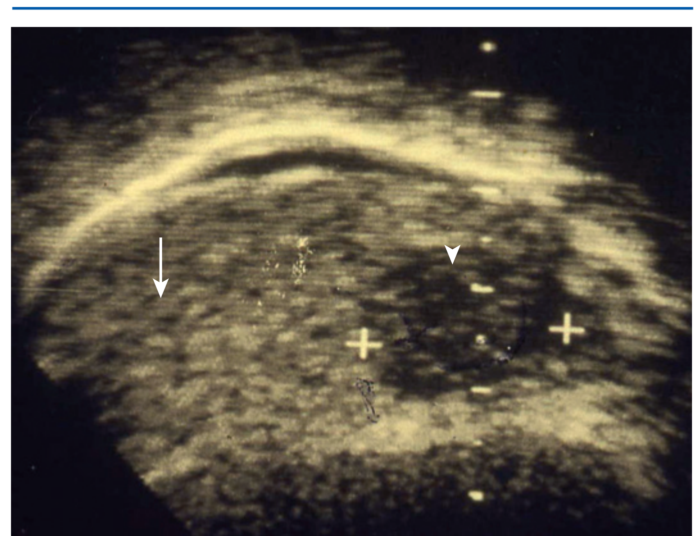


Figure 4. Aspect échographique d'une tumeur testiculaire à cellules de Leydig. Parenchyme testiculaire (flèche) et tumeur (tête de flèche).

tumoral est volontiers hypotrophique, ou d'identifier la tumeur sous forme d'un noyau dur et insensible au sein d'un testicule. L'échographie, systématique, confirme la présence d'une image arrondie hypoéchogène au sein du testicule hypertrophié (Fig. 4). Typiquement, le profil hormonal associe une élévation relative ou absolue de l'estradiolémie et une réduction du taux de base des gonadotrophines prédominant sur celui de la FSH [9, 62]. La testostéronémie est d'autant plus abaissée que le taux d'E_2 est élevé. Élément important du diagnostic, le taux d'hCG plasmatique est normal [61]. Assez paradoxalement, compte tenu de l'inflation œstrogénique, le taux de *sex hormone binding globulin* est le plus souvent normal. Enfin, dans un nombre non négligeable de TCL, les taux d'inhibine plasmatique sont élevés. Il peut s'agir, comme sur certains modèles animaux, de l'inhibine A, qui constitue alors un simple marqueur car elle n'est pas biologiquement active [63], ou de l'inhibine B reconnue comme responsable du rétrocontrôle sur la sécrétion hypophysaire de FSH [20].

Certains modèles animaux suggèrent que les TCL pourraient s'inscrire dans le cadre d'affections génétiques, d'autres que la surexpression de l'aromatase serait un mécanisme initiateur du développement tumoral. Si l'intervention de ces mécanismes est plausible, la physiopathologie exacte des TCL de l'homme adulte demeure néanmoins à ce jour inconnue. En particulier, la recherche de mutations somatiques responsables est le plus souvent négative [64], alors que des anomalies de l'arrangement chromosomique apparaissent d'observation fréquente [65]. La mutation 578 décrite chez l'enfant n'a, à ce jour, été retrouvée qu'exceptionnellement chez l'homme adulte [66]. Une mutation activatrice de la protéine $G_s\alpha$ (R201C) a été décrite dans deux cas [6, 67]. Dans l'un d'entre eux, le profil hormonal avait la particularité d'associer une hypertestostéronémie à l'inflation du taux d'estradiol [6]. Ont été également identifiées des mutations germinales touchant le gène de la fumarate-hydratase (*N64T* et *M411I*) qui ont fait suggérer la possibilité de leur rôle physiopathologique dans le développement tumoral par le biais de liens unissant hypoxie et angéïogenèse [66].

La sécrétion préférentielle d'E_2, fréquemment observée chez l'adulte, est liée à une aromatisation intratumorale excessive de la T. L'expression des gènes codant respectivement l'aromatase et les récepteurs des œstrogènes a été démontrée au sein de cellules de Leydig humaines normales et tumorales [68–70]. Le blocage de l'activité de l'aromatase de cellules leydigiennes tumorales œstrogénosécrétrices, étudiées in vitro, démontre bien que la T est le précurseur immédiat de la synthèse d'E_2 par ces tumeurs. Il a été suggéré que l'élévation du taux d'E_2 intratesticulaire puisse être impliqué dans le processus de tumorigenèse [70]. Au demeurant, cette élévation est source à la fois d'une inhibition de certaines activités enzymatiques (17-α hydroxylase, 17-20 desmolase) et d'une réduction de la spermatogenèse [71]. Ce dernier effet explique vraisemblablement l'infertilité observée dans un certain nombre de cas [72]. L'hyperœstrogénie systémique, qu'elle soit relative ou absolue, est responsable du syndrome clinique de féminisation et du profil particulier de la sécrétion gonadotrope. Si la fréquence des pulses spontanés de LH n'apparaît pas modifiée par l'hyperestradiolémie, l'amplitude des pics de LH est d'autant plus réduite que le taux d'E_2 est élevé [63]. L'abaissement de la T est ainsi directement lié au freinage E_2-dépendante de la sécrétion de LH (Fig. 5). En revanche, l'abaissement préférentiel des taux de FSH n'apparaît que partiellement lié à l'hyperestradiolémie. Il pourrait en effet s'expliquer par une action combinée de l'E_2, d'une part, et de l'inhibine B plasmatique, d'autre part, au niveau hypophysaire [20]. La responsabilité de la sécrétion tumorale est rétrospectivement démontrée par le retour sept fois sur dix d'une fertilité normale spontanée après l'énucléation élective de la tumeur [73].

Dans les formes typiques, l'association de stigmates cliniques opposés en fonction de l'âge, et l'identification clinique et/ou échographique d'une masse testiculaire unilatérale et d'un profil hormonal évocateur permettent d'aboutir aisément au diagnostic

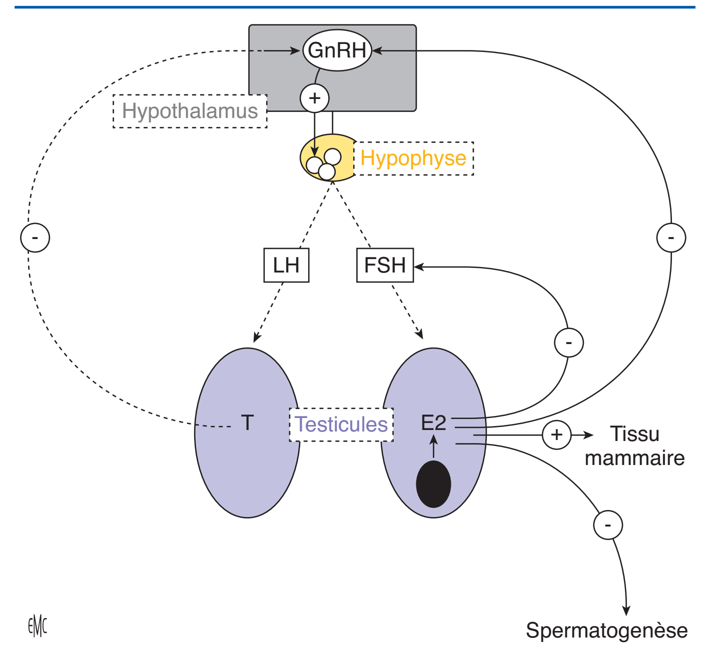


Figure 5. Mécanisme physiopathologique du profil hormonal plasmatique observé au cours des tumeurs testiculaires à cellules de Leydig sécrétrices d'œstrogènes de l'homme adulte. GnRH : *gonadotropin releasing hormone* ; LH : *luteinizing hormone* ; FSH : *follicle stimulating hormone.*

de TCL. Ce tableau idéal est néanmoins souvent pris en défaut en raison d'une expression clinique atypique, d'un profil hormonal non classique ou d'interprétation difficile, ou encore de l'absence de tumeur identifiable cliniquement ou même indétectable à l'échographie.

Si chez l'enfant le tableau est assez stéréotypé, nombreuses sont les formes atypiques de TCL de l'adulte. Dans 10 % des cas, le tableau se limite à la tumeur testiculaire qui est retrouvée au cours d'un examen clinique réalisé pour d'autres raisons, voire même à l'autopsie.

À l'inverse, les signes cliniques de féminisation peuvent être présents mais la tumeur testiculaire impalpable. Une TCL peut en effet donner des signes endocriniens patents alors que le petit volume tumoral ne permet pas son identification clinique. La précession pendant plusieurs années de la gynécomastie avant l'extériorisation clinique de la tumeur est une situation loin d'être exceptionnelle [47, 74]. L'échographie testiculaire est alors un examen clé à la fois par son innocuité et par ses performances. Elle permet de détecter sous forme d'une image arrondie hypoéchogène des tumeurs de petite taille ou dont la localisation au centre de la glande les rend inaccessibles à la palpation [9, 75]. Cet examen doit être répété si une première investigation s'avère négative, la tumeur pouvant s'extérioriser sur le plan échographique plusieurs mois après un premier bilan. Un tiers des tumeurs impalpables du testicule sont des TCL [76]. Si nécessaire, un examen par IRM peut être réalisé. L'injection de produit de contraste est suivie d'un renforcement marqué et homogène de l'image, particularité caractéristique des TCL [77].

Enfin, le profil hormonal de base peut être intégralement normal ou se limiter à une inflation des gonadotrophines. Un tel profil peut être lié à la modestie ou à l'intermittence de la sécrétion tumorale, ou encore à l'association à un hypogonadisme primaire [4] ou à une cryptorchidie [4, 78]. Les symptômes de féminisation étant susceptibles d'apparaître longtemps avant l'identification de la tumeur, il faudra avoir recours aux examens précités et savoir au besoin les répéter.

L'avancée en âge s'accompagne fréquemment d'un tableau plus ou moins prononcé d'hypoandrisme dont fait partie la gynécomastie. L'abaissement du rapport T/E_2, facteur physiopathologique déterminant de cette évolution, s'observe également au cours des TCL. Dans ce contexte, la responsabilité d'une TCL devra être d'autant moins méconnue que c'est à cet âge que s'accroît la proportion des lésions malignes. Elles peuvent être responsables de tableaux empruntant les stigmates des modifications du déficit androgénique lié à l'âge [79] ou encore plus atypiques : hypoglycémies par élévation du taux plasmatique d'IGF-2 libre [28], sécrétion de précurseurs hormonaux stéroïdiens : progestérone [14], Δ_4-androstènedione [16], hypertestostéronémie [6], syndrome de Cushing ACTH-indépendant [17]. Assez curieusement, alors que les cellules de Leydig normales et tumorales sont le siège de la synthèse de peptides dérivés de la pro-opïomélanocortine [80], aucun syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH n'a été décrit au cours des TCL. L'identification de la lésion responsable, à l'aide des moyens préalablement mentionnés, apparaît d'autant plus importante que ces lésions malignes, même traitées, ne permettent qu'une survie moyenne de quatre ans après leur diagnostic. Les métastases sont ganglionnaires trois fois sur quatre, pulmonaires une fois sur deux et dans un tiers des cas hépatiques ou osseuses. Il est par ailleurs important de signaler que certaines lésions définies comme histologiquement bénignes sont susceptibles de métastaser des années après leur exérèse.

Le traitement de première ligne de ces lésions est chirurgical. Une tumeur unilatérale, pour laquelle tous les arguments réunis sont en faveur de la bénignité, reposera soit sur l'orchidectomie unilatérale, soit beaucoup mieux sur l'énucléation tumorale dont le suivi à long terme a montré l'excellence des résultats chez l'enfant [59, 60] et chez l'homme de moins de 65 ans [60, 81]. Le choix de l'une ou l'autre méthode, qui peut être orienté par le résultat d'une cytologie à l'aiguille fine en préopératoire [82], dépend donc à la fois du volume de la tumeur mais également du contexte et plus particulièrement de l'âge du patient. L'ablation de la lésion permettra un retour à la normale de l'équilibre hormonal après une phase transitoire d'hypogonadisme attestée par l'inflation du taux des gonadotrophines [74, 83]. Consécutivement, les symptômes révélateurs (gynécomastie, infertilité, troubles érectiles) doivent disparaître. Le traitement des TCL malignes, en règle plus volumineuses et porteuses d'éléments suspects sur le plan histologique, peut faire discuter le curage ganglionnaire rétropéritonéal en complément de l'orchidectomie si aucune métastase n'a été mise en évidence sur le bilan d'extension préopératoire. Pour les formes métastasées d'emblée, il n'y a pas de traitement satisfaisant [84]. Les essais thérapeutiques effectués avec le Mitotane® n'ont pas permis d'allonger franchement la durée moyenne de survie.

En résumé, les TCL s'expriment par des tableaux variés, assez stéréotypés en fonction de l'âge du patient. Chez l'enfant, où elles sont quasi constamment bénignes, la mise en route de la stéroïdogenèse leydigienne est responsable d'une pseudopuberté précoce isosexuelle. L'activation de la chaîne de synthèse stéroïdienne est fréquemment sous-tendue par l'existence d'une mutation activatrice du récepteur de la LH ou de la sous-unité α_s de la protéine G. Le pronostic n'est pas tumoral mais a ses répercussions endocriniennes en termes de croissance staturale. Le traitement repose sur l'énucléation chirurgicale de la lésion. Chez l'adulte, lorsque la lésion testiculaire s'exprime sur le plan endocrinien, la production d'œstrogènes par les cellules tumorales induit un syndrome de féminisation, éventualité la plus fréquente. Il peut précéder de plusieurs années l'identification de la lésion responsable. Ailleurs, c'est une tumeur testiculaire qui est le symptôme révélateur. Enfin, les deux signes peuvent s'associer et conduire alors aisément au diagnostic. Les examens hormonaux de base (T, E_2, LH, FSH, hCG) et l'échographie testiculaire, examen clé, doivent permettre de le confirmer. À l'inverse des formes de l'enfant, fréquemment liées à une altération génétique, la physiopathologie de la TCL de l'adulte n'est pas clairement élucidée. Le traitement de ces tumeurs repose, en règle, sur leur énucléation chirurgicale, 90 % d'entre elles étant bénignes. Les formes malignes, parfois disséminées d'emblée, s'observent chez l'homme âgé. La seule possibilité curative est chirurgicale, les traitements médicaux par kétoconazole ou Mitotane® s'avérant inefficaces à contrôler le processus tumoral.

Tumeurs à cellules de Sertoli

Située au sein du tube séminifère, la cellule de Sertoli joue un rôle clé dans la spermatogenèse et est également source de

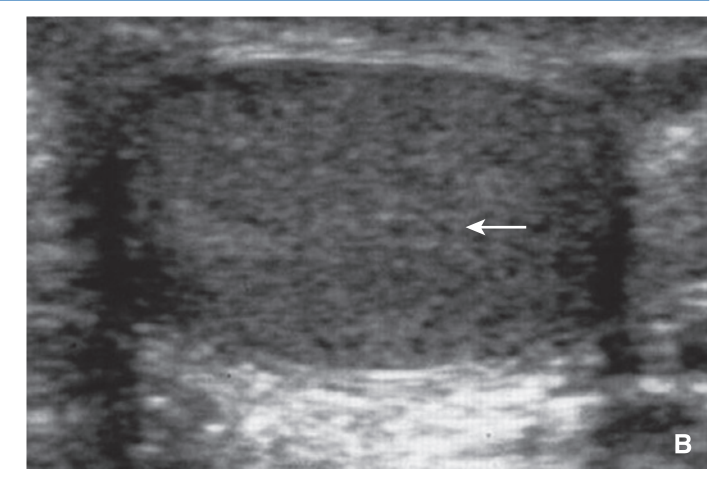


Figure 6.
A. Aspect échographique d'une forme calcifiante à grandes cellules d'une tumeur testiculaire à cellules de Sertoli (flèche).
B. Pour comparaison, une échographie d'un testicule au parenchyme normal (flèche) (d'après [86]).

synthèse hormonale. Elle produit de nombreux facteurs paracrines, vecteurs de la communication intercellulaire au sein du testicule, participe à la synthèse d'inhibine et dispose d'un certain potentiel de stéroïdogenèse. La FSH constitue le principal facteur endocrinien régulant son activité. En retour, inhibine B et E_2 exercent une rétrorégulation négative sur la sécrétion hypophysaire de FSH.

Les tumeurs testiculaires à cellules de Sertoli sont encore plus rares que les TCL. Exceptionnelles chez l'adulte, elles ne représentent que 4 % des néoplasies testiculaires prépubertaires [85]. Considérées comme des lésions bénignes chez l'enfant, elles sont bilatérales dans presque la moitié des cas. Les rarissimes formes malignes sont observées après l'âge de 25 ans [85].

Le tableau endocrinien d'accompagnement, présent une fois sur deux, peut prendre le masque d'une pseudopuberté précoce isosexuelle [7], ou à l'inverse d'un syndrome de féminisation [10] en fonction de la capacité de synthèse hormonale [11] ou d'aromatisation de la T en E_2 par les cellules tumorales [12]. Le profil hormonal observé emprunte tout ou partie des stigmates décrits pour les TCL dans leurs formes à expression endocrinienne. Peut ainsi être mise en évidence une inflation des taux plasmatiques d'E_2 et/ou de T indépendamment de toute influence gonadotrope. Les lésions testiculaires développées primitivement aux dépens des cellules de Sertoli s'accompagnent fréquemment d'une augmentation du taux plasmatique d'inhibine B [20] qui, chez l'adulte, intervient dans la réduction préférentielle du taux de FSH observée dans de telles circonstances [63]. L'échographie identifie une lésion hypoéchogène plus ou moins bien définie, homogène et fréquemment siège de calcifications centrales [86] (Fig. 6). Les tumeurs à cellules de Sertoli n'ont cependant pas l'exclusivité des microcalcifications intratesticulaires qui peuvent être notamment observées avec d'autres types tumoraux (Fig. 7).

A été signalée dans quelques cas l'intégration de ce type de tumeurs dans le cadre d'un syndrome de Peutz-Jeghers (polypose gastro-intestinale, pigmentation cutanéomuqueuse [87]), en particulier pour la forme calcifiante à grandes cellules [88] ou dans celui du complexe de Carney (myxomes cardiaques, taches pigmentaires cutanées, hypersécrétions hormonales, schwannomes [89]). Ces affections sont respectivement liées à une mutation inactivatrice du gène répresseur de tumeur *STK11* et de celui codant la sous-unité régulatrice 1A de la protéine kinase A (*PKAR1A*), responsable d'un emballement du système de la voie de signalisation intracellulaire dépendante de l'acide adénosine monophosphorique cyclique.

Le traitement de première ligne d'une tumeur unique repose, si possible, sur son énucléation sinon sur l'orchidectomie unilatérale. La prise en charge des lésions bilatérales est plus complexe, l'ablation chirurgicale des lésions restant la meilleure approche. À défaut d'une chirurgie sélective des tumeurs, la bénignité habituelle des formes de l'enfant peut faire envisager le geste chirurgical de façon différée après initiation de la spermatogenèse et recueil d'échantillons spermatiques [90]. Dans l'intervalle, le retentissement de la sécrétion tumorale sur la croissance staturale peut être contrôlé par la prescription de kétoconazole ou d'un inhibiteur de l'aromatase [91].

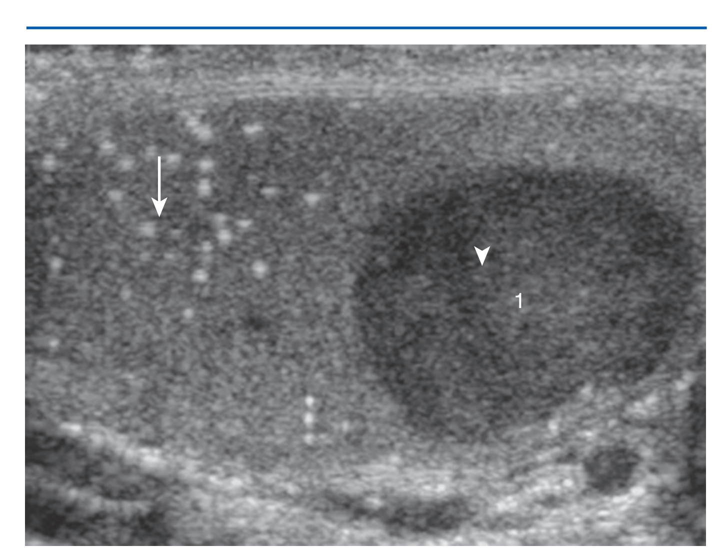


Figure 7. Microcalcifications intraparenchymateuses (flèche) mises en évidence sur une échographie réalisée pour confirmer la présence d'une tumeur testiculaire à cellules de Leydig suspectée cliniquement (tête de flèche) (image aimablement fournie par L. Sibert [service d'urologie, CHU Rouen]). 1. Tumeur.

■ Tumeurs germinales à expression endocrine

Les tumeurs développées à partir des cellules germinales représentent la très large majorité (90 %) des tumeurs testiculaires. Elles regroupent les séminomes (45 % des tumeurs testiculaires) qui atteignent préférentiellement l'adulte de 25 à 55 ans, les tumeurs non séminomateuses (choriocarcinomes, carcinomes embryonnaires, tératomes et tumeurs vitellines) qui surviennent chez l'adulte plus jeune et les tumeurs mixtes dont le pronostic est conditionné par le contingent cellulaire le plus agressif. À l'opposé de leur caractère majoritaire, seule une minorité d'entre elles s'expriment cliniquement sur le plan endocrinien.

Choriocarcinomes testiculaires

Il s'agit de tumeurs rares, développées à partir du trophoblaste primitif. Elles sont d'évolution rapide, témoin de leur haute

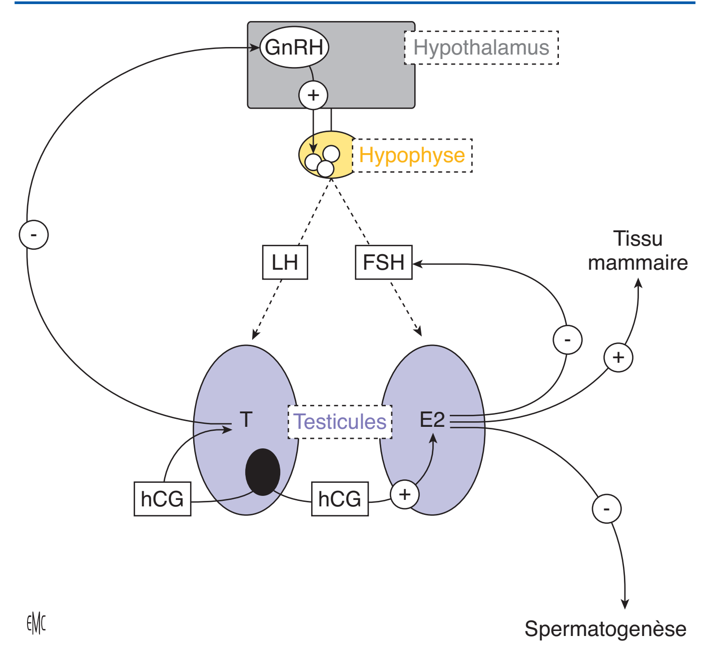


Figure 8. Mécanisme physiopathologique du profil hormonal plasmatique observé au cours des tumeurs testiculaires sécrétrices d'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) chez l'homme adulte. GnRH : *gonadotropin releasing hormone* ; LH : *luteinizing hormone* ; FSH : *follicle stimulating hormone.*

malignité. La quasi-totalité de ces tumeurs sécrète de l'hCG, induisant consécutivement une stimulation de la stéroïdogenèse des cellules de Leydig du tissu testiculaire non tumoral par activation de leur récepteur LH/hCG.

Dans la forme typique, le diagnostic est en règle aisé devant l'association d'une tumeur testiculaire rapidement évolutive (avec souvent présence de métastases dès le premier examen) à des signes endocriniens, conséquences cliniques de la sécrétion tumorale d'hCG. La symptomatologie révélatrice peut revêtir l'aspect d'une pseudopuberté précoce isosexuelle chez l'enfant, chez qui le choriocarcinome est heureusement rare puisqu'il ne représente que 4 % des tumeurs testiculaires prépubertaires. Chez l'adulte, la découverte se fera devant une tumeur testiculaire dont l'association à une gynécomastie devra faire déterminer le taux d'hCG plasmatique, élément biologique clé du diagnostic.

À un taux mesurable d'hCG plasmatique, le profil hormonal associe une augmentation de celui d'E_2 à un chiffre élevé, normal ou paradoxalement bas de la testostéronémie [18]. La diversité des profils hormonaux observables apparaît la résultante de la combinaison des effets stimulants de l'hCG sur la production de T et d'E_2, et d'un phénomène de désensibilisation du récepteur LH/hCG au-delà d'une concentration d'hCG supérieure à 3500 U/l [18]. Les taux bas, voire indétectables, des gonadotrophines plasmatiques (Fig. 8) s'expliquent par le puissant effet frénateur synergique de la T et l'E_2 sur la sécrétion hypophysaire de LH et FSH.

Le choriocarcinome peut s'avérer de diagnostic moins aisé. En effet, la tumeur primitive peut être imperceptible à l'examen clinique, les manifestations cliniques se résumant aux signes endocriniens ou à l'extériorisation de localisations secondaires [31]. La sécrétion d'hCG est alors le fait des métastases, le plus souvent ganglionnaires, d'une tumeur testiculaire cliniquement imperceptible ou d'une tumeur extragonadique (espace rétropéritonéal, encéphale, médiastin) qui, bien que sécrétrice d'hCG, s'inscrit dans le cadre du diagnostic différentiel. Si le profil hormonal confirme la sécrétion anormale d'hCG, il faut à la fois localiser le foyer primitif et évaluer la dissémination tumorale. Les réponses à ces deux questions sont apportées par les investigations radiologiques. La tomodensitométrie thoracoabdominale (Fig. 9) permet de préciser l'extension et l'échographie testiculaire à haute résolution de détecter des lésions testiculaires de quelques millimètres de diamètre cliniquement imperceptibles (Fig. 10). L'examen par IRM des gonades n'apporte en règle aucune information supplémentaire. Le cathétérisme sélectif des veines spermatiques n'a aucun intérêt localisateur en raison de la très longue demi-vie plasmatique de l'hCG. Enfin, le profil hormonal évocateur (élévation des taux plasmatiques de T et d'E_2 en l'absence de taux décelables de gonadotrophines) peut être lui aussi atypique et dissocié. L'absence d'augmentation de la testostéronémie s'observe avec les taux d'hCG les plus élevés et sont la conséquence du phénomène sus-cité de désensibilisation. Le profil stéroïdien et gonadotrope observé peut donc s'apparenter à celui des TCL dont le pronostic est tout autre. Cela souligne toute l'importance de la détermination du taux d'hCG plasmatique dans de telles circonstances.

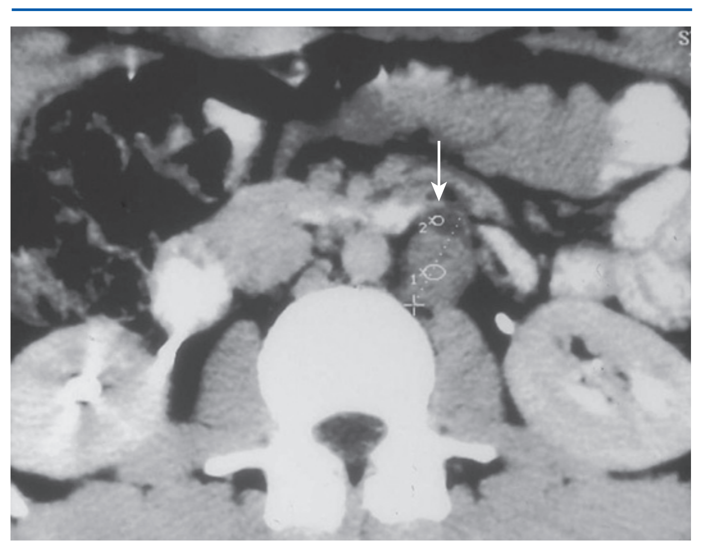


Figure 9. Scanner abdominal révélant la présence de métastases ganglionnaires préaortiques (flèche) d'un choriocarcinome testiculaire cliniquement indétectable et révélé par ses signes endocriniens d'accompagnement.

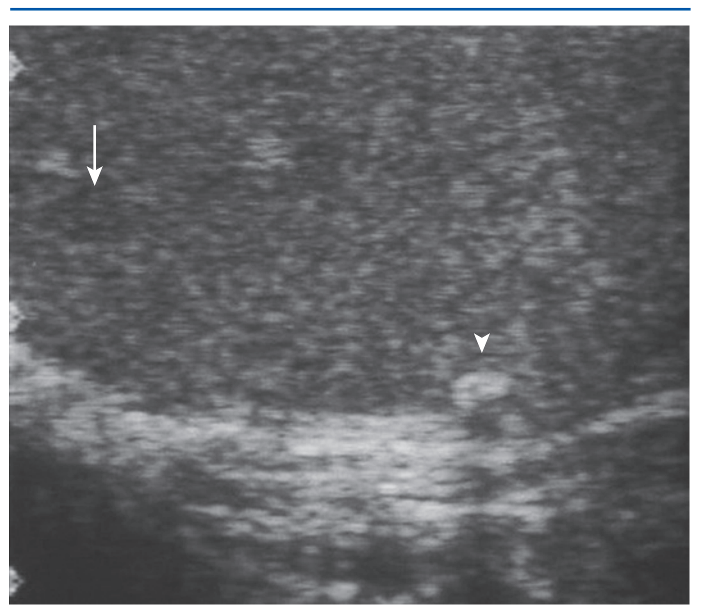


Figure 10. Échographie testiculaire à haute définition révélant la présence d'une tumeur testiculaire sécrétrice d'hormone gonadotrophine chorionique (tête de flèche) non décelable à l'examen clinique. Parenchyme testiculaire (flèche).

Exceptionnellement, la considérable élévation du taux d'hCG a pu induire une hyperthyroïdie. Celle-ci a été rattachée à l'action TSH-*like* de la sécrétion tumorale d'hCG, situation comparable à ce qui a été observé au cours d'hyperthyroïdie hCG-induite de la grossesse [92, 93].

Le pronostic du choriocarcinome reste sombre. L'efficacité du traitement qui allie chirurgie et chimiothérapie est appréciée sur la mesure du taux d'hCG plasmatique, marqueur clé du diagnostic et du suivi.

Figure 11. Aspect échographique d'un séminome testiculaire, responsable d'une sécrétion tumorale d'hormone gonadotrophine chorionique (cercle) (image aimablement fournie par L. Sibert [service d'urologie, CHU Rouen]). Parenchyme testiculaire (flèche), microcalcifications (tête de flèche).

Séminomes testiculaires

Le séminome est la plus fréquente des tumeurs testiculaires humaines. La mise en évidence d'une grosse bourse constitue le mode de révélation le plus fréquent. Sur l'échographie, l'aspect est celui d'une lésion hypoéchogène pouvant comporter un ou plusieurs nodules confluents parfois accompagnés de microcalcifications périphériques, siège d'une vascularisation anarchique (Fig. 11). Bien que le séminome ne se développe pas à partir de cellules testiculaires endocrines, une sécrétion anormale d'hCG est retrouvée dans 10 à 25 % des cas [19]. Cela peut être le fait de lésions possédant une composante choriocarcinomateuse ou de séminomes en apparence purs [94]. L'évolutivité du séminome étant très inférieure à celle du choriocarcinome, la production tumorale d'hCG, susceptible d'apparaître à tous les stades de la maladie, peut induire l'apparition d'une gynécomastie ou de troubles de la spermatogenèse [3]. Agissant par voie endocrine ou paracrine, dernier mécanisme suggéré par la fréquence de l'hyperplasie leydigienne péritumorale, elle induit une sécrétion combinée de T et d'E_2 responsable à la fois des symptômes cliniques et d'un freinage de la sécrétion gonadotrope. Lorsqu'il est présent, le profil endocrinien du séminome peut donc emprunter partie ou totalité des stigmates du choriocarcinome ou de la TCL [95]. Ont été rapportées ponctuellement d'autres sécrétions séminomateuses très atypiques : *parathyroid hormone-related protein* (PTHrp) inductrice d'une hypercalcémie paranéoplasique [21, 22] ou érythropoïétine responsable d'une polyglobulie [1, 23].

Le traitement repose sur la chirurgie complétée par une radiochimiothérapie en fonction du stade évolutif. Cet abord thérapeutique a considérablement amélioré le pronostic de ces tumeurs. Chez l'adulte jeune peut se poser la question d'effectuer au préalable des recueils spermatiques aux fins de cryoconservation, même si l'ablation d'un seul testicule ne compromet en théorie pas la fertilité ultérieure, le testicule restant obéissant aux lois de l'hypertrophie compensatrice. En effet, la fertilité des patients atteints de cancer du testicule apparaît inférieure à celle de leurs alter ego sains avant même que le diagnostic de carcinome testiculaire ne soit posé [96].

■ Autres tumeurs testiculaires à expression endocrine

Les gonadoblastomes sont des tumeurs qui surviennent sur gonades dysgénétiques. Ils sont bilatéraux dans 2 à 3 % des cas. Histologiquement complexes, ces tumeurs peuvent contenir des

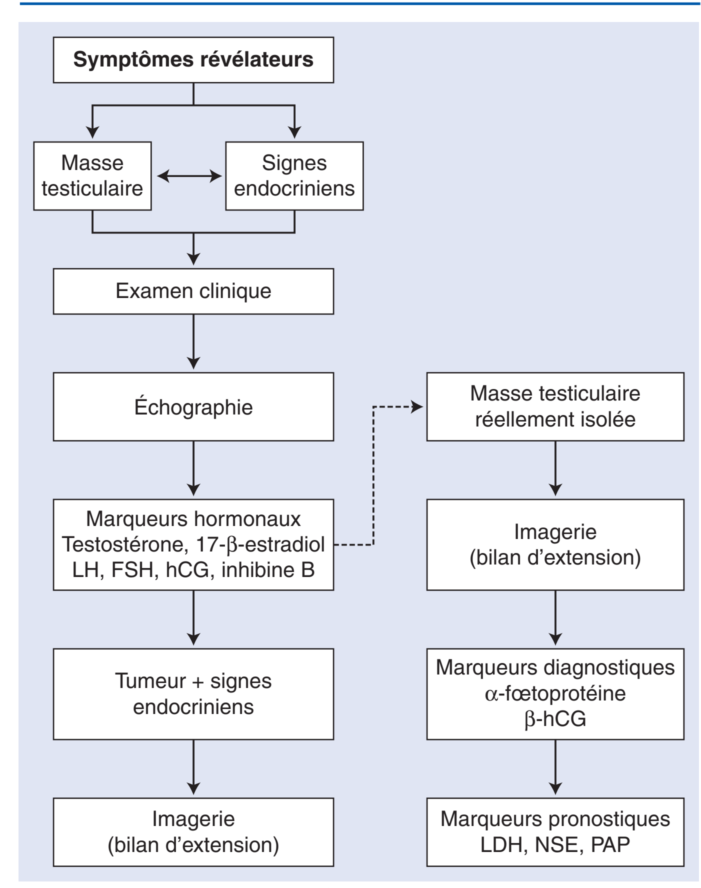


Figure 12. Arbre décisionnel. Étapes de la démarche diagnostique destinée à préciser si une tumeur testiculaire est responsable d'une sécrétion hormonale anormale ou si un tableau endocrinien clinique et/ou biologique est lié à la présence d'une tumeur primitivement testiculaire. LH : *luteinizing hormone* ; FSH : *follicle stimulating hormone* ; hCG : hormone gonadotrophine chorionique ; LDH : lactodéshydrogénase ; NSE : *neuron specific enolase* ; PAP : phosphatase acide prostatique.

cellules qui s'apparentent aux cellules de Sertoli. La cryptorchidie est le plus souvent bilatérale et la présence d'une gynécomastie est fréquente, ce qui suggère l'existence d'une production tumorale d'E_2 [13]. Le risque essentiel du gonadoblastome est sa dégénérescence, potentielle évolution qui impose son exérèse chirurgicale [97].

En sus de l'hCG, les dysembryomes et les tératomes peuvent être responsables de sécrétions hormonales inattendues comme la prolactine [24], l'hormone lactogène placentaire [25] ou la calcitonine [27]. Un cas de syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur testiculaire imparfaitement classable sur le plan histologique a été rapporté [26].

Exceptionnellement, certaines tumeurs carcinoïdes testiculaires apparaissent responsables d'un syndrome d'hypersérotoninergie [29, 30].

Sécrétions situées à la frontière de l'endocrinologie car constituées de peptides biologiquement inactifs, les chaînes β de l'hCG peuvent être produites par les choriocarcinomes et certains séminomes [98]. Elles servent de marqueurs tumoraux au même titre que l'α-fœtoprotéine pour les tumeurs développées aux dépens du sac vitellin, également retrouvée à des taux détectables dans la moitié des carcinomes embryonnaires et des tératomes, et dans quelques cas de choriocarcinomes ou de séminomes.

■ Conclusion

Si une part majoritaire des tumeurs testiculaires ne s'accompagne d'aucun syndrome endocrinien clinique ou biologique, la recherche d'une anomalie hormonale associée reste néanmoins justifiée dans chacun des cas où une tumeur

testiculaire est mise en évidence, ne serait-ce que pour disposer d'un marqueur évolutif (Fig. 12). Les dosages hormonaux s'avèrent indispensables lorsque existent des signes cliniques de pseudopuberté précoce ou de féminisation, qui peuvent être révélateurs. Dans ces circonstances, un examen clinique soigneux, complété par des examens radiologiques judicieusement choisis, doit permettre d'identifier l'origine testiculaire des anomalies observées et, in fine, de traiter la cause. L'identification d'une sécrétion hormonale anormale associée à une tumeur testiculaire permet de suspecter la nature de la lésion mais également d'exercer une surveillance postopératoire. L'ablation de la tumeur doit être suivie de l'indétectabilité du taux des marqueurs et d'un retour ad integrum de l'équilibre hormonal testiculaire.

Points essentiels

- Une tumeur primitive du testicule peut être révélée longtemps avant l'extériorisation clinique de la masse tumorale par les conséquences de ses sécrétions hormonales.
- L'identification première d'une tumeur testiculaire doit faire rechercher de principe une anomalie de l'équilibre endocrinien, sur les plans clinique et biologique. La mise en évidence d'une sécrétion hormonale anormale aide au diagnostic et permet de disposer d'un marqueur de pronostic et de suivi.
- L'échographie testiculaire est un examen radiologique essentiel. En des mains expérimentées, elle permet la détection de tumeurs cliniquement occultes et parfois de très petites tailles.
- Le bilan hormonal de base doit inclure des mesures des taux d'hCG, de gonadotrophines, de testostérone et de 17-β-estradiol plasmatiques.
- Les tumeurs développées à partir des cellules stromales (Leydig, Sertoli) sont quasi constamment bénignes chez l'enfant et l'adulte jeune. Elles peuvent être traitées par une chirurgie a minima (énucléation tumorale).
- Les tumeurs stromales de l'adulte âgé et les lésions germinales hormonosécrétrices ont un potentiel malin plus ou moins prononcé. Leur mise en évidence impose de réaliser un bilan d'extension.
- Les formes à déterminisme génétique sont essentiellement le fait de l'enfant.

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Aiginger P, Kolbe H, Kühböck J, Spona J, Geyer G. The endocrinology of testicular germinal cell tumors. *Acta Endocrinol* 1981;**97**:419–26.
[2] Oosterhof GO, Verlind J. Testicular tumors (non seminomatous). *Br J Urol* 2004;**94**:1196–201.
[3] Bouchot O, Plougastel ML, Karam G, Bochereau G, Auvigné J. Stérilité et tumeurs du testicule: étude des fonctions exocrine et endocrine à distance dans les tumeurs de stade I et IIA. *J Urol* 1989;**95**:367–71.
[4] Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985;**9**:177–92.
[5] Kirsch AJ, Bastian W, Cohen HL, Glassberg KI. Precocious puberty in a child with unilateral Leydig cell tumor of the testis following orchiopexy. *J Urol* 1993;**150**:1483–5.
[6] Libé R, Fratticci A, Lahlou N, Jornayvaz FR, Tissier F, Louiset E, et al. A rare cause of hypertestosteronemia in a 68-year-old patient: a Leydig cell tumor due to a somatic GNAS (guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1)-activating mutation. *J Androl* 2012;**33**:578–84.
[7] Fox H, Reeve NL. Endocrine effects of testicular neoplasms. *Invest Cell Pathol* 1979;**2**:63–73.
[8] Gana BM, Windsor PM, Lang S, Macintyre J, Baxby K. Leydig cell tumour. *Br J Urol* 1995;**75**:676–8.
[9] Kuhn JM, Mahoudeau JA, Billaud L, Joly J, Rieu M, Gancel A, et al. Evaluation of diagnostic criteria for Leydig cell tumours in adult men revealed by gynaecomastia. *Clin Endocrinol* 1987;**26**:407–16.
[10] Gabrilove JL, Freiberg EK, Leiter E, Nicolis GL. Feminizing and non-feminizing Sertoli cell tumors. *J Urol* 1980;**124**:757–67.
[11] Perez-Atayde AR, Nunez AE, Carroll WL, Murthy AS, Vaitukaitis JL, Watson DJ, et al. Large-cell calcifying sertoli cell tumor of the testis. An ultrastructural, immunocytochemical, and biochemical study. *Cancer* 1983;**51**:2287–92.
[12] Foucault P, Carreau S, Kuczynski W, Guillaumin JM, Bardos P, Drosdowsky MA. Human sertoli cells in vitro lactate, estradiol-17 beta and transferrin production. *J Androl* 1992;**13**:361–7.
[13] Fukamatsu Y, Tsukahara Y, Hayashi S, Yoshikawa F, Fukuta T. Bilateral gonadoblastoma producing steroid hormones in a patient with 45, X/46, XY gonadal dysgenesis. *Gynecol Obstet Invest* 1990;**30**:189–91.
[14] Daniel L, Lechevallier E, Liprandi A, de Fromont M, Pellissier JF, Coulange C. Malignant Leydig cell tumor of the testis secreting progesterone. *Prog Urol* 1998;**8**:1047–50.
[15] Wilson BE, Netzloff ML. Primary testicular abnormalities causing precocious puberty Leydig cell tumor, Leydig cell hyperplasia, and adrenal rest tumor. *Ann Clin Lab Sci* 1983;**13**:315–20.
[16] Boulanger P, Somma M, Chevalier S, Bleau G, Roberts KD, Chapdelaine A. Elevated secretion of androstenedione in a patient with a Leydig cell tumour. *Acta Endocrinol* 1984;**107**:104–9.
[17] Papadimitris C, Alevizaki M, Pantazopoulos D, Nakopoulou L, Athanassiades P, Dimopoulos MA. Cushing syndrome as the presenting feature of metastatic Leydig cell tumor of the testis. *Urology* 2000;**56**:153.
[18] Rieu M, Reznik Y, Vannetzel JM, Mahoudeau JA, Berrod JL, Kuhn JM. Testicular steroidogenesis in adult men with human chorionic gonadotropin-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:2404–9.
[19] Mumperow E, Hartmann M. Spermatic cord beta-human chorionic gonadotropin levels in seminoma and their clinical implications. *J Urol* 1992;**147**:1041–3.
[20] Duparc C, Lefebvre H, Kuhn JM. Inhibine B, marqueur des tumeurs à cellules de Leydig féminisantes de l'homme adulte. XXIe Congrès de la Société d'andrologie de langue française, Clermont Ferrand, 2004.
[21] Metcalfe JB, Carey TC, Barry JM. Genitourinary malignancy and pseudohyperparathyroidism. *J Urol* 1978;**119**:702–4.
[22] Rodriguez-Guiterrez R, Zapata-Rivera MA, Quintanilla-Flores DL, Camara-Lemarroy CR, Lavalle-Gonzalez FJ, Gonzalez-Goncalvez JG, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D and PTHrP mediated malignant hypercalcemaia in a seminoma. *BMC Endocr Disord* 2014;**14**:32.
[23] Reman O, Reznik Y, Casadevall N, Lacombe C, Troussard X, Mandard JC, et al. Polycythemia and steroid overproduction in a gonadotropin-secreting seminoma of the testis. *Cancer* 1991;**68**:2224–9.
[24] Fossa SD, Klepp O, Barth E, Aakvaag A, Kaalhus O. Endocrinological studies in patients with metastatic malignant testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 1980;**3**:487–501.
[25] Braunstein GD, Thompson R, Princler GL, McIntire KR. Trophoblastic proteins as tumor markers in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1986;**57**:1842–5.
[26] Mikuz G, Schwarz S, Höpfel-Kreiner I, Greber F. Leydig cell tumor of the testis. Morphological and endocrinological investigations in two cases. *Eur Urol* 1980;**6**:293–300.
[27] Israël L, Depierre A, Calmettes C, Milhaud G. Sécrétion de calcitonine par des cancers testiculaires. *Nouv Presse Med* 1977;**6**:3866.
[28] Mukherjee S, Diver M, Weston PJ. Non islet cell tumor hypoglycaemia in a metastatic Leydig cell tumor. *Acta Oncol* 2005;**44**:761–3.
[29] Hosking DH, Bowman DM, McMorris SL, Ramsey EW. Primary carcinoid of the testis with metastases. *J Urol* 1981;**125**:255–6.
[30] Wang WP, Guo C, Berney DM, Ulbright TM, Hansel DE, Shen R, et al. Primary carcinoid tumors of the testis: a clinicopathologic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;**34**:519–24.
[31] Powell S, Hendry WF, Peckham MJ. Occult germ-cell testicular tumours. *Br J Urol* 1983;**55**:440–4.
[32] Song DH, Jeong SM, Park JT, Yun GW, Kim BK, Lee JS. Large cell calcifying sertoli cell tumor of the testis: a case study and review of the literature. *Korean J Pathol* 2014;**48**:50–3.
[33] Leonhartsberger N, Ramoner R, Aigner F, Stoehr B, Pichler R, Zangerl F, et al. Increased incidence of Leydig cell tumours of the testis in the era of improved imaging techniques. *BJU Int* 2011;**108**:1603–7.

[34] Cimitan M, Holdolic M, Maffione AM, Borsatti E, Urso C, Colletti PM, et al. Incidental detection of Leydig cell tumor via fluorine-18-Choline PET/CT in a patient with recurrent prostate cancer disease. *Clin Nucl Med* 2013;**38**:752–4.
[35] Lee G, Lee JH, Lee WA. F-18 FDG PET/CT imaging of a Leydig cell tumor. *Clin Nucl Med* 2010;**35**:202–4.
[36] Boyce AM, Chong WH, Shawker TH, Pinto PA, Linehan WM, Bhattacharryya N, et al. Characterisation and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:E1782–90.
[37] Entezari P, Kajbafzadeh AM, Mahjoub F, Vasel M. Leydig cell tumor in two brothers with congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta hydroxylase deficiency: a case report. *Int Urol Nephrol* 2012;**44**:133–7.
[38] Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular "tumor" of the adrenogenital syndrome: a report of six cases and review of the literature on testicular mass in patients with disorders of the adrenal glands. *Am J Surg Pathol* 1988;**12**:503–13.
[39] Reisch N, Scherr M, Flade L, Bidlingmaier M, Schwarz HP, Müller-Lisse U, et al. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;**95**:2065–72.
[40] Johnson RE, Scheithauer B. Massive hyperplasia of testicular adrenal rests in a patient with Nelson's syndrome. *Am J Clin Pathol* 1982;**77**:501–7.
[41] Coutant R, Lumbroso S, Rey R, Lahlou N, Venara M, Rouleau S, et al. Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of Sertoli cells and S(s)alpha gene mutation: an unusual expression of McCune-Albright syndrome in a prepubertal boy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:1778–81.
[42] De Sanctis V, Marsella M, Soliman A, Yassin M. Macroorchidism in childhood and adolescence: an update. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;**11**(Suppl. 2):263–73.
[43] Bruder JM, Samuels MH, Bremner WJ, Ridgway EC, Wierman ME. Hypothyroidism-induced macroorchidism: use of a gonadotropin-releasing hormone agonist to understand its mechanism and augment adult stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:11–6.
[44] Clemente M, Caracseghi F, Gussinyer M, Yeste D, Albisu M, Vazquez E, et al. Macroorchidism and panhypopituitarism: two different forms of presentation of FSH-secreting pituitary adenomas in adolescence. *Horm Res Paediatr* 2011;**75**:225–30.
[45] Heseltine D, White MC, Kendall-Taylor P, De Kretser DM, Kelly W. Testicular enlargement and elevated serum inhibin concentration occur in patients with pituitary macroadenomas secreting follicle stimulating hormone. *Clin Endocrinol* 1989;**31**:411–23.
[46] Dahlqvist P, Koskinen LO, Brännström T, Hägg E. Testicular enlargement in a patient with FSH-secreting pituitary adenoma. *Endocrine* 2010;**37**:289–93.
[47] Gabrilove J, Nicolis GL, Mitty HA, Sohva AR. Feminizing interstitial cell tumor of the testis: personal observations and review of the literature. *Cancer* 1975;**35**:1184–202.
[48] Kawate N, Kletter GB, Wilson BE, Netzloff ML, Menon KM. Identification of constitutively activating mutation of the luteinising hormone receptor in a family with male limited gonadotrophin independent precocious puberty (testotoxicosis). *J Med Genet* 1995;**32**:553–4.
[49] Nakamoto JM, Zimmerman D, Jones EA, Loke KY, Siddiq K, Donlan MA, et al. Concurrent hormone resistance (pseudohypoparathyroidism type Ia) and hormone independence (testotoxicosis) caused by a unique mutation in the G alpha s gene. *Biochem Mol Med* 1996;**58**:18–24.
[50] Lumbroso S, Paris F, Sultan C, European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome–a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:2107–13.
[51] Liu G, Duranteau L, Carel JC, Monroe J, Doyle DA, Shenker A. Leydig cell tumors caused by an activation mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. *N Engl J Med* 1999;**341**:1731–6.
[52] Canto P, Söderlund D, Ramón G, Nishimura E, Méndez JP. Mutational analysis of the luteinizing hormone receptor gene in two individuals with Leydig cell tumors. *Am J Med Genet* 2002;**108**:148–52.
[53] Richter-Unruh A, Wessels HT, Menken U, Bergmann M, Schmittmann-Ohters K, Schaper J, et al. Male LH-independent sexual precocity in a 3.5-year-old boy caused by a somatic activating mutation of the LH receptor in a Leydig cell tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:1052–6.
[54] d'Alva CB, Brito VN, Palhares HM, Carvalho FM, Arnhold IJ, Mendonca BB, et al. A single somatic activating Asp578His mutation of the luteinizing hormone receptor causes Leydig cell tumour in boys with gonadotropin-independent precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2006;**65**:408–10.
[55] Hirakawa T, Ascoli M. A constitutively active somatic mutation of the human lutropin receptor found in Leydig cell tumors activates the same families of G proteins as germ line mutations associated with Leydig cell hyperplasia. *Endocrinology* 2003;**144**:3872–8.
[56] Müller J, Gondos B, Kosugi S, Mori T, Shenker A. Severe testotoxicosis phenotype associated with Asp578→Tyr mutation of the lutrophin/choriogonadotrophin receptor gene. *J Med Genet* 1998;**35**:340–1.
[57] Leschek EW, Chan WY, Diamond DA, Kaefer M, Jones J, Barnes KM, et al. Nodular Leydig cell hyperplasia in a boy with familial male-limited precocious puberty. *J Pediatr* 2001;**138**:949–51.
[58] Konrad D, Schoenle EJ. Ten-year follow-up in a boy with Leydig cell tumor after selective surgery. *Horm Res* 1999;**51**:96–100.
[59] Guana R, Mussa A, Lala R, Tessaris D, Tessiatore PM, Canavese F. Surgical enucleation of testicular leydigioma in a young child: case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;**24**:839–42.
[60] Bozzini G, Picozzi S, Gadda F, Colombo R, Decobelli O, Palou J, et al. Long-term follow-up using testicule-sparing surgery for Leydig cell tumor. *Clin Genitourin Cancer* 2013;**11**:321–4.
[61] Abe T, Takaha N, Tsujimura A, Nonomura N, Matsumiya K, Okuyama A, et al. Leydig cell tumor of the testis presenting male infertility: a case report. *Hinyokika Kiyo* 2003;**49**:39–42.
[62] Reznik Y, Rieu M, Kuhn JM, Mandard JC, Bottet P, Lemonnier D, et al. Luteinizing hormone regulation by sex steroids in men with germinal and Leydig cell tumors. *Clin Endocrinol* 1993;**38**:487–93.
[63] Kuhn JM, Duranteau L, Rieu MA, Lahlou N, Roger M, Luton JP. Evidence of oestradiol-induced changes in gonadotrophin secretion in men with feminizing Leydig cell tumours. *Eur J Endocrinol* 1994;**131**:160–6.
[64] Vieira TC, Cerutti JM, Dias da Silva MR, Delcelo R, Abucham J. Absence of activating mutations in the hot spots of the LH receptor and Gs-alpha genes in Leydig cell tumors. *J Endocrinol Invest* 2002;**25**:598–602.
[65] Verdorfer I, Horst D, Höllrigl A, Susani M, Hartmann A, Rogatsch H, et al. Leydig cell tumors of the testis: a molecular-cytogenetic study based on a large series of patients. *Oncol Rep* 2007;**17**:585–9.
[66] Carvajal-Carmona LG, Alam NA, Pollard PJ, Jones AM, Barclay E, Wortham N, et al. Adult leydig cell tumors of the testis caused by germline fumarate hydratase mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:3071–5.
[67] Fragoso MC, Latronico AC, Carvalho FM, Zerbini MC, Marcondes JA, Araujo LM, et al. Activating mutation of the stimulatory G protein (gsp) as a putative cause of ovarian and testicular human stromal Leydig cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:2074–8.
[68] Bulun SE, Rosenthal IM, Brodie AM, Inkster SE, Zeller WP, DiGeorge AM, et al. Use of tissue-specific promoters in the regulation of aromatase cytochrome P450 gene expression in human testicular and ovarian sex cord tumors, as well as in normal fetal and adult gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**78**:1616–21.
[69] Inkster S, Yue W, Brodie A. Human testicular aromatase: immunocytochemical and biochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:1941–7.
[70] Carpino A, Rago V, Pezzi V, Carani C, Andò S. Detection of aromatase and estrogen receptors (ERalpha, ERbeta1, ERbeta2) in human Leydig cell tumor. *Eur J Endocrinol* 2007;**157**:239–44.
[71] Bercovici JP, Tater D, Khoury S, Charles JF, Floch J, Leroy JP. Leydig cell tumor with gynecomastia: hormonal effects of an estrogen-producing tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;**53**:1291–6.
[72] Fallick ML, Lin WW, Lipshultz LI. Leydig cell tumors presenting as azoospermia. *J Urol* 1999;**161**:1571–2.
[73] Huyghe E, Nohra J, Vezzozi D, Daudin M, Bennet A, Caron P, et al. Fertility before and after treatment of patients with Leydig cell tumour. *Prog Urol* 2007;**17**:841–5.
[74] Bercovici JP, Nahoul K, Tater D, Charles JF, Scholler R. Hormonal profile of Leydig cell tumors with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;**59**:625–30.
[75] Haas GP, Pittaluga S, Gomella L, Travis WD, Sherins RJ, Doppman JL, et al. Clinically occult Leydig cell tumor presenting with gynecomastia. *J Urol* 1989;**142**:1325–7.
[76] Carmignani L, Morabito A, Gadda F, Bozzini G, Rocco F, Colpi GM. Prognostic parameters in adult impalpable ultrasonographic lesions of the testicle. *J Urol* 2005;**174**:1035–8.
[77] Fernández GC, Tardáguila F, Rivas C, Trinidad C, Pesqueira D, Zungri E, et al. Case report: MRI in the diagnosis of testicular Leydig cell tumour. *Br J Radiol* 2004;**77**:521–4.
[78] Deshmukh AS. Leydig cell tumor in undescended testis. *Urology* 1982;**20**:543–5.

[79] Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male–a critical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:2380–90.
[80] de Keyzer Y, Lenne F, Massias JF, Vieau D, Luton JP, Kahn A, et al. Pituitary-like proopiomelanocortin transcripts in human Leydig cell tumors. *J Clin Invest* 1990;**86**:871–7.
[81] Giannarini G, Mogorovich A, Menchini Fabris F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, et al. Long-term follow-up after elective testis sparing surgery for Leydig cell tumors: a single center experience. *J Urol* 2007;**178**:872–6.
[82] Valeri RM, Kotakidou R, Michalakis K, Andreadis C, Kousi-Koliakou K, Destouni C. Malignant Leydig-cell tumor of the testis diagnosed by fine-niddle aspiration using ThinPrep technique. *Diagn Cytopathol* 2011;**39**:368–72.
[83] Zarrilli S, Lombardi G, Paesano L, Di Somma C, Colao A, Mirone V, et al. Hormonal and seminal evaluation of Leydig cell tumour patients before and after orchiectomy. *Andrologia* 2000;**32**:147–54.
[84] Bertram KA, Bratloff B, Hodges GF, Davidson H. Treatment of malignant Leydig cell tumor. *Cancer* 1991;**68**:2324–9.
[85] Blix GW, Levine LA, Goldberg R, Talerman A. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. *Scand J Urol Nephrol* 1992;**26**:73–5.
[86] Lefevre H, Bouvattier C, Adansbaum C, Bougnères P, Carel JC. Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *Eur J Endocrinol* 2006;**154**:221–7.
[87] Coen P, Kulin H, Ballantine T, Zaino R, Frauenhoffer E, Boal D, et al. An aromatase-producing sex cord tumor resulting in prepubertal gynecomastia. *N Engl J Med* 1991;**324**:317–22.
[88] Tetu B, Ro JY, Ayala AG. Large cell calcifying Sertoli tumor in the testis: a clinicopathological, immunological and ultrastructural study of two cases. *Am J Clin Pathol* 1991;**96**:717–22.
[89] Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. *Medicine* 1985;**64**:270–83.
[90] Chang B, Borer JG, Tan PE, Diamond DA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: case report and review of the literature. *Urology* 1998;**52**:520–2.
[91] Kara C, Kutlu AO, Tosun MS, Apaydin S, Senel F. Sertoli cell tumor causing prepubertal gynecomastia in a boy with Peutz-Jeghers syndrome: the outcome of 1-year treatment with the aromatase inhibitor testolactone. *Horm Res* 2005;**63**:252–6.
[92] Karp PJ, Hershman JM, Richmond S, Goldstein DP, Selenkow HA. Thyrotoxicosis from molar thyrotropin. *Arch Intern Med* 1973;**132**:432–6.
[93] Oosting SF, de Haas EC, Links TP, de Bruin D, Sluiter WJ, de Jong IJ, et al. Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010;**21**:104–8.
[94] Hes O, Pivovarcikova K, Stehlik J, Martinek P, Vanecek T, Bauleth K, et al. Choriogonadotropin positive seminoma–A clinicopathological and molecular genetic study of 15 cases. *Ann Diagn Pathol* 2014;**18**:89–94.
[95] Duparc C, Boissiere-Veverka G, Lefebvre H, Laquerriere A, Vuillermet P, Landreat A, et al. An oestrogen-producing seminoma responsible for gynaecomastia. *Horm Metab Res* 2003;**35**:324–9.
[96] Baker JA, Buck GM, Vena JE, Moysich KB. Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control* 2005;**16**:295–9.
[97] Scully RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer* 1970;**25**:1340–56.
[98] Dieckmann KP, Düe W, Bauer HW. Seminoma testis with elevated serum beta-hCG. A category of germ-cell cancer between seminoma and nonseminoma. *Int Urol Nephrol* 1989;**21**:175–84.

J.-M. Kuhn (jean-marc.kuhn@chu-rouen.fr).
Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, Centre hospitalier universitaire de Rouen, 147, avenue du Maréchal-Juin, 76230 Bois-Guillaume, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Kuhn JM. Tumeurs testiculaires primitives à expression endocrine. EMC - Urologie 2016;9(1):1-12 [Article 18-650-B-20].



Kystes et tumeurs de l'épididyme

A. Baumelou, L. Zini

Les kystes de l'épididyme sont fréquents, bénins et ne relèvent d'un traitement chirurgical que s'ils sont symptomatiques. Les tumeurs de l'épididyme sont rares et bénignes à 75 %. L'exploration par voie inguinale et l'exérèse sont nécessaires puisque seules l'analyse anatomopathologique et l'étude immunohistochimique peuvent affirmer le caractère bénin ou malin de la lésion. Les traitements adjuvants sont encore en évaluation et sont décidés au cas par cas selon le pronostic de la tumeur défini par l'histologie, le stade au diagnostic et l'extension de la maladie.

Mots clés : Kystes ; Épididyme ; Tumeurs ; Spermatocèle ; Adénomatoïde

Plan

Introduction

Les kystes de l'épididyme sont fréquents, sûrement sous-estimés. Leung [1] retrouvait 36 % de lésion kystique chez 40 patients asymptomatiques. Ils sont bénins, souvent découverts fortuitement lors d'une échographie et font généralement l'objet d'une simple surveillance. Les tumeurs de l'épididyme sont rares. Broth [2], en 1968, avait répertorié 278 tumeurs dont 75 % de bénignes, essentiellement des tumeurs adénomatoïdes, et 25 % de tumeurs malignes. Aujourd'hui, la revue de la littérature concernant les tumeurs malignes primitives ou secondaires de l'épididyme est un catalogue de cas isolés rapportés.

Nous nous sommes donc intéressés aux kystes, séreux et rétentionnels, la spermatocèle. Nous avons répertorié les tumeurs bénignes et malignes de l'épididyme rapportées dans la littérature. Enfin, nous suggérons un algorithme décisionnel pour la prise en charge de ces masses dépendantes de l'épididyme.

Kystes de l'épididyme

Épidémiologie et clinique

L'étiologie exacte des kystes épididymaires est incertaine. Une dysgénésie testiculaire due à des troubles hormonaux au cours du développement fœtal est évoquée par certains auteurs [3-5] et le diéthylstilbestrol ou Distilbène® (DES) a aussi été incriminé dans les années 1970 [6, 7]. Malgré la disparition du DES, Homayoon [8] observe une augmentation de la prévalence des kystes de 1991 à 2002, suggérant le rôle potentiel de phytoœstrogènes contenus dans l'alimentation ou l'utilisation occasionnelle de certaines drogues comme le cannabis. Koçak [9] rapporte que les procytokines de l'inflammation IL-6 et IL-8 interviennent dans la genèse des kystes. Itoh [10] a montré que la spermatocèle proviendrait de l'obstruction des canaux efférents par des amas de cellules germinales.

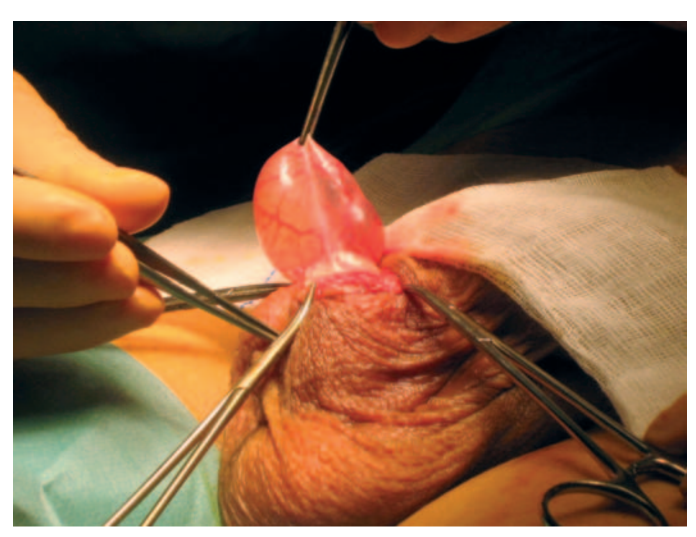


Figure 1. Kyste épididymaire.

La prévalence des kystes épididymaires est de 5 à 29 % [1, 11]. Il n'y a pas de pic à un âge particulier. Leung [1] rapporte que l'incidence augmente avec l'âge.

Les kystes épididymaires sont le plus souvent asymptomatiques, peuvent être découverts à l'autopalpation [8] ou fortuitement lors d'une échographie de routine. L'examen clinique cherche à préciser le siège de la lésion, son volume et son éventuel caractère douloureux. Leur localisation la plus fréquente est la tête de l'épididyme et leur taille est variable, de 2 mm à 9,8 cm [1, 12, 13] (Fig. 1). Le kyste de l'épididyme doit être un diagnostic d'élimination d'une douleur inguinoscrotale. Il peut être gênant par son volume et exceptionnellement à

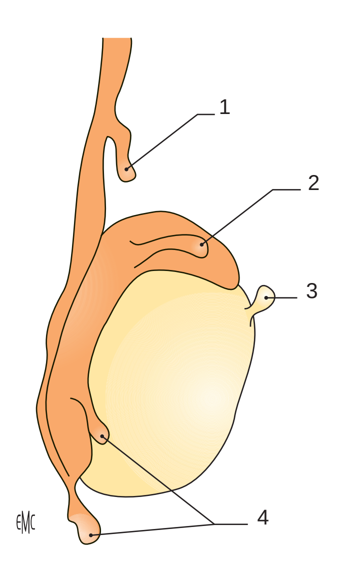


Figure 2. Aspect kystique d'un appendice épididymaire. 1. Organe de Giraldes ; 2. hydatide pédiculé de Morgagni ; 3. hydatide sessile de Morgagni ; 4. organes de Haller.

l'origine d'une douleur aiguë : deux cas de torsion de kyste ont été rapportés [14]. Les gros kystes sont transilluminables.

Ils sont parfois difficiles à distinguer d'un kyste du cordon ou d'une hydrocèle. Il n'y a pas de surinfection des kystes de l'épididyme [9] car leur liquide est stérile et possède une activité antibactérienne assurée par un anion chloride en concentration élevée. Il n'y a donc pas de signes inflammatoires cutanés en regard de la lésion.

Il n'y a pas de relation faite à ce jour entre la présence de kyste épididymaire et une infertilité.

Anatomopathologie

On a décrit trois groupes de kystes de l'épididyme :

- les kystes séreux d'origine embryonnaires vestigiales. Ils se développent à partir de résidus müllériens ou de résidus wolffiens [2] ;
- les spermatocèles ou kystes rétentionnels ;
- la maladie polykystique de l'épididyme est évoquée par certains auteurs [12, 15], souvent bilatérale. Elle serait rattachée à la polykystose rénale autosomique dominante, mais cette notion est controversée [16].

Les kystes sont bordés par un épithélium épididymaire cubique ou cubocylindrique contenant des cellules ciliées.

Leur contenu est différent qu'il s'agisse d'un kyste séreux (liquide clair, jaune, pauvre en spermatozoïde) ou d'une spermatocèle (liquide spermatique, blanc, épais et riche en cellules germinales de tous âges).

Diagnostic paraclinique

Échographie

Elle est indispensable au diagnostic.

L'échographie haute résolution [1, 17] permet de visualiser la tête et le corps de l'épididyme normal sous la forme d'une bande linéaire hyperéchogène coiffant le pôle supérieur du testicule. Elle localise le kyste sous la forme d'une image arrondie, à parois fines, à contenu anéchogène avec renforcement postérieur. Il n'y a pas de différence à l'échographie entre un kyste séreux et une spermatocèle. Les grandes spermatocèles déplacent le testicule antérieurement et peuvent contenir de fins septa. Kantarci [17] rapporte que 36 % des appendices épididymaires ont un aspect kystique (Fig. 2).

IRM

Elle n'est pas nécessaire. Dans le cas de la spermatocèle [13, 18], l'IRM montre une collection paratesticulaire, uni- ou multiloculaire, de faible signal en séquence T1 et de fort signal en séquence T2, sans rehaussement après injection de gadolinium.

Cytoponction à l'aiguille fine

Dans le cadre d'une tuberculose, sa sensibilité est de 87 % et sa spécificité de 93 % ; cependant sa rentabilité dans tous les autres cas de lésions kystiques de l'épididyme est faible [19].

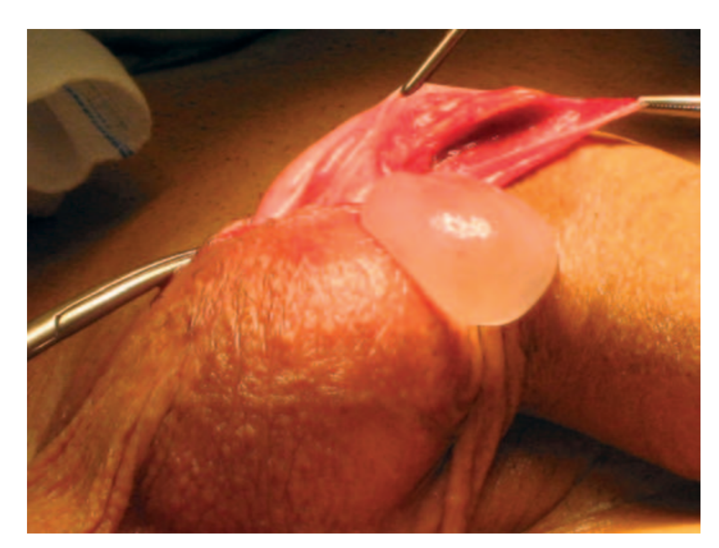


Figure 3. Kystectomie abandonnant la loge.

Traitement

Les kystes asymptomatiques doivent être surveillés. La majorité des kystes épididymaires de l'enfant régressent spontanément.

Dans le cas d'un kyste symptomatique :

- on préviendra le patient au préalable de la possibilité que les douleurs ne disparaissent pas avec la chirurgie. Il faut essayer de disséquer le kyste sans l'ouvrir en frottant délicatement à la compresse humide. Au mieux, on le libère en abandonnant derrière lui la logette dans laquelle il s'était développé (Fig. 3). S'il est très adhérent, on peut réaliser une résection du dôme saillant du kyste en préservant le fond adhérent au tube épididymaire, surtout chez l'enfant. Enfin on peut être amené à réaliser une épididymectomie partielle ;
- la ponction-aspiration est déconseillée car la récidive est fréquente ;
- pour la sclérothérapie [12], l'agent le plus souvent utilisé est le polidocanol. On peut aussi utiliser la tétracycline, l'oléate d'éthanolamine ou le tétradécysulfate de sodium. Les résultats sont variables. Cette technique n'a pas été essayée chez l'enfant.

■ Tumeurs de l'épididyme

Nous présentons d'abord les tumeurs bénignes, qui représentent 75 % des tumeurs [20], puis les tumeurs malignes, primitives et secondaires. Elles sont classées par ordre de fréquence de survenue. Un algorithme décisionnel donne la conduite à tenir (Fig. 4).

L'analyse immunohistochimique de la pièce et la révélation de certains marqueurs confirment le diagnostic histologique. Ainsi, la desmine et plus récemment l'anticorps antimyogénine sont-ils les marqueurs de choix du rhabdomyosarcome. Le Tableau 1 donne les principaux marqueurs des différentes tumeurs.

Tumeurs bénignes

Tumeur adénomatoïde

C'est une tumeur mésenchymateuse anciennement nommée le « mésothéliome bénin ».

- Incidence : elle représente 60 % des tumeurs bénignes de l'épididyme [21].
- Clinique : elle est découverte entre 30 et 40 ans [22]. C'est une petite tumeur [21, 23] solide (0,4 à 5 cm), avec un aspect fibromateux gris marron, à croissance lente, asymptomatique, localisée sur la queue de l'épididyme [2].
- Imagerie : la tumeur est ronde, bien circonscrite, hyperéchogène et homogène. Cependant, des formes kystiques ont été décrites [24]. En IRM, Patel [25] décrit une masse légèrement hypo-intense par rapport au testicule en T1 avec rehaussement moindre.

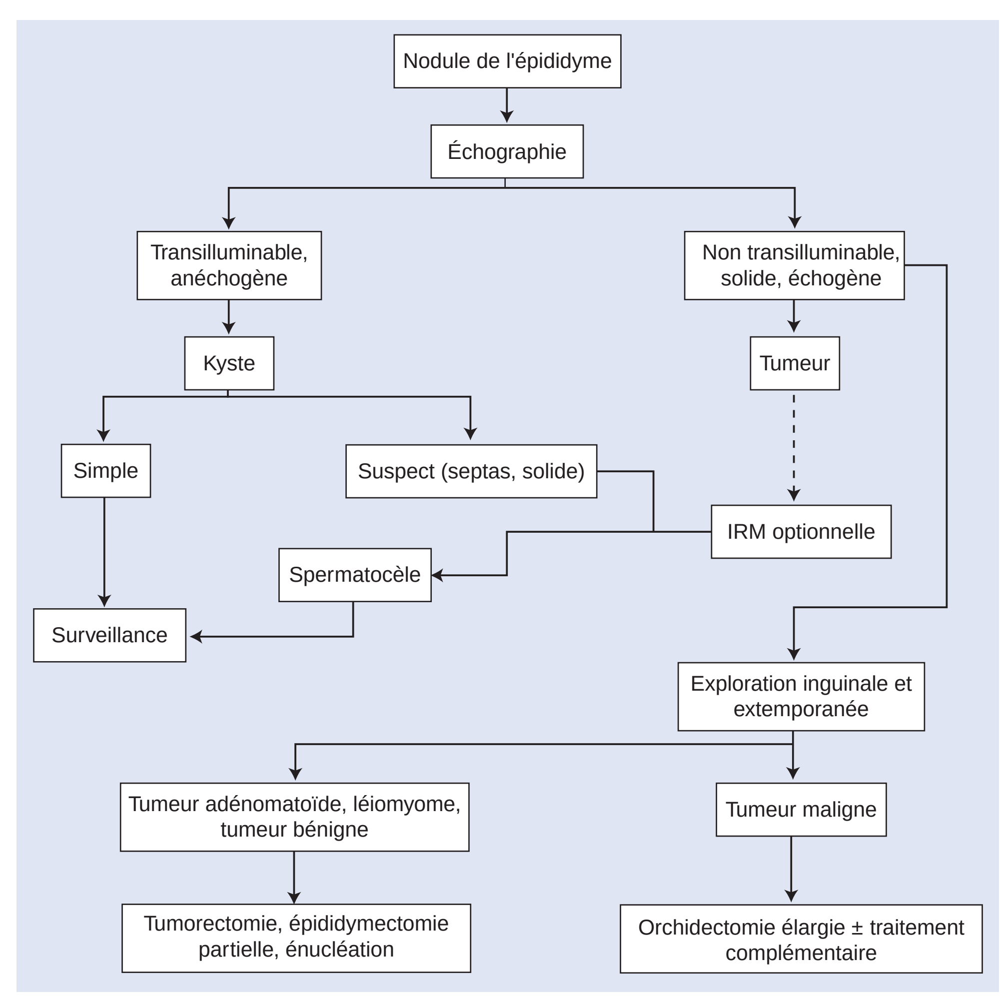


Figure 4. Arbre décisionnel. Tumeurs de l'épididyme. IRM : imagerie par résonance magnétique.

Tableau 1.
Principaux marqueurs des différentes tumeurs.

	Canal épididymaire	Tumeur adénomatoïde	Léiomyome	Cystadénome papillaire	Cystadénome séreux pur	Tumeur Fibreuse	MNTI	RMS	ADK
EMA	+	+		+	+		+		+
CK KL1	+			+	+		+		
CK 7	+				+				
CK 8	+				+				
CK 34BE12	+				+				
AE1 / AE3		+		+					+
Vimentine	-	-	+		+	+	+	-	
AML			+					-	
Desmine								+	
Myogénine								+	
Prot. S100	-				+			-	-
MIB-1	-				+				
ACE	-	-	-	-	-	-	-	+	+
ER			-		+				
PR	-		-		+				
AR	+		-		+				
CD 10	+				-				
CD 15		-			-				-
CD 34		-							
CD 45	-				+				
NSE							+		
Calrétinine	-								
P53	-								

EMA : *epithelial membrane antigen* ; CK : cytokératine ; AML : actine musculaire lisse ; ACE : antigène carcinoembryonnaire ; ER : récepteur aux œstrogènes ; PR : récepteur à la progestérone ; AR : récepteur aux androgènes ; NSE : *neuron specific enolase* ; MNTI : tumeur mélanotique neuroectodermique ; RMS : rhabdomyosarcome ; ADK : adénocarcinome.

Léiomyome

- Incidence : il représente 11 % des tumeurs bénignes de l'épididyme [23].
- Clinique : chez l'homme de 40 ans [26], la tumeur s'accompagne souvent d'une hydrocèle et est bilatérale dans 20 % des cas [27]. Elle est asymptomatique car de croissance lente.
- Imagerie : l'aspect échographique n'est pas spécifique.
- Macroscopie et histologie [27] : la tumeur peut faire jusqu'à 8 cm de diamètre. Elle est arrondie, bien limitée, grisâtre. Le léiomyome est constitué de cellules musculaires lisses fusiformes bien différenciées sans activité mitotique, ni nécrose, ni atypie cellulaire ce qui permet de le distinguer de son principal diagnostic différentiel qu'est le léiomyosarcome. Dans la littérature, des cas de léiomyomes ont été décrits associés à une tumeur adénomatoïde ou à une tumeur germinale non séminomateuse, un adénocarcinome prostatique ou un lipome du cordon [28].

Cystadénome

Il en existe deux types : le cystadénome papillaire et le cystadénome séreux pur [29]. Ce sont les seules tumeurs épithéliales bénignes de l'épididyme.

Cystadénome papillaire [30]

- Incidence : il représente 4 à 9 % des tumeurs bénignes mais il reste exceptionnel.
- Clinique : il touche l'adulte jeune. C'est un critère mineur de diagnostic de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), retrouvé chez 17 % des malades atteints de VHL. Le cystadénome papillaire se présente sous la forme d'un nodule solide, siégeant préférentiellement au niveau de la tête de l'épididyme. Un cas de dégénérescence a été rapporté [31].
- Imagerie : l'échographie montre une structure mixte à prédominance kystique.
- Macroscopie et histologie [21] : la tumeur varie de 1,6 à 6 cm, elle est solide et/ou kystique et de couleur ocre. La tumeur est caractérisée par l'ectasie des canaux efférents et les formations papillaires. On retrouve parfois des similitudes avec les hémangioblastomes cérébelleux du syndrome VHL.

Cystadénome séreux pur

Pich [29] rapporte un cas de tumeur kystique de la tête de l'épididyme chez un homme d'une quarantaine d'années qui avait les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques d'un cystadénome séreux pur développé aux dépens des vestiges müllériens.

Autres tumeurs mésenchymateuses bénignes

Tumeur fibreuse ou fibrome [18]

Broth [2] en avait rapporté 2/278 tumeurs de l'épididyme. La première localisation décrite était pleurale puis de nombreux sites (péritoine, rétropéritoine, rein, vessie, prostate et épididyme) ont été décrits.

- Clinique : la masse avait été découverte à l'autopalpation quelques mois auparavant et l'anamnèse retrouvait un épisode d'infection, qui pour certains auteurs est un facteur intervenant dans la genèse de la tumeur [23], de même qu'un traumatisme ou une ischémie chronique.
- Imagerie : à l'échographie, la tumeur est solide, ovoïde, mal délimitée, hypoéchogène. Elle est richement vascularisée au Doppler. En IRM, la tumeur a un signal intermédiaire en T1 et hypo-intense par rapport au testicule en T2. Elle est entourée d'un halo hypo-intense correspondant à la capsule tumorale et fortement rehaussée après injection de gadolinium.
- Macroscopie et histologie : la tumeur est solide, grisâtre. Elle est constituée de trousseaux de fibres hyalinisées avec parfois des calcifications lamellaires et des dépôts de fibres collagènes. L'existence de cellules à noyau polymorphe avec de nombreuses mitoses peut rendre difficile le diagnostic différentiel avec le sarcome.

Lymphangiome, lipome, rhabdomyome

Il n'y a que quelques cas rapportés dans la littérature [32, 33].

Tumeurs dysembryomateuses

Progonome mélanotique ou tumeur mélanotique neuro-ectodermique [34] (MNTI)

- Incidence : c'est une tumeur bénigne rare qui peut récidiver localement. Une vingtaine de cas ont été décrit dans la littérature. Quatre-vingt dix pour-cent sont localisés au niveau de la tête et du cou. Les localisations aux organes génitaux, et en particulier à l'épididyme, représentent 4 % des MNTI.
- Clinique : la tumeur est solide, ferme. Elle touche l'enfant dans sa première année dans 85 % des cas. Quelques cas ont été décrits chez des adultes de plus de 60 ans. Elle est volontiers associée à une hydrocèle.
- Imagerie : elle n'est pas spécifique.
- Macroscopie et histologie [21] : c'est une petite tumeur ronde ou ovale, de moins de 4 cm de diamètre, de couleur blanc grisâtre avec une zone centrale brun noir. Histologiquement, on retrouve des cellules neuroblastiques (NSE+ et synaptophysine+) et des cellules épithéliales groupées en tubes, cordons ou travées. La plupart sont chargées d'un abondant pigment mélanique.

Hamartome, kyste dermoïde, ilots ectopiques de corticosurrénale

Broth [2] en a rapporté 9/278 tumeurs de l'épididyme.

Lésions frontières

Les nodules d'épididymites chroniques, les granulomes spermatiques, les nodules de sarcoïdose, les abcès froids ou les lésions tuberculeuses sont autant de masses épididymaires dont le diagnostic est difficile seulement par l'examen clinique et l'imagerie.

Tumeurs malignes primitives

L'origine des tumeurs malignes paratesticulaires est discutée en raison de l'envahissement locorégional et les sarcomes sont plus vraisemblablement des tumeurs du cordon s'étendant au voisinage de l'épididyme [20].

Sarcomes

Au niveau génito-urinaire, la localisation la plus fréquente est paratesticulaire [35] et le type le plus fréquent est le rhabdomyosarcome [36, 37]. La localisation initiale reste très discutable [23]. En effet, les rhabdomyosarcomes se développent aux dépens des cellules musculaires striées qui existent au niveau du cordon mais pas au niveau de l'épididyme où l'on trouve des cellules musculaires lisses.

Rhabdomyosarcome

- Clinique : huit pour-cent des rhabdomyosarcomes se développeraient au niveau épididymaire. Il touche l'enfant entre 15 et 19 ans, 86 % sont diagnostiqués avant 30 ans [21]. Il est indolore et croît rapidement.
- Histologie : deux types sont individualisés, le rhabdomyosarcome embryonnaire (RMSE) (Fig. 5, 6) et le rhabdomyosarcome alvéolaire (RMSA). Le RMSE peut être de deux formes : botyroïde ou cellules fusiformes *(spindle cells)* dont le pronostic est meilleur [37]. Le plus fréquent en paratesticulaire est le RMSE à cellules fusiformes. La *Titin* est un marqueur spécifique du variant à *spindle cells*.
- Pronostic : en général, le rhabdomyosarcome embryonnaire et le rhabdomyosarcome alvéolaire sont localisés et de bon pronostic avec une survie de 90 % à 5 ans. Lorsqu'ils sont disséminés (ganglions lomboaortiques, métastases pulmonaires, hépatiques ou à d'autres organes), la survie s'abaisse à 60 % à 5 ans. Ils sont classés en quatre stades selon le niveau de risque intégrant le stade TNM, le site, la qualité de l'exérèse chirurgicale en cas de chirurgie première, l'histologie, la taille de la tumeur et l'âge [38]. Des études affirment aujourd'hui le pronostic défavorable du RMSA par rapport au RMSE.

Léiomyosarcome

Quelques cas ont été rapportés dans la littérature. Fisher [39] a rapporté 24 cas de léiomyosarcomes de la région paratesticulaire, dont un seul dépendait de l'épididyme.

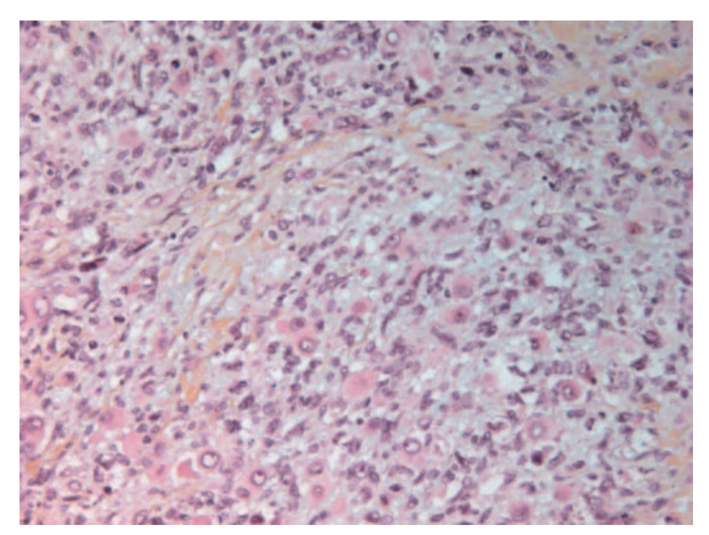


Figure 5. Rhabdomyosarcome embryonnaire (RMSE), coloration standard HES × 400.

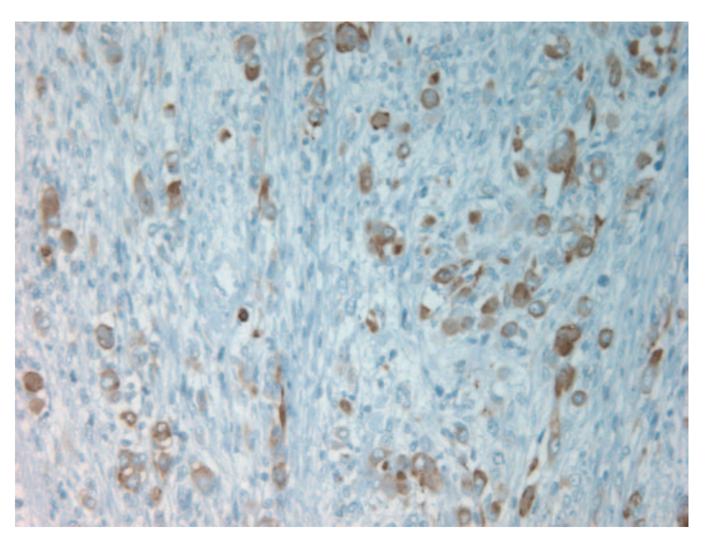


Figure 6. Rhabdomyosarcome embryonnaire (RMSE), immunohistochimie avec anticorps antidesmine × 400.

Ce sarcome serait une dégénérescence d'un léiomyome. Histologiquement, le diagnostic différentiel est apporté par la présence d'atypies cellulaires et d'un index mitotique élevé.

Liposarcomes, fibrosarcomes, sarcomes mixtes

Seuls quelques rares cas sont rapportés. Un cas de séminome de la tête de l'épididyme [40] a également été décrit.

Adénocarcinome primitif [41, 42]

C'est une tumeur d'origine épithéliale, extrêmement rare.

- Incidence : une vingtaine de cas sont répertoriés dans la littérature. Il faut rechercher un néoplasme primitif ailleurs comme l'estomac [41]. La faible activité mitotique peut le rendre difficile à différencier d'une tumeur adénomatoïde.
- Macroscopie et histologie [21] : la tumeur est centrée sur l'épididyme et fait de 1 à 7 cm. Elle est de couleur grisâtre. Elle peut contenir plusieurs contingents : tubulaires, tubulo-papillaires, papillaires ou kystiques.
- Pronostic : il est mauvais ; 38 % des patients sont morts dans l'année qui a suivi le diagnostic et 20 % ont des adénopathies locorégionales et/ou rétropéritonéales.

Tumeurs malignes secondaires

Les métastases à l'épididyme sont les plus rares des tumeurs malignes de l'épididyme. Elles peuvent provenir d'un cancer de la prostate [43], du côlon, de l'estomac, du rein, du pancréas, de la vessie, du sein ou du poumon [23, 41].

Traitement des tumeurs de l'épididyme

Traitement chirurgical

Dans le cas d'une tumeur solide une exploration par voie inguinale avec clampage premier du cordon spermatique à l'orifice inguinal profond doit être réalisée. Si l'extemporané est en faveur d'une tumeur bénigne, une tumorectomie ou une épididymectomie partielle sera réalisée. Sinon le geste consistera en une orchidectomie élargie, emportant le bloc épididymotesticulaire et le cordon, dans sa totalité, jusqu'à l'orifice inguinal profond. En cas de tumeur fixée, il faudra emporter le scrotum.

Selon le résultat anatomopathologique définitif, un traitement adjuvant sera ou non nécessaire. Compte tenu de la rareté des tumeurs de l'épididyme, il n'y a pas d'attitude consensuelle sur la nécessité d'un curage ganglionnaire, d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie.

Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire rétropéritonéal lombo-aortique est discuté dans le traitement des sarcomes [35, 44] : il serait indiqué pour les rhabdomyosarcomes agressifs ou les fibrosarcomes, inefficaces dans les léiomyosarcomes. Certains auteurs pensent que les patients atteints d'une tumeur maligne de l'épididyme et à risque d'une extension ganglionnaire sont aussi à haut risque d'une extension systémique et relèveraient plutôt d'un traitement de type chimiothérapie.

Radiothérapie

D'après Khoubehi [44], la radiothérapie adjuvante locorégionale diminuerait le taux de récurrence des rhabdomyosarcomes. Kizer [37] pense qu'elle doit être réalisée chez les enfants de plus de 10 ans atteints d'un rhabdomyosarcome avec une extension ganglionnaire à l'imagerie.

Elle pourrait s'avérer efficace pour les carcinomes et les cas de lymphomes épididymaires [23].

Chimiothérapie

L'intérêt et la place de la chimiothérapie ne sont également pas établis dans la littérature. Pour les sarcomes [35, 44], l'association vincristine, actinomycine D et cyclophosphamide (VAC) est souvent le premier choix, mais les associations doxorubicine, cisplatine et étoposide font l'objet d'étude. La chimiothérapie contenant de la doxorubicine augmenterait la survie sans récidive ni métastase chez les adultes atteints d'un sarcome de grade 3 mais au prix d'une toxicité considérable.

■ Conclusion

Les kystes épididymaires sont très fréquents chez l'adulte jeune et doivent être surveillés.

Les tumeurs épididymaires, non transilluminables à l'examen clinique et d'aspect solide à l'échographie sont le plus souvent bénignes avec comme chef de file la tumeur adénomatoïde.

Le traitement est guidé par l'exploration par voie inguinale et l'examen anatomopathologique extemporané. En cas de bénignité, on peut envisager une tumorectomie. En cas de malignité, le geste doit être élargi au cordon. Un complément de traitement par radiothérapie ou chimiothérapie est à évaluer au cas par cas et selon les résultats anatomopathologiques. La tumeur maligne paratesticulaire la plus fréquente est le rhabdomyosarcome embryonnaire.

■ Références

[1] Leung ML, Gooding GA, Williams RD. High-resolution sonography of scrotal contents in asymptomatic subjects. *AJR Am J Roentgenol* 1984; **143**:161-4.

[2] Broth G, Bullock WK, Morrow J. Epididymal tumors. 1. Report of 15 new cases including review of literature. 2. Histochemical study of the so-called adenomatoid tumor. *J Urol* 1968;**100**:530-6.

[3] Sharpe RM. Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol Lett* 2001;**120**:221-32.

[4] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;**16**:972-8.

[5] Jensen TK, Toppari J, Keiding N, Skakkebaek NE. Do environmental estrogens contribute to the decline in male reproductive health? *Clin Chem* 1995;**41**:1896-901.
[6] Whitehead ED, Leiter E. Genital abnormalities and abnormal semen analyses in male patients exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Urol* 1981;**125**:47-50.
[7] Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M. Pathological semen and anatomical abnormalities of the genital tract in human male subjects exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Urol* 1977;**117**:477-80.
[8] Homayoon K, Suhre CD, Steinhardt GF. Epididymal cysts in children: natural history. *J Urol* 2004;**171**:1274-6.
[9] Kocak I, Dundar M, Yenisey C, Serter M, Gunaydin G. Pro-inflammatory cytokine response of the fluid contents of spermatoceles and epididymal cysts. *Andrologia* 2002;**34**:112-5.
[10] Itoh M, Li XQ, Miyamoto K, Takeuchi Y. Degeneration of the seminiferous epithelium with ageing is a cause of spermatoceles? *Int J Androl* 1999;**22**:91-6.
[11] Behre HM, Kliesch S, Schadel F, Nieschlag E. Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients. *Int J Androl* 1995;**18**(suppl2):27-31.
[12] Jelloul L, Billerey C, Ait Ali Slimane M, Mboyo A, Aubert D. Epididymal cysts in adolescents. *Ann Urol (Paris)* 1999;**33**:104-8.
[13] Rubenstein RA, Dogra VS, Seftel AD, Resnick MI. Benign intrascrotal lesions. *J Urol* 2004;**171**:1765-72.
[14] Yilmaz E, Batislam E, Bozdogan O, Basar H, Basar MM. Torsion of an epididymal cyst. *Int J Urol* 2004;**11**:182-3.
[15] Engelbrecht K, Bornman MS, du Plessis DJ. Multicystic epididymes and seminal vesicles in a patient with polycystic kidney disease. *Br J Urol* 1995;**75**:554-5.
[16] Belet U, Danaci M, Sarikaya S, Odabas F, Utas C, Tokgoz B, et al. Prevalence of epididymal, seminal vesicle, prostate, and testicular cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urology* 2002;**60**:138-41.
[17] Kantarci F, Ozer H, Adaletli I, Mihmanli I. Cystic appendix epididymis: a sonomorphologic study. *Surg Radiol Anat* 2005;**27**:557-61.
[18] Ch Tsili A, Tsampoulas C, Giannakopoulos X, Batistatou A, Arkoumani E, Silakos A, et al. Solitary fibrous tumour of the epididymis: MRI features. *Br J Radiol* 2005;**78**:565-8.
[19] Viswaroop B, Johnson P, Kurian S, Chacko N, Kekre N, Gopalakrishnan G. Fine-needle aspiration cytology versus open biopsy for evaluation of chronic epididymal lesions: a prospective study. *Scand J Urol Nephrol* 2005;**39**:219-21.
[20] Constancis P, Arvis G, Chamlou P, Conte J, Constancis E. Primary solid tumors of the epididymis. A propos of 4 cases of benign tumor and one case of malignant mesothelioma. *Ann Urol (Paris)* 1987;**21**:387-90.
[21] Davis CJ. Tumours of paratesticular structures. In: *Tumours of the urinary system and male genita organs. WHO classification of tumours*. Lyon: IARC press, Lyon; 2004. p. 267-76.
[22] Gokce G, Kilicarslan H, Ayan S, Yildiz E, Kaya K, Gultekin EY. Adenomatoid tumors of testis and epididymis: a report of two cases. *Int Urol Nephrol* 2001;**32**:677-80.
[23] Fournier G, Menut P. Kystes et tumeurs de l'épididyme. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-655-B-10, 1995.
[24] Vick 3rd CW, Klein FA, Schneider V. Adenomatoid tumor of epididymis simulating benign cyst on scrotal ultrasound. *Urology* 1991;**38**:369-71.
[25] Patel MD, Silva AC. MRI of an adenomatoid tumor of the tunica albuginea. *AJR Am J Roentgenol* 2004;**182**:415-7.
[26] Yilmaz E, Bozdogan O, Atasoy P, Altan Y. Epididymal leiomyoma associated with leydig cell hyperplasia: a case report and immunohistochemical study. *Int Urol Nephrol* 2002;**34**:215-8.
[27] Kuhn MT, Maclennan GT. Benign neoplasms of the epididymis. *J Urol* 2005;**174**:723.
[28] Kausch I, Galle J, Buttner H, Bohle A, Jocham D. Leiomyo-adenomatoid tumor of the epididymis. *J Urol* 2002;**168**:636.
[29] Pich A, Galliano D. Pure (non-papillary) serous cystadenoma of the epididymis: a histologic and immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 2005;**201**:65-9.
[30] Handra-Luca A, Toublanc M, Richard S, Polivka M, Boccon-Gibod L, Henin D. Papillary cystadenoma of the epididymis revealing von Hippel-Lindau disease. *Ann Pathol* 2001;**21**:102-3.
[31] Yu CC, Huang JK, Chiang H, Chen MT, Chang LS. Papillary cystadenocarcinoma of the epididymis: a case report and review of the literature. *J Urol* 1992;**147**:162-5.
[32] Kok KY, Telesinghe PU. Lymphangioma of the epididymis. *Singapore Med J* 2002;**43**:249-50.
[33] Kaido M, Iwai S, Ide Y, Koide O. Epididymal lymphangiectasis. *J Urol* 1993;**150**:1251-2.
[34] Deminiere C, Akele-Akpo MT, Rivel J, Vergnes P. Epididymal tumor in a six-months-old infant. *Ann Pathol* 2002;**22**:52-5.
[35] Mondaini N, Palli D, Saieva C, Nesi G, Franchi A, Ponchietti R, et al. Clinical characteristics and overall survival in genitourinary sarcomas treated with curative intent: a multicenter study. *Eur Urol* 2005;**47**:468-73.
[36] Soosay GN, Parkinson MC, Paradinas J, Fisher C. Paratesticular sarcomas revisited: a review of cases in the British Testicular. Tumour Panel and Registry. *Br J Urol* 1996;**77**:143-6.
[37] Kizer WS, Dykes TE, Brent EL, Chatham JR, Schwartz BF. Paratesticular spindle cell rhabdomyosarcoma in an adult. *J Urol* 2001;**166**:606-7.
[38] Bergeron C, Ranchere-Vince D, Berard-Marec P. Update on rhabdomyosarcomas in children. *Bull Cancer* 2002;**89**:108-12.
[39] Fisher C, Goldblum JR, Epstein JI, Montgomery E. Leiomyosarcoma of the paratesticular region: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2001;**25**:1143-9.
[40] Dutkiewicz SA, Witeska A, Kalczak M. Seminoma--a unique case of tumor located in the head of epididymis. *Int Urol Nephrol* 2004;**36**:389-91.
[41] Ganem JP, Jhaveri FM, Marroum MC. Primary adenocarcinoma of the epididymis: case report and review of the literature. *Urology* 1998;**52**:904-8.
[42] Arisan S, Akbulut ON, Cakir OO, Ergenekon E. Primary adenocarcinoma of the epididymis: case report. *Int Urol Nephrol* 2004;**36**:77-80.
[43] Mishra VC, Tindall SF. Case report--Prostatic carcinoma presenting as an epididymal nodule. *Int Urol Nephrol* 2001;**33**:511.
[44] Khoubehi B, Mishra V, Ali M, Motiwala H, Karim O. Adult paratesticular tumours. *BJU Int* 2002;**90**:707-15.

A. Baumelou, Interne.
L. Zini, Chef de clinique.
Service d'urologie, Professeur Biserte, Centre hospitalier régional et universitaire de Lille, 2, rue Polonovski, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Baumelou A., Zini L. Kystes et tumeurs de l'épididyme. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-655-B-10, 2008.



Tumeurs des vésicules séminales

K. Chabchoub, P. Danjou, C. Fromontin, F. Durand

Les informations concernant les tumeurs primitives des vésicules séminales sont limitées à une centaine de cas publiés dans la littérature. Outre les tumeurs bénignes, les deux principaux types histologiques de tumeur maligne primitive des vésicules séminales sont les carcinomes (71 %) et les sarcomes (29 %). Le diagnostic de ces tumeurs malignes est souvent tardif à un stade localement avancé, ce qui rend parfois difficile leur distinction avec les envahissements secondaires à partir des organes de voisinage de loin les plus fréquents. Le diagnostic des tumeurs des vésicules séminales est clinique et radiologique. La confirmation est histologique et particulièrement immunohistochimique pour les tumeurs malignes. Le traitement des tumeurs malignes primitives non métastatiques des vésicules séminales doit être d'emblée agressif. Il se base sur l'exérèse chirurgicale large. L'association d'une radiochimiothérapie à la chirurgie est recommandée pour les sarcomes de pronostic défavorable (haut grade de malignité, tumeur de taille supérieure à 5 cm). Pour les carcinomes, la radiothérapie et la suppression androgénique semblent être efficaces comme thérapeutique adjuvante. Les tumeurs des vésicules séminales sont de pronostic défavorable. La prise en charge des tumeurs secondaires malignes entre dans le cadre du traitement de la maladie d'origine. Le traitement des tumeurs bénignes n'est chirurgical que si la lésion est symptomatique, volumineuse ou histologiquement douteuse.

Mots clés : Vésicules séminales ; Immunohistochimie ; Marqueurs tumoraux ; Kystes

Plan

Anatomie (Fig. 1)

La vésicule séminale (VS) est un sac bosselé formé d'un canal tortueux, replié sur lui-même. Ses dimensions et sa symétrie sont variables. Elle fait en moyenne 5 à 6 cm de long, 1,5 cm de large et 0,5 cm d'épaisseur chez l'adulte. Elle présente un col étroit, un corps et un fond arrondi. Son abouchement se fait dans le canal éjaculateur avec la partie terminale du canal déférent.

La VS est située au-dessus de la base de la prostate en dehors du canal déférent, entre la vessie en avant et le rectum en arrière. Elle est oblique en dehors, en arrière et en haut.

La vascularisation artérielle des VS est assurée par l'artère vésiculodéférentielle, branche de l'artère ombilicale. Le drainage veineux se fait dans les plexus vésicoséminaux tributaires des veines hypogastriques. Les lymphatiques gagnent les ganglions iliaques externes et internes.

Histologie

La VS est une glande exocrine. La paroi de cette glande est constituée d'une adventice conjonctive externe, d'une couche musculaire lisse et d'une muqueuse fortement plissée. L'épithélium glandulaire est habituellement pseudostratifié ou cylindrique simple, de hauteur variable selon l'âge et la phase de sécrétion. Les cellules se caractérisent par leurs gros noyaux et leurs granulations sécrétoires colorées en marron par leurs pigments de lipofuscine. Cela permet de les distinguer des cellules des acini prostatiques (Fig. 2).

Physiologie

Le fonctionnement et le développement des VS sont sous la dépendance de la sécrétion androgénique. Ces androgènes stimulent l'activité mitotique des cellules épithéliales des VS [1] et assurent la régulation du débit sanguin des VS par le biais de la dihydrotestostérone (DHT) [2]. La privation en DHT est responsable de la baisse de 37,9 % de leur débit artériel dès la 6e heure de la castration [2] et cela a justifié l'administration d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase pour traiter les hémospermies [3].

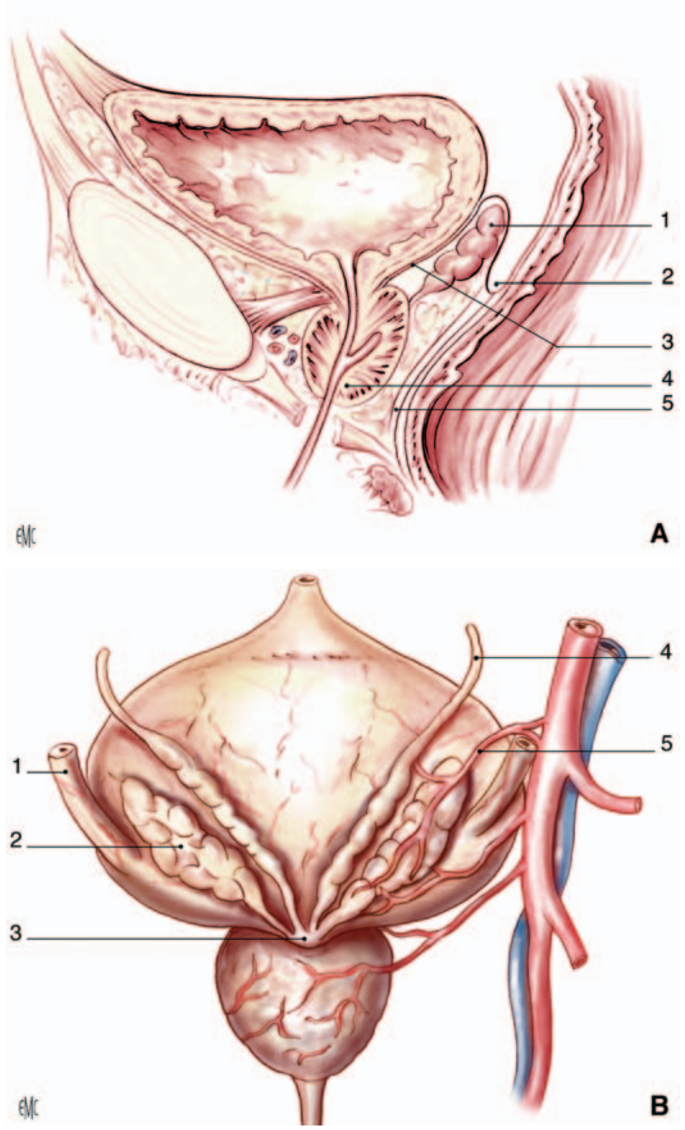


Figure 1. Rapports et vascularisation des vésicules séminales (VS).
A. Coupe sagittale. 1. Vésicule séminale ; 2. cul-de-sac de Douglas ; 3. feuillet antérieur de l'aponévrose de Denonvilliers ; 4. prostate ; 5. feuillet postérieur de l'aponévrose de Denonvilliers.
B. Vue postérieure. 1. Uretère gauche ; 2. vésicule séminale gauche ; 3. canal éjaculateur gauche ; 4. canal déférent droit ; 5. artère vésiculodéférentielle droite.

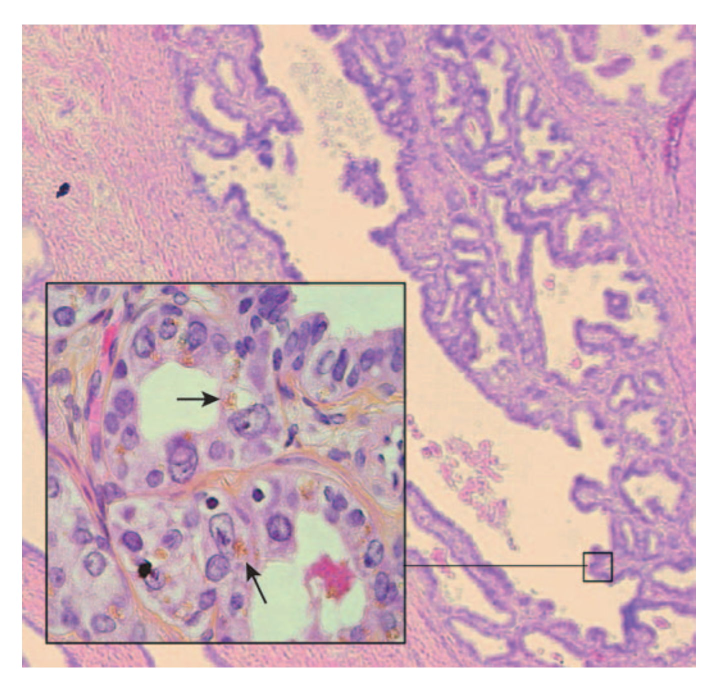


Figure 2. Aspect microscopique du tissu séminal : présence de papilles intraluminales proéminentes. À gauche : fort grossissement des acini ; gros noyaux cellulaires avec les pigments de lipofuscine (flèches).

Tableau 1.
Classification anatomopathologique.

Tumeurs primitives
Tumeurs bénignes :
– kystes simples (congénital, acquis)
– cystadénomes
– fibroadénomes/adénomyomes
– tumeurs mésenchymateuses bénignes : léiomyome, shwannome
– autres tumeurs bénignes (pseudotumeurs) : amylose, granulome bilharzien, etc.
Tumeurs épithéliostromales combinées à malignité intermédiaire
Tumeurs malignes :
– sarcomes : léiomyosarcome, liposarcome, hémangiosarcome, angiosarcome, rhabdomyosarcome
– carcinomes : carcinomes à cellules claires, carcinomes mucoïdes, carcinomes non spécifiques
Tumeurs secondaires
Envahissement local : prostate, vessie, rectum
Métastases : lymphome, choriocarcinome

La principale fonction des VS est sécrétoire. Cette sécrétion représente 40 à 60 % du volume de l'éjaculat. Elle a une consistance gélatineuse, un pH alcalin (7,5 à 8). Elle est composée principalement d'ions, de prostaglandines, de fructose, de peptides et de protéines. Parmi les prostaglandines, les plus importantes sont les 19-hydroxyprostaglandines E1 et E2. Ces dernières ont un rôle immunosuppresseur sur les lymphocytes T du tractus génital féminin pour protéger les spermatozoïdes [4]. Les autres fonctions des VS sont la réabsorption des sécrétions en particulier prostatiques, la captation et la destruction des spermatozoïdes anormaux (spermatophagie).

■ Anatomopathologie (Tableau 1)

Tumeurs primitives

Elles comprennent les tumeurs bénignes, les tumeurs à malignité intermédiaire et les tumeurs malignes (Tableau 1). Les informations concernant ces tumeurs sont limitées à une centaine de cas publiés dans la littérature.

Tumeurs bénignes

Kystes simples

Les kystes simples sont les lésions les plus fréquentes. Ils peuvent être congénitaux ou acquis.

Kystes congénitaux. Ils correspondent soit à un syndrome uromalformatif associant des kystes simples et des malformations de l'appareil urinaire ipsilatéral (agénésie ou ectopie rénale, abouchement ectopique de l'uretère...), soit à une anomalie génétique responsable d'un syndrome polykystique (polykystose hépatorénale) et/ou d'anomalies cutanées (psoriasis) [5]. La modification génétique de l'activité de l'enzyme « prostaglandine H 19-hydroxylase », présente dans les cellules des vésicules séminales, du foie, du cortex rénal et de la peau, semble être incriminée dans la formation de ces lésions [6]. Cette enzyme est responsable de la formation des 19-hydroxyprostaglandines E1 et E2 [6].

Kystes acquis. Ils sont secondaires à une obstruction du canal éjaculateur en rapport à une hypertrophie de prostate, à une infection chronique ou à un calcul du canal éjaculateur [7].

De point de vue descriptif, ces kystes sont typiquement uniloculaires et souvent de grande taille correspondant à trois quatre fois le volume de la VS.

Cystadénomes [8]

Ils correspondent à des kystes multiloculaires des VS séparés par un fin stroma. Ils peuvent mesurer jusqu'à 14 cm de grand axe et présentent à la ponction un liquide typiquement gélatineux jaune brunâtre.

Fibroadénomes et adénomyomes

Ils sont classés comme des tumeurs épithéliostromales combinées (TESC) bénignes. Ils sont solides et parfois pseudokystiques, se développant au centre de la VS. Leur grand axe peut atteindre 15 cm. En microscopie, ils présentent une hypercellularité épithéliale et stromale combinée sans critères de malignité. Ils se distinguent des cystadénomes par l'abondance de leur stroma composé de cellules fibroblastiques et/ou musculaires lisses.

Tumeurs mésenchymateuses bénignes

Des cas sporadiques d'hamartome, de léiomyome et de shwannome sont décrits [9, 10]. Ces lésions sont solides.

Autres tumeurs bénignes (pseudotumeurs)

Il s'agit de granulome inflammatoire bilharzien [11], de localisations de pathologies plus générales (amylose...) [12, 13]. Par ailleurs, la présence de calcifications au sein des VS est inhabituelle. Elle se voit surtout lors des pathologies infectieuses, spermocystite chronique, abcès calcifié, tuberculose urogénitale, etc.

Tumeurs épithéliostromales combinées à malignité intermédiaire

Elles se distinguent des TESC bénignes par l'atypie des cellules stromales. Elles sont de haut grade lorsque le stroma est très dense en cellules anaplasiques, pléomorphes avec hyperactivité mitotique. Ces tumeurs sont de bas grade lorsque ces critères sont nettement moins intenses. Les tumeurs de haut grade peuvent envahir les organes de voisinage et être à l'origine de métastases [12].

Tumeurs malignes primitives des vésicules séminales

Sarcomes

Vingt et un cas de sarcomes des VS sont répertoriés dans la littérature, ils représentent 29 % des tumeurs malignes primitives des VS [14, 15]. Les différents types histologiques rapportés sont : léiomyosarcome [16, 17], liposarcome, hémangiosarcome, angiosarcome, rhabdomyosarcome [14]. Ce dernier est décrit comme une entité lésionnelle secondaire à des perturbations génétiques de cellules pluripotentes [14].

En immunohistochimie, ces sarcomes expriment, selon leur type, la desmine, l'actine (myogénine) et la vimentine [14, 18, 19].

Ils sont classés, comme les autres sarcomes des tissus mous, en quatre grades selon leur différentiation histologique [20].

Carcinomes

Actuellement, 52 cas sont répertoriés [21, 22]. Ils représentent 71 % des tumeurs malignes primitives des VS. L'âge des patients est situé entre 19 et 90 ans avec une moyenne de 63 ans [21].

En immunohistochimie, ces carcinomes expriment le cancer antigène 125 (CA 125), la cytokératine 7 (CK7), la mucine (MUC) et, de façon inconstante, l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) [12, 21].

Ces carcinomes se distinguent en trois types histologiques : les adénocarcinomes à cellules claires, les adénocarcinomes mucoïdes et les carcinomes non spécifiques.

Carcinomes à cellules claires (Fig. 3). Ils sont les plus fréquents [23, 24]. Ce sont des adénocarcinomes papillaires ou tubulopapillaires.

Carcinomes mucoïdes. Ce sont des adénocarcinomes sécrétant de la mucine ressemblant à des carcinomes colloïdes.

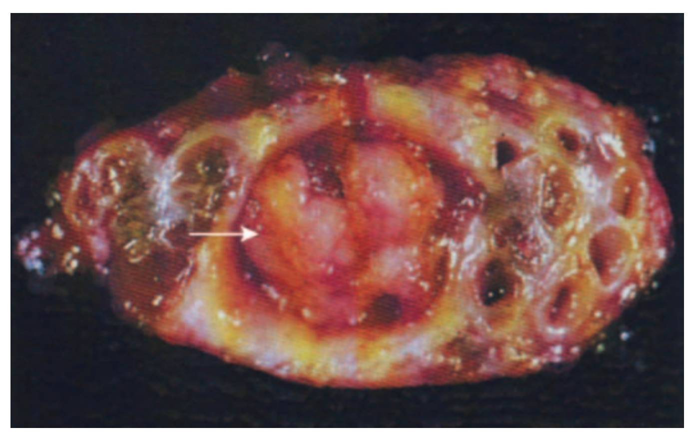


Figure 3. Aspect macroscopique d'un carcinome à cellules claires (flèche) d'une vésicule séminale (VS) (empruntée à *Atlas of tumor pathology* Rosai J, ed. [12]).

Carcinomes non spécifiques. Ils sont encore plus rares : carcinome à petites cellules (un cas dans la littérature) [25], carcinome à cellules squameuses (un cas dans la littérature) [22]. Ce dernier paraît être la conséquence de l'inflammation chronique des VS.

Tumeurs secondaires

Ce sont les formes les plus fréquentes de la pathologie tumorale maligne des VS. Il s'agit soit d'extension de tumeurs de voisinage (prostate, vessie, rectum), soit de lésions métastatiques (lymphome, choriocarcinome [12]).

■ Diagnostic

Clinique

Les signes cliniques sont généralement tardifs et non spécifiques de l'atteinte des VS. La présence de douleurs périnéales parfois chroniques, aggravées lors des rapports sexuels, de l'éjaculation ou de la défécation [5, 26, 27], de troubles de la fertilité, d'hémospermie [5] peuvent orienter vers une atteinte des VS. À un stade plus avancé, il peut s'agir de troubles mictionnels (dysurie, pollakiurie, hématurie, rétention d'urine) [5, 16, 22, 28], une insuffisance rénale par compression urétérale bilatérale [28], des troubles de la défécation par compression rectale [29]. Le toucher rectal retrouve une prostate normale surmontée d'une masse indolore lorsque la tumeur est suffisamment volumineuse.

Examens complémentaires

Examens radiologiques

Échographie transrectale (Fig. 4)

Elle confirme l'atteinte de la VS en montrant une lésion sus-ou latéroprostatique, et précise son caractère solide ou liquide. Elle permet en parallèle la réalisation de biopsies transrectales des lésions solides ou une ponction des lésions kystiques.

Scanner et imagerie par résonance magnétique pelvienne avec antenne endorectale

Ils décrivent une masse située entre la vessie en avant, le rectum en arrière surmontant la prostate [14, 16]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec antenne endorectale est l'examen de référence pour l'analyse des VS [30].

En cas de tumeur suspecte de malignité, l'intensité des signaux T1 et T2 au sein de la tumeur est hétérogène [16] (Fig. 5). Les hypersignaux T1 et T2 sont en faveur de remaniement hémorragique et de nécrose intratumorale. En cas de kyste simple, l'aspect est homogène avec un hyposignal T1 et un hypersignal T2 (Fig. 6). Les hypersignaux T1 et T2 correspondent à une hémorragie intrakystique [28].

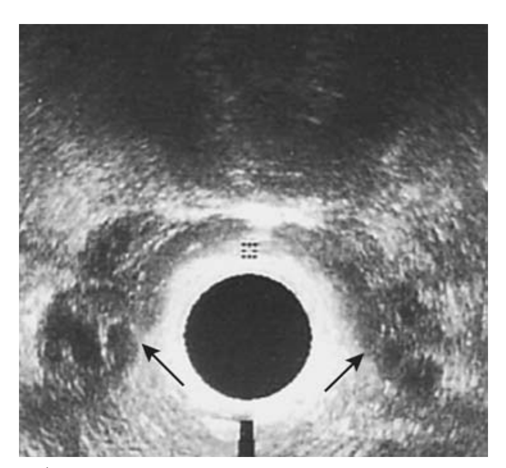


Figure 4. Échographie endorectale ; aspect normal des VS (flèches).

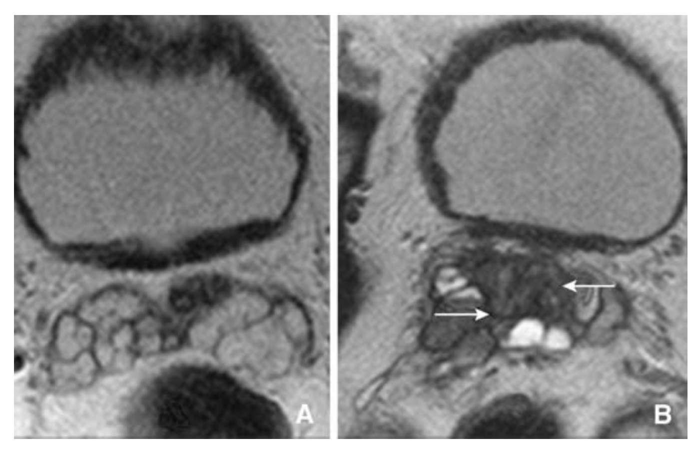


Figure 5. Aspects des VS en IRM (coupes transversales).
A. Aspect normal hypersignal T2.
B. Aspect hétérogène de l'intensité T2 (envahissement par un cancer de prostate) (flèches).

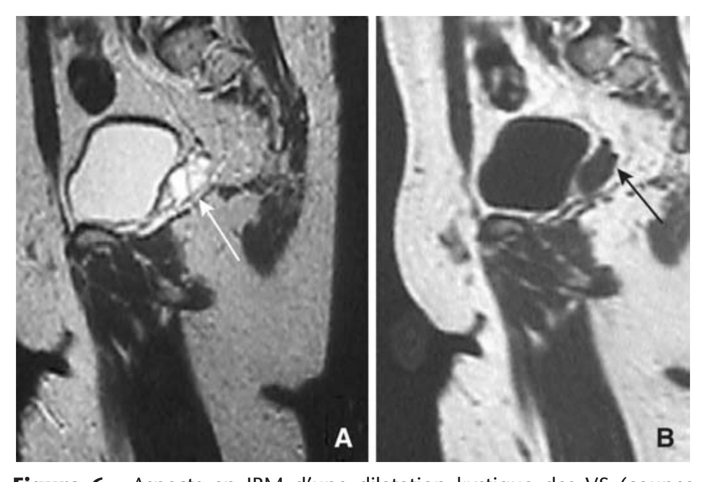


Figure 6. Aspects en IRM d'une dilatation kystique des VS (coupes sagittales).
A. Hypersignal T2.
B. Hyposignal T1 témoignant du contenu liquidien des kystes.

Dosages biologiques

Il n'y a pas de marqueurs tumoraux spécifiques des tumeurs malignes des VS. Cependant, il est recommandé de doser le marqueur prostatique *prostate specific antigen* (PSA), afin d'écarter l'éventualité d'un cancer prostatique évolutif.

Les taux plasmatiques de l'ACE [31] et du CA 125 [21] sont inconstamment augmentés en présence de carcinome des VS et doivent être dosés.

Établissement du diagnostic

L'orientation diagnostique est clinique et radiologique. La confirmation est basée sur les analyses histologique, immunohistochimique et parfois en microscopie électronique, sur des fragments tissulaires obtenus par biopsies échoguidées [12, 23, 31].

Les marqueurs utilisés en immunohistochimie sont la CK7, la CK20, le CA 125, l'ACE, la MUC, la desmine, l'actine, la vimentine et le PSA [12, 18, 21, 23]. La négativité du PSA élimine la présence de tissu prostatique. L'antigène MUC6, appartenant à la famille des mucines, est spécifique du tissu séminal [32].

Le profil immunohistochimique associant positivité pour CK7, CA 125, mucine, négativité pour CK20 et PSA caractérise le carcinome primitif des VS [12, 21, 23]. L'expression de l'ACE est variable pour ces tumeurs [21]. Le profil immunohistochimique associant positivité pour desmine, actine (myogénine), vimentine et négativité pour les autres marqueurs caractérise le rhabdomyosarcome [14, 18, 19].

Bilan d'extension des tumeurs malignes primitives

Les sites métastatiques rapportés sont les poumons, le foie, les ganglions et, moins fréquemment, l'os, le cerveau et les reins [15, 16, 19]. Le bilan d'extension associe un examen clinique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et parfois une IRM pelvienne avec antenne endorectale pour préciser l'extension locale [14, 16, 19, 21, 22].

La scintigraphie osseuse et le scanner cérébral sont prescrits en présence de signes d'appel [15, 19].

■ Traitement

La prise en charge des tumeurs secondaires malignes de la VS fait appel au traitement de la maladie d'origine.

Tumeurs malignes primitives

Moyens

Chirurgie

La nature du geste va dépendre de l'étendue de l'extension locale de la tumeur.

En cas de lésion limitée aux VS, la vésiculectomie totale avec curage ganglionnaire iliaque, uni- ou bilatéral est proposée [19, 21, 33], elle peut être associée à une prostatectomie partielle pour un meilleur contrôle des marges de résection chirurgicale [21].

En cas d'extension vésicale peu étendue et pour des patients jeunes, une cystectomie partielle est proposée en complément de la vésiculectomie totale [14].

En cas d'envahissement locorégional, une prostatovésiculectomie totale, une cysto-prostato-vésiculectomie totale avec dérivation urinaire, voire une exentération pelvienne sont réalisées en fonction du ou des organes atteints (prostate, vessie, rectum) [16, 21].

Radiothérapie pelvienne (radiothérapie externe)

Elle est indiquée généralement en complément du traitement chirurgical.

Pour les sarcomes, elle peut être réalisée en néoadjuvant avec comme objectif la réduction du volume tumoral, en peropératoire en cas de suspicion de marges chirurgicales positives [14] ou en adjuvant si la tumeur est de haut grade de malignité (grade 3/4) et de taille supérieure à 5 cm [14, 16].

Tableau 2.
Présentation de quelques cas récents de carcinomes et de sarcomes primitifs des vésicules séminales (VS).

Références	Âge (ans)	Symptômes	Extension de la tumeur	Traitement	Histologie	Suivi
Sanghvi 2004 [15]	58	Douleur lombaire et altération de l'état général	Vessie, prostate, os et poumons	Chimiothérapie	Rhabdomyosarcoma	Non précisée
Theil 2002 [21]	65	Hématurie	Prostate	Prostatovésiculectomie	Adénocarcinome	Pas de récidive à 20 mois
	30	Hémospermie	Confiné à la VS	Vésiculectomie	Adénocarcinome	Pas de récidive à 15 mois
Tabata 2002 [22]	69	Hématurie et dysurie	Confiné à la VS	Vésiculectomie + radiothérapie	Carcinome à cellules squameuses	Pas de récidive à 30 mois
Berger 2002 [14]	50	Masse au toucher rectal	Vessie	[Vésiculectomie, cystectomie partielle, radiothérapie peropératoire] et [radiothérapie + chimiothérapie adjuvante]	Rhabdomyosarcoma	Pas de récidive à 35 mois
Muentener 2000 [16]	64	Dysurie	Prostate et rectum	CPT + résection rectale	Léiomyosarcome	Métastases rénales
Ormsby 1996 [24]	70	Hématurie	Prostate et ganglions	CPT et orchidectomie	Adénocarcinome	Pas de récidive à 30 mois

CPT : cysto-prostato-vésiculectomie totale.

En cas de carcinome, la radiothérapie adjuvante à la chirurgie est préconisée lorsque les marges chirurgicales sont positives à l'examen histologique [21]. L'intérêt en cas de marges chirurgicales négatives est mal défini même si de bons résultats sont constatés [21, 22].

Chimiothérapie

Les sarcomes de la VS sont chimiosensibles [15]. La chimiothérapie utilisée fait appel principalement à l'isofosfamide et à la doxorubicine [14]. Elle peut être utilisée en préopératoire avec la radiothérapie en vue de réduire le volume tumoral et d'améliorer le contrôle des marges chirurgicales. En postopératoire, elle est préconisée pour les tumeurs de haut grade de malignité (grade 3/4) et de taille supérieure à 5 cm compte tenu du haut risque de diffusion métastatique hématogène occulte [14, 16]. Elle est utilisée en monothérapie pour les stades métastatiques [15].

La chimiothérapie n'a pas fait preuve d'efficacité pour les carcinomes des VS quel que soit le stade [21].

Suppression androgénique

Elle est proposée pour le traitement de tous les carcinomes des VS [31]. Elle est justifiée par l'hypothétique androgénosensibilité de ces tumeurs. Le recours à l'orchidectomie et l'utilisation des œstrogènes sont les plus rapportés [21]. D'après la revue de la littérature de Thiel et al. [21] concernant six cas publiés, la suppression androgénique semble prolonger la survie.

Indications, résultats et pronostic

Un traitement d'emblée agressif est indiqué pour les formes localisées et localement avancées. Pour les sarcomes, le traitement fait appel au référentiel sarcome des tissus mous du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [34] et du National Cancer Institute [20]. Pour les sarcomes non métastasés des VS, un recul de 20 à 35 mois sans récidive ni métastases après la fin du traitement est rapporté [14, 35] (Tableau 2).

Pour les formes de carcinomes non métastasées, l'exérèse chirurgicale large est indiquée en première intension suivie d'une hormonothérapie [31]. La radiothérapie adjuvante est indiquée lorsqu'il existe des marges chirurgicales positives. Des périodes de suivi sans récidives allant de 1 à 4 ans sont rapportées [21, 24] (Tableau 2).

Pour les carcinomes métastatiques, une hormonothérapie est proposée avec ou sans chimiothérapie compassionnelle.

Le pronostic des tumeurs de la VS est péjoratif [16, 21]. Pour les formes métastatiques, la survie ne dépasse pas 3 ans pour 70 % des patients en cas de sarcome [20] et pour 95 % des patients en cas de carcinome [24].

Suivi

Un suivi tous les 3 mois pendant la première année après la chirurgie puis tous les 6 mois à partir de la deuxième année est proposé [14]. Il comprend un examen clinique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou une IRM [14, 21]. Le dosage sérique du CA 125 en cas de carcinome est recommandé [21].

Tumeurs bénignes

Le traitement dépend essentiellement de la symptomatologie clinique et les indications vont de la simple surveillance à l'exérèse chirurgicale, en passant par la ponction-aspiration échoguidée.

En cas de tumeur de petite taille et asymptomatique, une simple surveillance par toucher rectal et échographie transrectale est de mise. Le traitement chirurgical est préconisé pour les tumeurs solides ou en cas de doute sur une lésion pseudokystique. Il consiste en une vésiculectomie par voie périnéale, transpéritonéale, transvésicale, transsacrée ou plus récemment par voie cœlioscopique [36-38].

Pour les kystes des VS, plusieurs approches thérapeutiques sont proposées [39] :

- aspiration transrectale ou transpérinéale associée à l'injection d'une solution sclérosante (tétracycline, glucosé hypertonique) ;
- résection transurétrale et drainage intravésical.

Toutefois, la majorité des auteurs préfère une approche radicale chirurgicale surtout en cas de doute diagnostique.

■ Conclusion

Les tumeurs des VS sont rares. Le diagnostic repose sur des critères cliniques, radiologiques, biologiques histologiques et surtout immunohistochimiques. Les tumeurs malignes primitives sont de pronostic péjoratif et leur traitement doit être d'emblée agressif au stade non métastatique. Le traitement des tumeurs bénignes n'est chirurgical que si la lésion est symptomatique, augmente progressivement de taille ou lorsqu'il existe une incertitude diagnostique.

Points forts

Critères diagnostiques :
- Orientation diagnostique :
  - toucher rectal : prostate normale surmontée par une masse ;
  - dosages sériques : PSA négatif, CA 125 et ACE ± augmentés en cas de carcinome des VS ;
  - échographie endorectale : tumeur de la vésicule séminale ;
  - IRM avec antenne endorectale : caractérisation de la masse, bilan d'extension local ;
- Confirmation diagnostique (sur les biopsies écho-guidées) :
  - histologie ;
  - immunohistochimie :
    - sarcome : desmine, actine (myogénine), vimentine positifs, les autres marqueurs sont négatifs ;
    - carcinome : CK7, CA 125, MUC et ± ACE positifs, les autres marqueurs sont négatifs.

Traitement :
- Tumeurs malignes/malignité intermédiaire (haut grade) :
  - non métastasées :
    - sarcome : chirurgie élargie ± radiothérapie ± chimiothérapie (isofosfamide + doxorubicine) ;
    - carcinome : chirurgie élargie + suppression androgénique ± radiothérapie ;
  - métastasées :
    - sarcome : chimiothérapie ;
    - carcinome : suppression androgénique ± chimiothérapie ;
- Tumeurs bénignes solides :
  - asymptomatiques et petite taille : surveillance ;
  - symptomatique/augmentation de volume/incertitude diagnostique : chirurgie (vésiculectomie) ;
- Kystes des VS :
  - asymptomatiques et petite taille : surveillance ;
  - symptomatique :
    - ponction-aspiration-injection (voie transrectale ou transpérinéale) ;
    - résection transurétrale et drainage intravésical ;
    - chirurgie (vésiculectomie).

Références

[1] Dadoun JP. Physiologie de l'épididyme, du canal déférent et des vésicules séminales. In: *Andrologie I*. Paris: Maloine; 1987. p. 159-73.

[2] Kashiwagi B, Shibata Y, Ono Y, Suzuki K, Honma S, Yamanaka H. Effect of androgen concentration on seminal vesicle blood flow in rats-establishment of new highly sensitive simultaneous androgen measurement method. *Urology* 2005;**66**:218-23.

[3] Perimenis P, Gyftopoulos K, Markou S, Barbalias G. Effects of finasteride and cyproterone acetate on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, controlled study. *Urology* 2002;**59**:373-7.

[4] Stark K, Bylund J, Torma H, Sahlen G, Oliw EH. On the mechanism of biosynthesis of 19-hydroxyprostaglandins of human seminal fluid and expression of cyclooxygenase-2, PGH 19-hydroxylase (CYP4F8) and microsomal PGE synthase-1 in seminal vesicles and vas deferens. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2005;**75**:47-64.

[5] Altiparmak MR, Pamuk ON, Toptas T, Pamuk GE, Ataman R, Serdengecti K. Psoriatic arthritis associated with adult polycystic kidney disease, seminal vesicle, and epididymal cysts. *Eur J Intern Med* 2003;**14**:265-8.

[6] Stark K, Torma H, Cristea M, Oliw EH. Expression of CYP4F8 (prostaglandin H 19-hydroxylase) in human epithelia and prominent induction in epidermis of psoriatic lesions. *Arch Biochem Biophys* 2003;**409**:188-96.

[7] Conn IG, Peeling WB, Clements R. Complete resolution of a large seminal vesicle cyst--evidence for an obstructive aetiology. *Br J Urol* 1992;**69**:636-9.

[8] Mazzucchelli L, Studer UE, Zimmermann A. A cystadenoma of the seminal vesicle: case report and literature review. *J Urol* 1992;**147**:1621-4.

[9] Gentile AT, Moseley HS, Quinn SF, Franzini D, Pitre TM. Leiomyoma of the seminal vesicle. *J Urol* 1994;**151**:1027-9.

[10] Latchamsetty KC, Elterman L, Coogan CL. Schwannoma of a seminal vesicle. *Urology* 2002;**60**:515.

[11] Al-Saeed O, Sheikh M, Kehinde EO, Makar R. Seminal vesicle masses detected incidentally during transrectal sonographic examination of the prostate. *J Clin Ultrasound* 2003;**31**:201-6.

[12] Younger RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL. The seminal vesicle. In: Rosai J, editor. *Tumors of the prostatic gland, seminal vesicles, male urethra and penis, atlas of tumor pathology. 3rd series fascicle 28*. Washington: Armed forces institute of pathology; 2000. p. 345-66.

[13] Ramchandani P, Schnall MD, LiVolsi VA, Tomaszewski JE, Pollack HM. Senile amyloidosis of the seminal vesicles mimicking metastatic spread of prostatic carcinoma on MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1993;**161**:99-100.

[14] Berger AP, Bartsch G, Horninger W. Primary rhabdomyosarcoma of the seminal vesicle. *J Urol* 2002;**168**:643.

[15] Sanghvi DA, Purandare NC, Jambhekar NA, Thakur MH, Joshi MS. Primary rhabdomyosarcoma of the seminal vesicle. *Br J Radiol* 2004;**77**:159-60.

[16] Muentener M, Hailemariam S, Dubs M, Hauri D, Sulser T. Primary leiomyosarcoma of the seminal vesicle. *J Urol* 2000;**164**:2027.

[17] Upreti L, Bhargava SK, Kumar A. Imaging of primary leiomyosarcoma of the seminal vesicle. *Australas Radiol* 2003;**47**:70-2.

[18] Altmannsberger M, Weber K, Droste R, Osborn M. Desmin is a specific marker for rhabdomyosarcomas of human and rat origin. *Am J Pathol* 1985;**118**:85-95.

[19] Lamont JS, Hesketh PJ, De las Morenas A, Babayan RK. Primary angiosarcoma of the seminal vesicle. *J Urol* 1991;**146**:165-7.

[20] National Cancer Institute. Cancer topics: sarcoma soft tissu. (www.cancer.gov/).

[21] Thiel R, Effert P. Primary Adenocarcinoma of the Seminal Vesicles. *J Urol* 2002;**168**:1891-6.

[22] Tabata K, Irie A, Ishii D, Yanagisawa N, Iwamura M, Baba S. Primary squamous cell carcinoma of the seminal vesicle. *Urology* 2002;**59**:445.

[23] Ormsby AH, Haskell R, Jones D, Goldblum JR. Primary seminal vesicle carcinoma: an immunohistochemical analysis of four cases. *Mod Pathol* 2000;**13**:46-51.

[24] Ormsby AH, Haskell R, Ruthven SE, Mylne GE. Bilateral primary seminal vesicle carcinoma. *Pathology* 1996;**28**:196-200.

[25] Hoppin EC, Rives RK. Small-cell carcinoma of the seminal vesicle responding to chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;**8**:503.

[26] Westra WH, Grenko RT, Epstein J. Solitary fibrous tumor of the lower urogenital tract: a report of five cases involving the seminal vesicles, urinary bladder, and prostate. *Hum Pathol* 2000;**31**:63-8.

[27] Bitker MO, Delcourt A, Yonneau L, Barrou B, Richard F. Dystrophie d'une vésicule séminale responsable de douleurs pelviennes unilatérales chroniques chez un homme de 20 ans. *Prog Urol* 2000;**10**:461-4.

[28] Bernstein G, Kehren J, Kaplan K, Kang P, McLeod D. Acquired seminal vesicle cyst causing acute urinary retention and hydronephrosis. *J Urol* 2004;**172**:1010-1.

[29] Altunrende F, Kim ED, Klein FA, Waters WB. Seminal vesicle cyst presenting as rectal obstruction. *Urology* 2004;**63**:584-5.

[30] Persaud T, O'Brien F, Thornhill JA, Torreggiani WC. Re: Magnetic resonance imaging in the diagnosis of seminal vesicle cystc and associated anomalies. *J Urol* 2004;**172**:1199-200.

[31] Benson Jr. RC, Clark WR, Farrow GM. Carcinoma of the seminal vesicle. *J Urol* 1984;**132**:483-6.

[32] Leroy X, Ballereau C, Villers A, Saint F, Aubert S, Gosselin B, et al. MUC6 is a marker of seminal vesicle-ejaculatory duct epithelium and is useful for the differential diagnosis with prostate adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;**27**:519-21.

[33] Fain JS, Cosnow I, King BF, Zincke H, Bostwick DG. Cystosarcoma phyllodes of the seminal vesicle. *Cancer* 1993;**71**:2055-61.

[34] Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre. Cancer and treatment: soft tissu sarcoma (www.mskcc.org).

[35] Agrawal V, Kumar S, Sharma D, Singh UR, Gupta A. Primary leiomyosarcoma of the seminal vesicle. *Int J Urol* 2004;**11**:253-5.
[36] Paulhac P, Meria P, Cussenot O. Anatomie et chirurgie des vésicules séminales. EMC (Elsevier-Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales-Urologie, 41–303, 1997.
[37] Kavoussi LR, Schuessler WW, Vancaillie TG, Clayman RV. Laparoscopic approach to the seminal vesicles. *J Urol* 1993;**150**(2Pt1): 417-9.
[38] Carmack AJ, Siddiq FM, Leveillee RJ. Novel use of da vinci robotic surgical system: removal of seminal vesicle cyst in previously dissected pelvis. *Urology* 2006;**67**:199.
[39] Mege JL, Sabatier-Laval E, Mure PY, Vargas B, Dubois R, Takvorian P, et al. Malformations des organes génitaux masculins issus du canal de Wolff (épididyme, déférent, vésicule séminale, canal éjaculateur). *Prog Urol* 1997;**7**:262-9.

K. Chabchoub, Interne en urologie.
P. Danjou, Urologue, chef de service (pdanjou@ch-lens.fr).
Service d'urologie, centre hospitalier Docteur Schaffner de Lens, 99, route de la Bassée, sac postal 8, 62307 Lens cedex, France.

C. Fromontin, Anatomopathologiste, chef de service.
Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, centre hospitalier Docteur Schaffner de Lens, 99, route de la Bassée, sac postal 8, 62307 Lens cedex, France.

F. Durand, Radiologue, chef de service.
Service d'imagerie médicale, centre hospitalier Docteur Schaffner de Lens, 99, route de la Bassée, sac postal 8, 62307 Lens cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Chabchoub K., Danjou P., Fromontin C., Durand F. Tumeurs des vésicules séminales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-657-A-10, 2007.



Infections sexuellement transmissibles

B. Chaine, M. Janier

Certaines infections sexuellement transmissibles oubliées sont en recrudescence depuis une dizaine d'années en raison du relâchement de la prévention. En effet, le risque de contamination par les rapports orogénitaux est souvent sous-estimé. En pratique, la conduite à tenir dépend de la présentation clinique : ulcération génitale, urétrite avec ou sans écoulement, balanite, prurit génital, lésion évocatrice de verrue génitale. Devant toute ulcération génitale aiguë a priori sexuellement transmissible, la syphilis doit être évoquée et traitée par une injection intramusculaire de benzathine benzylpénicilline, quel que soit le résultat du fond noir et sans attendre la confirmation sérologique. La lymphogranulomatose aiguë vénérienne doit être systématiquement évoquée devant une ulcération génitale chez un homme ayant des rapports sexuels avec des hommes. Toute urétrite doit bénéficier d'un traitement actif contre Chlamydia trachomatis *quel que soit le résultat de l'examen direct. Un antibiogramme est indispensable devant toute urétrite à* Neisseria gonorrhoeae *afin d'adapter le traitement aux résistances croissantes du gonocoque à de nombreux antibiotiques. Les papillomavirus sont pourvoyeurs de lésions bénignes souvent gênantes, les condylomes, mais aussi de lésions dysplasiques pouvant se transformer en carcinome du pénis. Ainsi, toute lésion suspecte doit être biopsiée.*

Mots-clés : Infections sexuellement transmissibles ; Ulcération génitale ; Syphilis ; Urétrite ; Lésions à papillomavirus humains (PVH) ; Herpès

Plan

Introduction

Vers la fin des années 1990, la plupart des pays développés ont constaté la quasi-disparition de la syphilis et de la gonococcie. En effet, en raison de la peur de mourir du sida, l'adoption de comportements préventifs des infections sexuellement transmissibles (IST) a été massive. En revanche, on assiste depuis l'an 2000 au phénomène strictement inverse. En raison d'un relâchement de la prévention lié à la moindre peur de mourir du sida grâce à la découverte de traitements antirétroviraux efficaces, les IST sont en recrudescence en particulier la syphilis, la gonococcie et la lymphogranulomatose vénérienne dans sa forme rectale.

La réémergence de la syphilis a commencé chez des hommes séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ayant des rapports sexuels avec des hommes, et elle commence à atteindre des homosexuels séronégatifs [1]. La syphilis se transmet facilement par les rapports orogénitaux. Bien que sa pénétration dans la population générale hétérosexuelle soit encore très faible, la vigilance s'impose vis-à-vis de la syphilis congénitale [2].

La gonococcie est en recrudescence chez les hommes, dans la population non seulement homosexuelle, mais également hétérosexuelle, en raison également de la reprise de comportements à risques et de la transmission facile par le sexe oral. La problématique du gonocoque est sa résistance croissante à de nombreux antibiotiques, avec actuellement l'acquisition de résistance aux céphalosporines de troisième génération [3].

La lymphogranulomatose vénérienne est la troisième IST en recrudescence alors qu'elle avait disparu au milieu des années 1980. Depuis sa réapparition à Rotterdam en 2003 dans la communauté homosexuelle, elle diffuse dans le monde entier sous la forme d'une anorectite due à une souche particulière de *Chlamydia trachomatis* Pour l'instant, elle reste cantonnée à la population homosexuelle [4].

Herpès génital, infections urogénitales basses à *C. trachomatis* et infections à papillomavirus humains (PVH) sont endémiques dans tous les pays, ne sont pas soumis à des fluctuations épidémiques particulières et sont souvent asymptomatiques. Les infections à PVH sont potentiellement graves chez l'homme, avec la possibilité de transformation en cancers malpighiens. Le dépistage des infections à PVH s'appuie chez l'homme sur l'examen clinique. La vaccination apporte un net progrès, mais est pour l'instant réservée aux femmes. Le dépistage gratuit systématique de *C. trachomatis* est une priorité de santé publique.

Volume 5 > n°4 > octobre 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(12)58461-X

Tableau 1.
Agents responsables des infections sexuellement transmissibles chez l'homme.

Bactéries	Virus	Parasites
Neisseria gonorrhoeae *Chlamydia trachomatis* *Mycoplasma genitalium* *Treponema pallidum* *Haemophilus ducreyi* *Klebsiella granulomatosis* *Ureaplasma urealyticum*	Herpès virus 1 et 2 Papillomavirus Virus hépatite A, B et C Virus de l'immunodéficience humaine 1 et 2 Pox virus (molluscum contagiosum)	*Trichomonas vaginalis* *Sarcoptes scabiei* *Phtirius pubis*

Les symptômes des IST et les microorganismes responsables (Tableau 1) sont nombreux. La prise en charge clinique se fait selon une approche syndromique : conduite à tenir face à une urétrite avec ou sans écoulement, face à une ulcération génitale, face à une balanite, face à une lésion évocatrice de condylome ou face à un prurit génital.

■ Urétrite

L'urétrite est une inflammation de l'urètre, d'origine infectieuse et sexuellement transmise. Elle se manifeste dans 50 % des cas environ par un écoulement urétral qui peut être purulent, mucopurulent, séreux, voire hémorragique. Lorsqu'il n'y a pas d'écoulement urétral, d'autres symptômes traduisent également une urétrite : prurit canalaire, brûlures mictionnelles, dysurie, pollakiurie. La définition est cytologique : présence d'au moins dix polynucléaires neutrophiles sur le culot de centrifugation du premier jet d'urines (même en l'absence d'écoulement urétral), ou présence d'au moins cinq polynucléaires neutrophiles sur le frottis urétral (uniquement en cas d'écoulement urétral). L'infection urinaire avec pyurie est le seul diagnostic différentiel, mais dans ce cas les polynucléaires sont également présents dans les urines de fin de miction. En pratique, un écoulement urétral chez un adulte traduit toujours une urétrite, hormis les exceptionnelles urétrorragies et spermatorrhées. Les microorganismes responsables d'urétrite masculine sont *Neisseria gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* et, accessoirement, *Ureaplasma urealyticum*. Parfois, il s'agit d'une entérobactérie. *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* sont associés dans 10 à 20 % des cas. En dehors de l'urétrite aiguë franchement purulente, à pus jaunâtre ou verdâtre (Fig. 1), d'incubation très courte (de 24 à 48 heures), avec brûlures mictionnelles (« chaude-pisse ») et méatite inflammatoire très évocatrice de gonococcie, seuls les examens complémentaires permettent d'identifier avec exactitude les microorganismes responsables. Cependant, dans près de 30 % des cas, aucun germe n'est trouvé malgré des recherches exhaustives [5]. On assiste depuis 1998 à une recrudescence de la gonococcie en Europe de l'Ouest, en France en particulier. La représentation des homosexuels masculins a fortement augmenté, ainsi que la séroprévalence VIH et le rôle du sexe oral [3]. En effet, le portage souvent asymptomatique dans la gorge favorise la transmission lors de rapports buccogénitaux non protégés.



Figure 1. Écoulement urétral (*Neisseria gonorrhoeae*).

La problématique de l'urétrite gonococcique est l'évolution constante de la sensibilité de *N. gonorrhoeae* aux antibiotiques, nécessitant une actualisation régulière des recommandations thérapeutiques [6]. Ainsi, *N. gonorrhoeae* commence à acquérir des résistances aux céphalosporines de troisième génération [3]. Un prélèvement bactériologique est indispensable pour avoir un antibiogramme.

Le principal agent des urétrites non gonococciques (entre 20 et 50 % des cas) est *C. trachomatis* [7]. C'est la bactérie sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde, particulièrement chez les jeunes [8]. L'incubation est très variable, de quelques jours à quelques mois, le plus souvent impossible à préciser. Dans la majorité des cas, l'urétrite à *C. trachomatis* est asymptomatique ou induit de simples brûlures urétrales souvent limitées à de simples picotements. La présence d'un écoulement n'est retrouvée que dans moins de 50 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'un écoulement clair, modéré et intermittent. Le problème des infections à *C. trachomatis* est la fréquence élevée du portage asymptomatique, estimée à 3 % [9], favorisant sa diffusion dans la population générale, avec le risque chez la femme de complications graves sur le haut appareil génital. Le dépistage et le traitement des urétrites à *C. trachomatis* chez des hommes asymptomatiques est donc essentiel afin d'éviter la stérilité tubaire des partenaires féminines [10].

En pratique, devant toute symptomatologie évoquant une urétrite, un traitement antichlamydien sera systématiquement prescrit. Si on dispose d'un laboratoire performant et que l'on n'est pas limité par le coût, il faut faire des examens complémentaires exhaustifs. Sinon, un bilan minimal est tout de même souhaitable, qui ne doit ni retarder le traitement ni le faire interrompre en cas de négativité :

- recherche de diplocoques à l'examen direct du frottis de l'écoulement ;
- mise en culture de l'écoulement urétral afin d'identifier avec certitude *N. gonorrhoeae* et obtenir un antibiogramme ;
- examen du premier jet d'urine pour comptage du nombre de leucocytes sur le culot centrifugé et recherche de *C. trachomatis* par *polymerase chain reaction* (PCR) ;
- enfin, examen du deuxième jet d'urine à la recherche de leucocytes à la bandelette urinaire et examen cytobactériologique des urines (ECBU), avec antibiogramme en présence de leucocytes.

Actuellement la recherche de *C. trachomatis* par PCR dans le premier jet d'urine est couplée à celle de *N. gonorrhoeae*, permettant ainsi le dépistage des rares formes asymptomatiques d'urétrite à *N. gonorrhoeae* [11]. Il est important d'effectuer ces examens dans de bonnes conditions, avant tout traitement antibiotique et chez un patient n'ayant pas uriné depuis au moins deux heures. La recherche de mycoplasmes n'est pas indispensable, dans un premier temps, non plus que celle de *Trichomonas vaginalis*. La sérologie de *C. trachomatis* n'a aucune utilité au cours d'une urétrite. Un prélèvement pharyngé et anal doit être systématiquement associé chez l'homosexuel masculin. En effet, le portage dans la région anorectale et oropharyngée est le plus souvent asymptomatique [12]. En pratique, il faut distinguer les urétrites avec écoulement (quel que soit l'aspect de celui-ci) des urétrites sans écoulement (Fig. 2). Un traitement antigonococcique est systématique lorsqu'il y a des diplocoques intracellulaires à l'examen direct, mais aussi devant toute urétrite avec écoulement si les examens de laboratoire ne sont pas disponibles. Compte tenu du risque important de co-infection par *C. trachomatis* des patients ayant une urétrite à *N. gonorrhoeae*, il faut traiter systématiquement de façon présomptive *C. trachomatis* chez ces patients. En cas d'urétrite sans écoulement, après avoir éliminé une infection urinaire, on peut se contenter d'un traitement

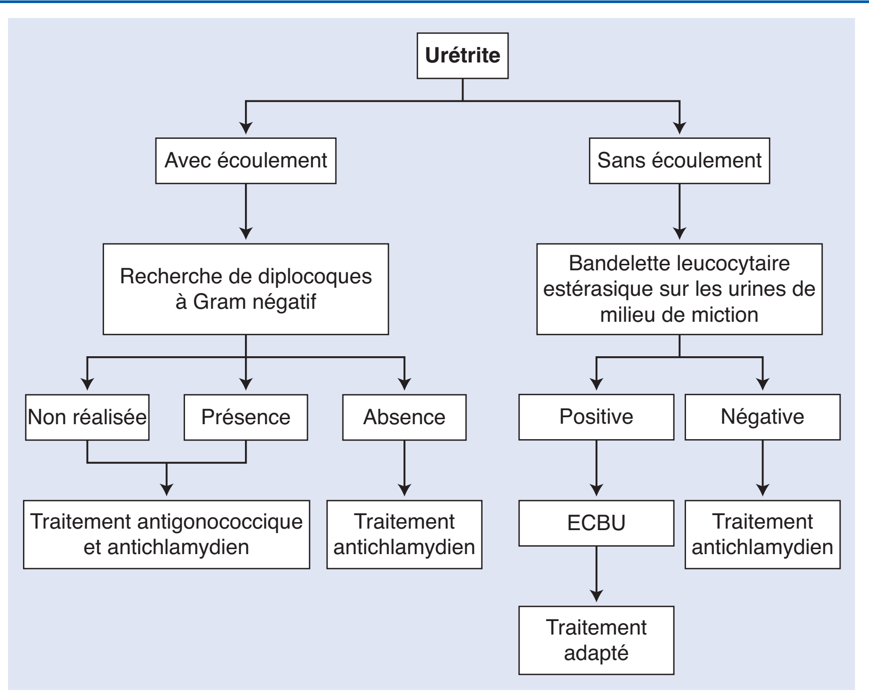


Figure 2. Arbre décisionnel. Urétrite. ECBU : examen cytobactériologique des urines.

Tableau 2.
Traitement de l'urétrite.

Urétrite à *Neisseria gonorrhoeae*	Urétrite à *Chlamydia trachomatis*	Urétrite à *Trichomonas vaginalis*	Urétrite à *Mycoplasma genitalium*
Ceftriaxone (Rocéphine®) [a] 500 mg i.m., dose unique En cas d'allergie aux bêtalactamines : spectinomycine (Trobicine®) [b,c] 2 g i.m., dose unique Dans tous les cas : traitement antichlamydien systématique	Azithromycine (Zithromax®) 1 g p.o., dose unique ou doxycycline 100 mg × 2/j p.o., pendant 7 jours	Métronidazole (Flagyl®) ou nimorazole ou tinidazole 2 g p.o., dose unique	Azithromycine (Zithromax®) 500 mg p.o le premier jour puis 250 mg/j les 4 jours suivants

i.m. : intramusculaires ; p.o. : per os.
[a] Allergie croisée avec la pénicilline.
[b] Problème de disponibilité en France.
[c] Non actif dans les localisations ORL.

antichlamydien seul. Tous les patients doivent bénéficier de la recherche d'autres IST associées, en particulier VIH, syphilis et hépatites B et C. Les partenaires doivent être incités à consulter afin d'être traités le cas échéant. Le patient doit être revu au bout de 7 jours. En cas d'échec du premier traitement, un nouveau traitement adapté aux cultures et à l'antibiogramme est prescrit. Il est parfois nécessaire à ce moment-là de pratiquer de nouveaux prélèvements à la recherche de *T. vaginalis* (examen direct de l'écoulement urétral à l'état frais entre lame et lamelle et culture du premier jet d'urine) et de *M. genitalium* (PCR sur le premier jet d'urine ou sur le prélèvement urétral). Les recommandations thérapeutiques actuelles sont précisées dans le Tableau 2 [13–15].

Une urétrite aiguë masculine non compliquée n'est pas fébrile et ne s'accompagne d'aucune autre anomalie de l'examen clinique. L'existence d'une douleur scrotale ou d'une fièvre oriente vers une complication, principalement une orchi-épididymite aiguë, plus rarement une prostatite aiguë. Chez l'homme jeune, l'orchi-épididymite est surtout due à *C. trachomatis*, plus rarement à *N. gonorrhoeae* ou à des entérobactéries (à partir d'une infection urinaire ou après une pénétration anale insertive). Chez l'homme de plus de 50 ans, les épididymites à entérobactéries sont plus fréquentes (infection urinaire, instrumentation endo-urétrale, etc.). Le diagnostic est très facile devant une grosse bourse unilatérale, rouge, chaude, douloureuse avec fièvre. Le contexte peut être évocateur en cas de signes urétraux, en particulier, un écoulement urétral ou une urétrite récente.

Le seul diagnostic différentiel important est la torsion du cordon spermatique survenant, en principe, sans fièvre. L'échographie peut aider à confirmer le diagnostic clinique d'épididymite et surtout à suivre l'évolution. Les examens complémentaires sont les mêmes que pour une urétrite, auxquels on peut ajouter une sérologie de *C. trachomatis*. L'alitement avec mise en place d'un suspensoir nécessite souvent un arrêt de travail. Lorsqu'il existe des arguments cliniques en faveur de *C. trachomatis*, en particulier lorsque la bandelette urinaire est négative, la doxycycline est le traitement de référence (200 mg par jour en deux prises pendant 14 jours). Même si les orchi-épididymites gonococciques sont actuellement rares, un traitement antigonococcique est largement prescrit chez les sujets jeunes en cas d'urétrite (ceftriaxone, 500 mg en intramusculaire, dose unique). La résistance fréquente du gonocoque aux fluoroquinolones fait que leur prescription ne se justifie que si le risque de gonococcie est faible (absence d'écoulement urétral) et si le risque d'infection par une entérobactérie est élevé (présence de leucocytes sur le deuxième jet d'urine).

La prostatite aiguë est rarement d'origine vénérienne. Néanmoins en cas d'urétrite persistante ou récurrente, l'exploration d'une prostatite doit être envisagée. Seul *N. gonorrhoeae* peut être responsable de prostatite caractérisée par des signes urinaires, une pollakiurie, des douleurs périnéales et une fièvre élevée. Le toucher rectal retrouvant une douleur à la palpation de la prostate évoquera le diagnostic. Les examens complémentaires, outre une échographie prostatique, sont les mêmes que ceux pratiqués



Figure 3. Chancres du sillon balanopréputial et du gland (syphilis primaire).

devant une orchi-épididymite aiguë. Le traitement de la prostatite à *N. gonorrhoeae* est la ceftriaxone (1 g en intramusculaire par jour pendant 21 jours).

La sténose urétrale est une complication classique mais rare, n'apparaissant actuellement que très tardivement. Une arthrite réactionnelle aseptique peut se développer particulièrement chez les patients HLA B27. Le syndrome de Reiter classique associe une urétrite non gonococcique, une uvéite et une mono- ou oligo-arthrite.

■ Ulcération génitale

Les ulcérations génitales (ou chancres) sont des pertes de substance situées dans la région génitale ou anale. Elles sont, le plus souvent, d'origine infectieuse dominée par trois étiologies : la syphilis, l'herpès génital et le chancre mou. La fréquence respective de ces trois étiologies varie selon les pays. L'herpès génital est la première cause d'ulcération génitale dans les pays occidentaux. Les co-infections du chancre mou avec la syphilis ou avec l'herpès ne sont pas rares. D'autres étiologies infectieuses sont plus rares : maladie de Nicolas-Favre et donovanose. Les autres étiologies d'ulcération génitale sont les ulcérations mécaniques ou caustiques, les toxidermies bulleuses au stade érosif, les dermatoses bulleuses et les aphtes génitaux, en général situés sur le scrotum [16].

Toute lésion érosive génitale d'allure récente est à considérer a priori comme une IST, et le premier diagnostic à envisager chez l'homme est la syphilis (soit primaire avec son chancre d'inoculation (Fig. 3), soit secondaire avec les syphilides érosives et la roséole) car elle est actuellement en recrudescence en Europe et en France [1]. Les rapports orogénitaux non protégés sont particulièrement à risque. La moitié des syphilis précoces dépistées actuellement à l'hôpital Saint-Louis sont la conséquence de fellations non protégées chez des partenaires homosexuels. Le deuxième diagnostic à évoquer chez l'homme est le chancre mou. En pratique, il est souvent très difficile, sur le seul examen clinique et sur l'interrogatoire, de préjuger de l'étiologie. Il n'y a pas de corrélation entre l'aspect clinique et les données microbiologiques. De plus, dans un grand pourcentage de cas, aucun microorganisme n'est retrouvé [17, 18]. Il semblerait que les présentations atypiques soient devenues la norme. Cliniquement, le seul élément prédictif de chancre mou est la présence d'un bubon. Le diagnostic d'herpès peut également être facilité par des antécédents d'herpès génital (notion de récurrence) et par l'existence ou la précession de l'ulcération génitale par des vésicules. L'absence d'adénopathie est caractéristique de l'ulcération de la donovanose ou granulome inguinal (Tableau 3). Aussi, une démarche rigoureuse centrée sur des prélèvements bactériologiques et virologiques locaux est indispensable devant toute ulcération génitale [19] : un prélèvement pour recherche de tréponèmes par étude de l'exsudat au microscope à fond noir, un examen direct et une culture sur milieux spécifiques pour recherche du bacille de Ducrey, une recherche du virus herpès par culture. Ces examens étant réservés à des laboratoires spécialisés, il est préférable d'adresser ce type de patient à un centre spécialisé de vénéréologie. Une sérologie syphilitique (Tableau 4) doit compléter les prélèvements locaux avec un Treponema Pallidum Haemagglutination Assay (TPHA) et le Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), auxquelles on ajoutera un Fluorescent Treponema Antibody (FTA) si le chancre est récent (le FTA est la première sérologie à se positiver vers le cinquième jour du chancre), ainsi qu'une sérologie VIH, ou virémie VIH, une sérologie de l'hépatite B et de l'hépatite C. La primo-infection VIH, qui survient le plus souvent dans un contexte aigu et fébrile, peut parfaitement s'accompagner d'ulcérations génitales [20]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande un traitement empirique des ulcérations génitales fondé sur les étiologies locales probables, sans que l'on cherche à finaliser le diagnostic [21]. Cette stratégie semble très efficace si le traitement est donné immédiatement au patient et à ses partenaires dès la première visite. Un traitement de syphilis primaire s'impose donc quel que soit le résultat du fond noir, et avant les résultats des cultures et de la sérologie syphilitique. Un traitement de chancre mou lorsque l'examen direct montre des bacilles à Gram négatif, à coloration bipolaire, disposés en banc de poissons, ou lorsque l'examen clinique est très évocateur, en particulier dans les pays d'endémie. À plus forte raison en l'absence de plateau technique ou si les examens ne sont pas disponibles, ou s'ils sont négatifs à l'examen direct, un traitement présomptif s'impose (Tableau 5) [19, 22–24].

Tableau 3.
Caractéristiques cliniques classiques des ulcères génitaux.

Syphilis	Ulcération régulière, indolore, impossibilité de plisser la surface de l'ulcération entre deux doigts, adénopathies indolores multiples unilatérales
Chancre mou	Ulcération irrégulière, douloureuse, saignotante à la base, adénopathies suppurantes et s'ulcérant
Herpès	Prurit prodromique, présence de vésicules, caractère récidivant, ulcérations multiples et polymorphes, adénopathies bilatérales
Lymphogranulome	Micro-ulcération, adénopathie secondaire indurée et suppurée pouvant fistuliser en pomme d'arrosoir
Donovanose	Vaste ulcération à l'emporte-pièce, propre, sans adénopathie

Tableau 4.
Interprétation d'une sérologie syphilitique.

	Interprétation
Treponema Pallidum Haemagglutination Assay− (TPHA−) Venereal Disease Research Laboratory− (VDRL−)	Absence de tréponématose [a] Tréponématose [a] très récente (5 à 15 premiers jours du chancre) Tréponématose [a] guérie (traitée précocement)
TPHA+ VDRL+ [b]	Tréponématose [a] traitée ou non, guérie ou non
TPHA− VDRL+	Faux positif Tréponématose [a] très récente (5 à 15 premiers jours du chancre)
TPHA+ VDRL−	Tréponématose [a] guérie Tréponématose [a] très précoce (premiers jours du chancre)

[a] Aucun test sérologique ne peut différencier la syphilis des tréponématoses endémiques non vénériennes.
[b] Quel que soit le titre du VDRL.

Tableau 5.
Traitement présomptif d'une ulcération génitale a priori sexuellement transmise.

Benzathine benzylpénicilline G (Extencilline®) 2,4 millions d'unités i.m., dose unique [a], ou en cas d'allergie à la pénicilline : doxycycline 200 mg par jour, p.o., durant 3 semaines
+ Azithromycine 1 g p.o. en dose unique, ou érythromycine 500 mg × 4/j p.o., pendant 10 jours
± Valaciclovir (Zelitrex®) 2 comprimés p.o. par jour durant 10 jours (primo-infection), ou 2 comprimés p.o. par jour durant 5 jours (récurrence)

[a] Quel que soit le résultat de l'examen au microscope à fond noir ; i.m. : intramusculaire ; p.o. : per os.



Figure 4. Multiples microchancres du fourreau (lymphogranulomatose vénérienne).

Le traitement de la syphilis récente (primaire et secondaire) est le benzathine benzylpénicilline, une injection intramusculaire de 2,4 millions d'unités. Il est nécessaire de garder le patient sous surveillance pendant 30 minutes et d'avoir un matériel d'urgence prêt et en bon état en raison de l'existence d'un accident létal pour 100 000 injections. En cas d'allergie à la pénicilline, un traitement par doxycycline est proposé. Le phénomène de Jarish-Herxheimer est fréquent en cas de syphilis active. Il faut prévenir le patient de l'aggravation possible des manifestations cliniques, de fièvre, de céphalées ou d'une éruption qui ne doit pas être confondue avec une allergie aux bêta-lactamines. On peut prescrire du paracétamol. Le traitement du chancre mou repose sur les macrolides : érythromycine ou azithromycine. Au stade de ramollissement, le bubon doit être ponctionné et évacué au trocart, de 1 à 3 jours de suite, ce qui évite la fistulisation spontanée. Le drainage chirurgical n'est pas utile. Enfin, lorsque l'examen clinique est évocateur d'herpès génital, un traitement par valaciclovir peut être envisagé si les lésions sont importantes. L'efficacité du traitement de la syphilis se contrôle sur la division par quatre du titre du VDRL dans les 3 à 6 mois. A contrario, une recontamination en cas de syphilis précédente doit être évoquée devant une remontée du titre des anticorps multiplié par quatre.

La maladie de Nicolas et Favre ou lymphogranulomatose vénérienne est une maladie émergente depuis 2003 en Europe et endémique dans les régions tropicales et subtropicales. Elle doit même être considérée systématiquement comme diagnostic différentiel des ulcérations génitales chez l'homme, en particulier dans les grandes villes et chez les homosexuels [4]. Elle est due aux sérotypes L1, L2, L3 de *C. trachomatis* et se manifeste, en général, d'emblée par une adénopathie inguinale très inflammatoire évoluant vers la fistulisation en « pomme d'arrosoir ». Le chancre d'inoculation est souvent de très petite taille et passe inaperçu. Mais pas toujours (Fig. 4). Néanmoins, la forme la plus fréquente actuellement est la rectite aiguë. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *C. trachomatis* sur un grattage du chancre ou dans le pus ganglionnaire et sur les sérologies de *C. trachomatis* qui montrent, le plus souvent, des titres élevés d'anticorps.



Figure 5. Balanite candidosique chez un diabétique non équilibré.

Les cyclines ou les macrolides sont recommandés pour une durée minimale de trois semaines. La donovanose est une cause rare d'ulcération génitale, la plupart des cas étant importés d'Inde, d'Océanie ou d'Amérique du Sud. Elle est due à une bactérie à Gram négatif très difficile à cultiver : *Calymmatobacterium granulomatosis*. Elle réalise une ulcération rouge vif, indolore, surélevée en plateau et ne s'accompagne pas d'adénopathie. Le diagnostic repose sur la mise en évidence par raclage du fond de l'ulcération de corps de Donovan à l'intérieur des histiocytes. Le traitement repose sur les cyclines pendant trois semaines.

Les autres causes d'ulcérations génitales infectieuses sont exceptionnelles en dehors de la gale, responsables dans un contexte évocateur de prurit généralisé, de nodules scabieux excoriés dans la région génitale. Dans une perspective préventive, le traitement doit être accompagné d'un conseil personnalisé sur les comportements à risque pour le VIH puisque les ulcérations génitales facilitent la transmission du VIH.

■ Balanite

La balanite est une affection très commune particulièrement chez l'homme non circoncis. Les balanites infectieuses aiguës sont essentiellement des balanites à *Candida albicans* (de 30 à 50 % des cas), plus rarement à streptocoque B, à anaérobies, à *T. vaginalis*, voire à *N. gonorrhoeae*. Dans la majorité des cas, le diagnostic étiologique des balanites infectieuses est difficile [25]. Il ne faut pas prétendre à un diagnostic clinique et, dans l'idéal, un bilan complet s'impose. Hormis les pustules superficielles significativement associées à une candidose, aucune corrélation entre l'aspect clinique et le résultat des examens de laboratoire n'a été constatée [26]. Les balanites à *T. vaginalis* ou à *N. gonorrhoeae* s'accompagnent en général d'une urétrite. Cependant, la plupart des balanites ne sont pas d'origine infectieuse, mais plus souvent des balanites d'irritation favorisées par l'application intempestive de topiques. La première chose à faire est, en général, d'arrêter tout traitement local agressif et de se contenter de nitrate d'argent et de pâte à l'eau. Lorsque l'on suspecte une balanite infectieuse, en particulier candidosique, il convient de pratiquer trois examens par écouvillonnage du sillon balanopréputial ou du gland :

- un examen direct à la recherche de levures et de pseudofilaments dont la présence est spécifique ;
- une culture sur milieu de Sabouraud ;
- une culture pour germes banals.

Un traitement probabiliste anticandidosique est acceptable dans un premier temps en urgence sans aucun examen complémentaire. L'aspect typique de la balanite candidosique donne des placards érythémateux rouge vif, macérés, prurigineux, parfois érosifs, recouverts d'un enduit blanchâtre avec des pustulettes à la périphérie des lésions (Fig. 5). Parfois, il peut y avoir un œdème important au point de causer un phimosis. Il est très utile d'effectuer une bandelette urinaire à la recherche de glycosurie, voire une glycémie, car l'existence de balanites candidosiques



Figure 6. Balanite de Follmann.

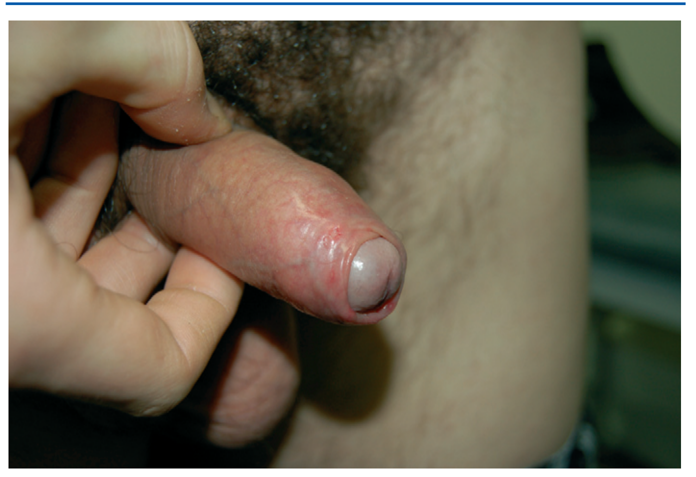


Figure 7. Ulcérations du sillon balanopréputial (récurrence herpès virus 1).

dans les trois mois précédant le diagnostic de diabète non insulinodépendant est classique [27]. De plus, l'apparition d'une balanite candidosique chez un diabétique signe le déséquilibre glycémique. En effet, la pathogénicité du *C. albicans* dépend de facteurs liés à l'hôte, parmi lesquels le diabète est le plus important, mais aussi l'obésité ou la prise d'antibiotiques. La balanite à *C. albicans* peut s'observer chez les partenaires sexuels de femmes ayant une vulvovaginite à *C. albicans*. Le traitement repose sur l'utilisation de laits imidazolés à appliquer une ou deux fois par jour après une toilette et un séchage soigneux pendant trois semaines. L'alternative est l'utilisation de crème à la ciclopiroxolamine, deux fois par jour. Dans les cas sévères, un traitement oral par fluconazole peut être nécessaire. Le traitement de la partenaire si nécessaire doit être concomitant. Aucun suivi n'est utile, sauf en cas de signes particulièrement sévères et en cas de suspicion de problème sous-jacent (diabète). Ce n'est que dans un deuxième temps, en cas d'échec thérapeutique, que d'autres étiologies pourront être envisagées et traitées s'il le faut (streptocoque B, anaérobies, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*) après un bilan complet.

La balanite de Follmann (Fig. 6) qui peut survenir comme expression unique de la syphilis primaire, ou précéder ou suivre le chancre, doit être doit être facilement évoquée devant la recrudescence de syphilis. L'induration cartonnée du gland associé à une adénopathie inguinale est évocatrice et nécessite une sérologie syphilitique.

■ Herpès

Deux types de virus sont responsables de l'herpès : herpès virus 1 et 2 (HSV1 et HSV2). La contagion est strictement interhumaine par contact direct muqueux ou cutanéomuqueux sexuel avec un sujet excrétant du virus. Néanmoins, les sports de contact (lutte, rugby) sont des circonstances possibles de contamination. HSV1 infecte plutôt la partie supérieure du corps alors que HSV2 est plutôt responsable de l'herpès de la région génitale. Mais on peut isoler HSV1 de lésions génitales et plus rarement HSV2 de lésions labiales, en raison des rapports sexuels orogénitaux. La primo-infection herpétique correspond au premier contact entre un organisme jusque-là indemne et un des virus, HSV1 ou HSV2. Elle survient en moyenne une semaine après le contact infectant. Le virus pénètre par une brèche cutanéomuqueuse et se multiplie dans les cellules épithéliales, puis il disparaît rapidement des lésions cutanéomuqueuses en se dirigeant dans le nerf sensitif vers le ganglion nerveux correspondant où il reste à l'état quiescent. Cet infection latente commence environ dix jours après le début et dure toute la vie. À tout moment, sous diverses influences, cet état de latence peut être rompu, et le virus vient par voie axonale centrifuge recoloniser le territoire cutanéomuqueux où avait eu lieu la primo-infection, y provoquant des lésions plus limitées mais volontiers récidivantes : les récurrences. L'excrétion virale peut être asymptomatique ce qui favorise la contamination.

Le plus souvent, la primo-infection herpétique est de type 1, elle survient dans la région orofaciale et se produit pendant l'enfance. Elle est en règle générale totalement asymptomatique. La primo-infection herpétique génitale est surtout due à HSV2. Elle est le plus souvent asymptomatique chez l'homme ou peu intense et fréquemment confondue avec un herpès récurrent. La primo-manifestation HSV2 correspond au premier contact avec le HSV2 chez un sujet déjà infecté par le HSV1. Elle peut également être parfaitement asymptomatique.

Enfin, on appelle « herpès récurrent ou récidivant » une réactivation herpétique in situ de type 1 ou de type 2. L'herpès génital est la cause principale d'ulcération génitale dans les pays développés. La contamination survient surtout entre 20 et 40 ans. L'herpès génital dû à HSV2 est particulièrement récidivant [28]. Son impact sur la vie affective et sexuelle peut être important. Dans les formes atypiques (lésions aphtoïdes, fissuraires, surinfectées, œdémateuses, papuloérosives, etc.), le diagnostic est parfois difficile, et la syphilis doit être systématiquement évoquée et recherchée. La recherche de prodromes à l'interrogatoire et le caractère récurrent au même endroit sont des arguments pour le diagnostic. L'éruption typique est un bouquet de vésiculopustules sur fond érythémateux évoluant vers des érosions ou des ulcérations à contours polycycliques (Fig. 7) avec parfois adénopathies sensibles. Le siège est fixe pour un même patient (fourreau, gland, prépuce, pubis ou anus). La clinique est très souvent suffisante pour affirmer le diagnostic. Cependant, la confirmation par la mise en évidence du virus est parfois nécessaire dans les formes atypiques, les formes graves et résistantes au traitement, particulièrement chez l'immunodéprimé. Il faut prélever le liquide des vésicules avec un écouvillon ou gratter le fond d'une érosion et l'acheminer rapidement au laboratoire. La culture virale sur cellules fibroblastiques est l'examen de référence. La détection de l'ADN viral par PCR est la technique la plus sensible avec un résultat rapide en deux ou trois jours. Elle doit être privilégiée bien qu'elle ne soit pas à la nomenclature [28]. Le diagnostic indirect par sérologie n'a qu'un intérêt très limité pour la primo-infection et aucun intérêt pour les récurrences.

Les traitements antiviraux locaux n'ont pas montré leur efficacité. Le traitement d'une primo-infection herpétique génitale ou d'un premier épisode d'herpès génital (primo manifestation) repose sur la prise per os de valaciclovir (deux comprimés par jour en deux prises) pour une durée de 5 à 10 jours selon l'intensité des lésions. Ce traitement évite les complications, mais ne permet pas de prévenir les récurrences ultérieures. Dans l'herpès récurrent, le bénéfice d'un traitement antiviral systémique est minime. De simples soins antiseptiques suffisent le plus souvent. Un traitement préventif est souhaitable si les poussées douloureuses et invalidantes au plan socioprofessionnel sont supérieures à six récurrences par an. Dans ce cas, on propose du valaciclovir per os (un comprimé par jour en une prise) pour une durée de six mois.

■ Lésions génitales à papillomavirus humains (PVH) : condylomes et dysplasies indifférenciés

Les PVH sont des virus de petite taille ayant un fort tropisme pour les kératinocytes des épithéliums malpighiens kératinisés ou non kératinisés. Ils infectent spécifiquement les cellules germinales basales de l'épithélium des muqueuses anogénitales à la faveur d'un microtraumatisme. Certains PVH induisent des lésions bénignes (condylomes, papillomes) et d'autres des lésions précancéreuses (néoplasies intraépithéliales) pouvant se transformer en carcinome (Tableau 6). Actuellement une centaine de types de PVH sont caractérisés, dont une vingtaine responsable des lésions anogénitales. Les verrues génitales ou condylomes acuminés sont dus en particulier aux types 6, 11 et 42 et sont contagieuses. Les PVH oncogènes (types 16 et 18 surtout) sont responsables de lésions dysplasiques [29]. PVH oncogènes et non oncogènes peuvent coexister [30]. L'incubation de l'infection génitale à PVH est variable de 1 à 8 mois et peut rester latente. Le plus souvent, l'infection est asymptomatique et se résout spontanément avec une clairance virale sur 12 mois environ et est simplement synonyme d'activité sexuelle. En revanche, la régression spontanée des condylomes est rare puisqu'ils ont au contraire tendance à récidiver pendant plusieurs semaines ou mois. Le principal facteur de risque semble l'immunodépression (VIH, greffe d'organe). Le tabagisme constitue un facteur favorisant, mais il n'est pas démontré que son arrêt favorise la guérison ou réduise le risque de récidive. L'infection à PVH est l'IST la plus fréquente dans le monde. On estime que 20 % des hommes de moins de 25 ans sont porteurs sains de PVH, que 80 % des hommes adultes de 50 ans ont été en contact avec des PVH, enfin que 1 % des hommes auront des condylomes [30]. Les condylomes sont plus fréquents entre 17 et 30 ans et les dysplasies entre 25 et 45 ans. Les lésions à PVH sont majoritairement de type exophytique (condylomes acuminés : 80 % des cas), puis dans respectivement 10 % des cas de type endophytique (condylomes plans) et dysplasique. Ces lésions sont en règle générale asymptomatiques. Néanmoins, la gêne esthétique, sexuelle, psychologique, voire fonctionnelle sur la miction et l'exonération est à prendre en compte [31]. Les condylomes sont des formations exophytiques papuloverruqueuses plus ou moins kératosiques, plus ou moins pédiculées, rose-rouge vif ou pigmentées, quelquefois confluentes, siégeant sur le prépuce, le frein, le sillon balanopréputial, le méat urétral, le fourreau, la peau scrotale, la région anale, le pubis et la racine des cuisses. La majorité des lésions sont balanopréputiales. Les lésions urétrales et anales sont moins fréquentes et sont souvent associées aux précédentes. En cas d'atteinte du méat urétral, une extension dans l'urètre antérieur est possible sur 15 mm environ. Dans ce cas, la visualisation de la base d'implantation nécessite un écarteur méatique. Les lésions urétrales sont souvent friables et saignent facilement. La vessie est exceptionnellement atteinte car les PVH ne colonisent en principe pas l'épithélium urothélial [32]. En cas d'atteinte anale, il faut examiner le canal anal et le rectum avec un anuscope. Le diagnostic clinique (parfois à l'aide d'une loupe) est généralement évident ; dans les cas douteux, l'histologie montre une hyperplasie épithéliale avec présence de koïlocytes et absence de mitoses atypiques et d'anomalies des couches basales. D'autres aspects cliniques sont possibles, en particulier des condylomes plans, mieux mis en évidence après application d'acide acétique à 5 % qui entraîne un blanchiment des lésions acidophiles même infracliniques. Néanmoins, ce test non spécifique n'est pas indispensable. Le dépistage par génotypage n'est pas recommandé. Les diagnostics différentiels principaux sont les grains de Fordyce, les papules perlées du gland, les molluscums contagiosums, lichen plan et le lichen nitidus. Une forme particulière de condylome géant peut se développer sur les organes génitaux. Il s'agit de la tumeur de Buschke-Löwenstein qui est considérée comme « borderline » car elle peut se transformer en carcinome.

Tableau 6.
Types de lésions.

Lésions bénignes	Dysplasies péniennes
Condylomes acuminés Condylomes plans Papillomes Tumeur de Buschke-Löwenstein	Néoplasies intraépithéliales : maladie de Bowen, érythroplasie de Queyrat, papulose bowenoïde Leucoplasie : carcinomes, carcinome verruqueux, carcinome épidermoïde invasif

Les dysplasies péniennes se développent essentiellement sur la muqueuse balanopréputiale. Chez l'homme circoncis, il y a une diminution du risque de développer des lésions dysplasiques par rapport à l'homme non circoncis [33]. Le diagnostic repose sur la biopsie de toute lésion suspecte. Les lésions précancéreuses sont connues sous le nom de *penile intra-epithelial neoplasia* (PIN) dans la littérature anglo-saxonne, ou de « lésions épithéliales indifférenciées ou bowénoïdes, avec atypies kératinocytaires étagées ». Le degré de la PIN I à III voire du carcinome in situ, est quantifié par les atypies cellulaires et leur hauteur dans la lésion [34]. Cela correspond cliniquement à la maladie de Bowen génitale et à la papulose bowénoïde. La papulose bowénoïde survient chez le sujet jeune sous forme de papules multifocales et a très rarement une évolution invasive. En revanche, la maladie de Bowen survient chez des hommes plus âgés sous la forme d'une plaque érythroplasique (ou érythroplasie de Queyrat) ou leucoplasique, d'évolution lente mais invasive en l'absence de traitement. Les diagnostics différentiels sont la balanite de Zoon, le lichen scléreux et le psoriasis. Le carcinome épidermoïde se présente sous forme d'une lésion infiltrée bourgeonnante parfois verruqueuse. Des adénopathies inguinocrurales peuvent être présentes. C'est une tumeur rare en Europe dont on distingue deux types : basaloïde et condylomateux [35]. Côté clinique, le basaloïde est plutôt non exophytique et ulcéré et le condylomateux est souvent exophytique hyperkératosique et papillomateux.

Le but du traitement des condylomes est la disparition des lésions macroscopiques visibles. Il n'y a aucun intérêt à traiter les sites d'infection latente. Les partenaires doivent être examinés et les autres IST recherchées. Un examen gynécologique et une colposcopie est indispensable chez toute femme dont le partenaire est atteint de verrues génitales. Le choix du traitement se fait en fonction de l'expérience du clinicien, de l'aspect clinique, de la localisation, de l'étendue des lésions, de la présence d'une immunodépression et des échecs précédents (Tableau 7). Le traitement des verrues génitales est essentiellement destructeur : moyens physiques (cryothérapie, électrocoagulation, laser) ou chimiques (acide trichloracétique, podophyllotoxine, 5-fluorouracile). Les traitements destructeurs étant douloureux, une anesthésie locale est possible : application préalable de crème à la lidocaïne–pridocaïne suivie éventuellement de l'injection locale de xylocaïne. Le traitement chirurgical est anecdotique pour les condylomes en dehors de la condylomatose diffuse préputiale. En revanche c'est le traitement de référence des dysplasies et de la tumeur de Buschke-Löwenstein. Tous les traitements sont efficaces, mais les récidives sont fréquentes quel que soit le traitement utilisé, aux alentours de 30 %. En revanche l'imiquimod (Aldara®) qui est un immunomodulateur topique, lorsqu'il est bien supporté, a un taux de récidive inférieur à celui des traitements destructeurs. On peut également associer un traitement destructeur et de l'imiquimod. Les lésions avec large base d'implantation et les lésions kératinisées seront volontiers traitées par cryothérapie ou laser alors que les lésions pédiculées et les lésions urétrales seront traitées par électrocoagulation. Récemment, deux vaccins prophylactiques anti-PVH sont apparus et ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les jeunes femmes. Le vaccin n'est pas recommandé chez l'homme en France. L'efficacité des préservatifs pour la prévention des infections à PVH est modérée puisque il y a des particules virales en peau non lésionnelle et qu'il peut y avoir des lésions en dehors de la zone protégée par le préservatif. En cas de lésions cliniques patentes, l'intérêt du préservatif est reconnu, mais n'est pas absolu.

Pour le carcinome épidermoïde, l'exérèse chirurgicale avec une marge de 2 cm est le traitement de référence. Lorsque la tumeur est invasive, une amputation partielle est indiquée. Pour la maladie

Tableau 7.
Traitement des condylomes.

	Posologie	Effets indésirables
Acide trichloracétique (solution aqueuse à 70 %)	2 applications à 15 jours d'intervalle	Brûlure, douleur
Podophyllotoxine (Condyline®)	2 applications par jour pendant 3 jours, à répéter si nécessaire	Balanoposthite érosive, douleur, œdème
5-fluorouracile crème à 5 % (Efudix®)	1 ou 2 applications par jour jusqu'à guérison	Brûlure, balanoposthite érosive
Cryothérapie	1 application toutes les 2 ou 3 semaines	Brûlure, douleur
Électrocoagulation [a]	Sous anesthésie locale, 1 seule séance	
Laser CO_2	2 séances	
Imiquimod (Aldara®)	1 application, 3 soirs par semaine pendant 12 à 16 semaines	Balanoposthite érosive, hypopigmentation

[a] Contre-indiqué en cas de pacemaker.

de Bowen, une marge de 5 mm est recommandée. La photothérapie dynamique et l'application de 5-fluorouracile ou d'imiquimod doivent être utilisées, avec réserves pour les carcinomes in situ ou la maladie de Bowen du fait de la possibilité de zone invasive associée.

■ Infections sexuellement transmissibles mineures

Les molluscums contagiosums sont dus à des Poxvirus, virus à ADN se répliquant et se maintenant dans le cytoplasme des cellules de l'épiderme. Le type 1 est ubiquitaire, il représente 85 % des cas et est volontiers observé chez l'enfant. Le type 2 est plus fréquent chez le sujet séropositif pour le VIH. Aucun n'est prépondérant dans les zones génitales. Chez les adultes, la transmission sexuelle des molluscums contagiosums est établie. La contamination se fait par contact cutanéomuqueux direct ou par auto-inoculation. La période d'incubation après le contact infectant est variable, en moyenne de 2 à 7 semaines. Le rasage peut induire la dissémination. Le tacrolimus et les anti-TNF alpha peuvent favoriser la multiplication des molluscums contagiosums [36, 37]. Le rôle des corticostéroïdes est contradictoire. La durée d'incubation est de 2 à 7 semaines. Chez l'adulte la sphère génitale (partie basse de l'abdomen, pubis, racines des cuisses, organes génitaux externes) est le site privilégié des lésions qui sont des papules hémisphériques de 1 à 5 mm de diamètre, translucides ou cireuses à centre ombiliqué. Les lésions sont le plus souvent asymptomatiques, mais un eczéma périlésionnel est possible en particulier chez l'atopique. Les autres complications sont rares : impétiginisation, cicatrices résiduelles. Le diagnostic clinique est en général aisé devant l'aspect des lésions et l'ablation à la curette est facile. Dans certains cas difficiles, en particulier lorsque les molluscums contagiosums sont épidermisés (diagnostic différentiel avec la cryptococcose chez l'immunodéprimé ou avec l'histoplasmose), une biopsie à visée histologique est réalisée. La dermoscopie peut également aider au diagnostic. En cas de forme génitale profuse et récidivante, une sérologie VIH est recommandée. En l'absence de traitement chez l'immunocompétent, les lésions régressent spontanément en quelques mois. La plupart des patients développent des anticorps lorsque les lésions sont traitées ou traumatisées. Dans la mesure où les lésions régressent spontanément sans cicatrice, l'abstention thérapeutique peut être proposée. L'ablation à la curette ou la destruction à l'azote liquide ou à l'acide trichloracétique sont des traitements efficaces mais douloureux et peuvent être sources de cicatrices dyschromiques voire atrophiques. Dans la mesure du possible, l'application d'un topique anesthésique de contact sera proposée. L'hydroxyde de potassium en solution à 10 % (Molutrex®), une application par jour pendant dix jours, à renouveler en cas de non-disparition, donne également de bons résultats, mais n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Ce traitement a deux intérêts : absence de douleur à l'application dans la plupart des cas et disparition des lésions sans trace.

Tableau 8.
Traitement des ectoparasitoses cutanées.

Traitement de la gale	Traitement de la phtiriase pubienne
Benzoate de benzyle à 10 % (Ascabiol®), sur peau humide, durée d'application : de 12 à 24 heures, à renouveler au bout de 24 heures	Rasage Ou malathion (Prioderm®), durée d'application : 12 heures
Ou esdépallethrine (Spregal®), durée d'application : 12 heures (formellement contre-indiqué chez l'asthmatique)	Ou pyréthrines naturelles (Spray-pax®), sans effet rémanent, et pyréthrines de synthèse, avec effet rémanent
Ou ivermectine (Stromectol®) 200 µg/kg de poids (à partir de 15 kg), en dose unique ; une deuxième cure de 15 jours, plus tard, en cas de gale profuse	

Le prurit est le point d'appel des ectoparasitoses cutanées (gale et phtiriase pubienne) qui ne sont pas toujours d'origine vénérienne. Tout prurit doit être considéré comme une gale jusqu'à preuve du contraire. L'éruption de la gale a une topographie évocatrice, particulièrement chez l'homme où existe souvent un signe fondamental à rechercher systématiquement : le nodule scabieux. Il s'agit de lésions papuleuses, parfois excoriées, très prurigineuses siégeant dans la région génitale (fourreau, scrotum). Beaucoup plus rarement, on trouve un chancre scabieux posant des problèmes diagnostiques avec les autres ulcérations génitales. Le diagnostic est clinique : prurit à recrudescence nocturne, souvent à caractère familial. Il faut rechercher des lésions de grattage dans les espaces interdigitaux, la face antérieure des poignets, l'emmanchure antérieure des aisselles, les mamelons, l'ombilic, le fourreau de la verge, la face interne des cuisses. L'apport de la dermoscopie est intéressant, avec recherche du signe du delta : la partie antérieure du sarcopte forme un petit triangle et le sillon est rendu visible à l'arrière par la présence d'air [38]. Le traitement des sujets atteints de gale et de l'entourage familial doit se faire en même temps pour éviter les recontaminations. Le traitement classique repose sur différents topiques. Il faut éviter les aérosols chez les patients asthmatiques. L'application des produits locaux se fait sur l'ensemble du corps, il faut insister sur les zones où il existe des signes cliniques (en particulier les mains), sans oublier le cuir chevelu, et à l'exception du visage. Une alternative est l'ivermectine (Stromectol®) en prise unique orale (Tableau 8). C'est un antiparasitaire à spectre large qui est contre-indiqué chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 15 kg. Des résistances ont été décrites, notamment en Afrique. On recommande de laver les vêtements et la literie à 60 °C après contact éventuel avec un aérosol scabécide ; le parasite étant fragile aux températures habituelles, il est parfois suffisant d'aérer la literie et d'isoler les vêtements pendant quelques jours, puis de les laver normalement.

La phtiriase pubienne est plus connue sous le nom de « morpions ». Le parasite se localise dans la pilosité génitale et peut s'étendre chez l'homme à la pilosité abdominale et thoracique. Le diagnostic clinique se résume à un prurit pubien associé à des excoriations cutanées de la région génitale. Un examen soigneux permet de mettre en évidence les parasites adultes et les lentes. Le traitement fait appel soit au rasage, soit à des antiparasitaires locaux qui doivent être renouvelés huit jours après (Tableau 8). L'ensemble des zones pileuses doit être traité.

■ Infections sexuellement transmissibles et immunodépression

Dans les états d'immunodépression acquis ou congénitaux, la primo-infection à HSV est toujours plus sévère, chronique ou disséminée, exposant plus volontiers le patient à des complications viscérales, en particulier neurologiques. L'excrétion virale par le HSV2 est beaucoup plus fréquente chez les patients séropositifs pour le VIH. Les récurrences sont fréquentes, atypiques et d'évolution prolongée. Ces herpès cutanéomuqueux chroniques prennent l'aspect d'ulcérations torpides à fond nécrotique dont les bords sont vésiculopustuleux et sont parfois résistants à l'aciclovir. Ces formes sont particulièrement fréquentes chez les sujets séropositifs pour le VIH au stade sida, mais peuvent se voir dans le syndrome de restauration immune. Le traitement antiviral général est systématique, même en cas de simple récurrence afin d'éviter les complications générales. On utilise selon la gravité du valaciclovir per os à forte dose ou de l'aciclovir intraveineux, voire du foscarnet ou du cidofovir en cas de résistance.

La présence d'une immunodépression entraîne une augmentation de la pathogénicité de l'infection à PVH. En effet, le déficit d'immunité cellulaire entraîne la réactivation de l'infection virale latente, des condylomes anogénitaux volontiers chroniques et profus pouvant évoluer vers des néoplasies. Il y a plus de PIN à PVH associé au VIH chez l'homme homosexuel [39]. Le risque de développer des lésions génitales à PVH augmente avec la baisse des CD4.

L'immunodépression favorise le passage à la chronicité des molluscums contagiosums. Chez les patients avec un déficit de l'immunité cellulaire, notamment les patients séropositifs pour le VIH, les molluscums contagiosums sont plus fréquents, profus et difficile à traiter. Dans ce cas, le degré d'infection est inversement proportionnel au taux de lymphocytes CD4+. Dans le cas particulier des molluscums contagiosums réfractaires des patients immunodéprimés, du cidofovir ou de l'imiquimod pourront être proposés.

Les IST classiques et l'infection par le VIH sont étroitement liées sur le plan épidémiologique. La gonococcie, la syphilis et la lymphogranulomatose favorisent la transmission du VIH par les érosions, ulcérations ou inflammations génitales qu'elles entraînent.

Il n'y a pas de particularité en ce qui concerne le traitement de la syphilis primaire et secondaire. Néanmoins les tétracyclines ne sont pas validées dans ce cas [40]. Une étude du liquide céphalorachidien préalablement au traitement n'est pas justifiée sauf en cas de manifestations neurologiques ou ophtalmologiques patentes.

■ Prévention des infections sexuellement transmissibles

La découverte d'une IST témoigne d'un échec de la mise en pratique des consignes générales de prévention. Cela doit être l'occasion de consacrer du temps à une éducation et des conseils personnalisés [13, 41]. La prévention et le contrôle du sida et des IST doivent être communs et reposent sur des stratégies complémentaires :

- diminution du nombre de partenaires ;
- utilisation systématique des préservatifs, y compris en cas de rapports orogénitaux dont le risque est généralement sous-estimé ;
- modification de certaines pratiques ;
- vaccination des personnes à risque d'IST vaccinables (hépatite B, PVH) ;
- dépistage des patients asymptomatiques et symptomatiques qui sont en dehors des circuits de soins ou qui ne se sentent pas concernés ;
- enfin, diagnostic, traitement et conseil des personnes infectées et de leurs partenaires sexuels.

■ Conclusion

Les IST sont nombreuses. Elles doivent être prises en charge de façon rationnelle et efficace, selon une démarche syndromique. Les conduites à tenir dépendent de leur présentation clinique et des étiologies majoritaires probables. Les traitements doivent être prescrits le jour même, sans attendre les résultats des examens complémentaires. Les partenaires doivent être traités afin de rompre la chaîne de contamination. Il faut délivrer des messages de prévention clairs et personnalisés et insister sur la protection des rapports orogénitaux.

■ Références

[1] Bouyssou A, Janier M, Dupin N, Alcaraz I. La syphilis en France : analyse des données de surveillance sur 10 ans, 2000-2009. *Bull Epidemiol Hebd* 26-27-28/5 juillet 2011; 295–8.

[2] Pérel C, Gallay A, Goulet V. La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? Enquête à partir du PMSI (2005-2007). *Bull Epidemiol Hebd* 26-27-28/5 juillet 2011; 298–300.

[3] Nguyen E, Bouyssou A, Lassau F, Basselier B. Progression importante des infections à gonocoques en France : données des réseaux Rénago et RésIST au 31 décembre 2009. *Bull Epidemiol Hebd* 26-27-28/5 juillet 2011; 301–4.

[4] Clerc M, Gallay A, Imounga L, Le Roy C. Évolution du nombre de lymphogranulomatoses vénériennes rectales et d'infections rectales à *Chlamydia trachomatis* à souches non L en France, 2002-2009. *Bull Epidemiol Hebd* 26-27-28/5 juillet 2011; 310–4.

[5] Janier M, Lassau F, Casin I, Grillot P, Scieux C, Zavaro A, et al. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study. *Sex Transm Dis* 1995;**22**:244–52.

[6] Chaine B, Lassau F, Janier M. Aspects actuels et prise en charge. Infections à gonocoques. *Rev Prat* 2010;**60**:533–8.

[7] Chaine B, Janier M. Urétrites. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-440-A-10, 2008.

[8] Lanjouw E, Ossewaarde JM, Stary A, Boag F, van der Meijden WI. 2010 European guidelines (IUSTI/WHO) for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS* 2010;**21**:729–37.

[9] Goulet V, Laurent E, Semaille C et les biologistes du réseau Rénachla. Augmentation du dépistage et des diagnostics d'infections à *Chlamydia trachomatis* en France : analyse des données Rénachla (2007-2009). *Bull Epidemiol Hebd* 26-27-28/5 juillet 2011; 316–20.

[10] Chaine B, Janier M. Chlamydia : quand et pourquoi dépister ? *Rev Prat Med Gen* 2009;(**829**):702–3.

[11] Lassau F, Scieux C, Fouéré S, Timsit J, Casin I, Le Goff J, et al. Gonococcies masculines : données épidémiologiques et microbiologiques (2008-2010). Apport de la PCR *Neisseria gonorrhoeae* en temps réel. *Ann Dermatol Venereol* 2010;**137**:A83.

[12] Dépistage et prise en charge de l'infection à *Neisseria gonorrhoeae*. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/./argumentaire_gonocoque_vf.pdf.

[13] Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR* 2010; **59**(n° RR-12):1–110. www.cdc.gov.mmwr.

[14] AFSSAPS. Le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Actualisation, octobre 2008. www.afssaps.sante.fr.

[15] Shahmanesh M, Moi H, Lassau F, Janier M. 2009 European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis. IUSTI/WHO. *Int J STD AIDS* 2009;**20**:458–64.

[16] Chaine B, Janier M. Ulcérations génitales de l'homme : diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-690-A-13, 2008.

[17] Janier M, Ramel F, Lajoie C, Casin I, Perenet F, Perol Y, et al. Male genital ulcerations in Paris (France): Absence of correlation between clinical aspect and microbiological data. *Genitourin Med* 1990;**66**:43–4.

[18] Hope-Rapp E, Anyfantakis V, Fouéré S. Etiology of genital ulcer disease. A prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *Sex Transm Dis* 2010;**37**:153–8.

[19] French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European Guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2009;**20**:300–9.

[20] Hoen B. Primo-infection VIH. *Ann Dermatol Venereol* 2006:**133**;2S41–43.

[21] Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles. whqlibdoc.www.who.int/publications/2005.

[22] Verraes-Derancourt S, Derancourt C.H, Janier M, Dupin N, Gerhardt P, Alcaraz I, et la section MST de la SFD. Ulcération génitale. *Ann Dermatol Venereol* 2006;**133**:2S51–52.

[23] Janier M, Dupin N, Gerhardt P, Schmutz J.L, Timsit F.J, Verraes-Derancourt S, et la section MST de la SFD. Syphilis précoce. *Ann Dermatol Venereol* 2006;**133**:2S19–23.

[24] Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect* 2003;**79**:68–71.

[25] Abdennader S, Casin I, Janier M, Zavaro A, Vendeuil MO, Traoré F, et al. Balanites et agents infectieux. Étude prospective de 100 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1995;**122**:580–4.

[26] Chaine B, Janier M. Diagnostic et traitement des balanites. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-690-A-11, 2006.

[27] Drivsholm T, de Fine Olivarius N, Nielsen AB, Siersma V. Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia* 2005;**48**:210–4.

[28] Patel R, Alderson S, Geretti A, Foley E, Lautenschlager S, Green J, et al. IUSTI/WHO 2009 European guideline for the management of genital herpes.

[29] McCance D, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Surith P, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. *Int J Cancer* 1986;**37**:55–8.

[30] Aynaud O, Dupin N. Maladies sexuellement transmissibles chez l'homme. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-690-A-10, 2003. 16p.

[31] Aractingi S, Bourgault Villada I. Condylomes. www.therapeutique-dermatologique.org.

[32] Aynaud O, Tranbaloc P, Orth G. Lack of evidence for a role of human papillomaviruses in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1998;**159**:86–9.

[33] Aynaud O, Piron D, Bijaoui G, Casanova JM. Developmental factors of urethral human papillomavirus lesions: correlation with circumcision. *Br J Urol* 1999;**84**:57–9.

[34] Aynaud O, Ionesco M, Barrasso R. Penile intraepithelial neoplasia: specific clinical features correlate with histologic and virologic findings. *Cancer* 1994;**74**:1762–6.

[35] Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Verola O, Morel P, Servant JM, Desgrandchamps F, et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;**62**:284–90.

[36] Vanhooteghem O, Henrijean A, de la Brassinne M. Epidémiologie, clinique et traitements du molluscum contagiosum : revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol* 2008;**135**:326–32.

[37] Kluger N, Gil-Bistes D, Guillot B, Bessis D. Efflorescence de molluscums contagiosums sous étanercept. *Ann Dermatol Venereol* 2011;**138**:518–9.

[38] Phan A. Diagnostic dermoscopique de la gale. *Ann Dermatol Venereol* 2008;**135**:155–6.

[39] Frazer I, Medley G, Crapper R, Brown T, Mackay I. Association between anorectal dysplasia, human papillomavirus, and human immunodeficiency virus infection in homosexual men. *Lancet* 1986;**2**:657–60.

[40] Item 95. Maladies sexuellement transmissibles : syphilis primaire et secondaire. *Ann Dermatol Venereol* 2005; **132**:7S64-70.

[41] Section MST de la Société française de dermatologie. Recommandations générales pour la prise en charge des MST. *Ann Dermatol Venereol* 2006; **133**:2S7.

B. Chaine, Praticien attaché des Hôpitaux (benedictechaine@yahoo.fr).
M. Janier, Médecin des Hôpitaux.
Université Paris-VII, Faculté de médecine Lariboisière Saint-Louis, AP–HP, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris, France.
Centre clinique et biologique des maladies sexuellement transmissibles, Hôpital Saint-Louis, 42, rue Bichat, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Chaine B, Janier M. Infections sexuellement transmissibles. EMC - Urologie 2012;5(4):1-10 [Article 18-690-A-10].



18-690-A-11

Diagnostic et traitement des balanites

B. Chaine, M. Janier

Les causes des balanites sont variées. On distingue les balanites d'origine infectieuse, irritative, allergique, traumatique, les balanites inflammatoires et précancéreuses. Nous abordons successivement ces diverses étiologies du point de vue du diagnostic positif et du traitement, ainsi que les aspects morphologiques normaux de la région balanopréputiale puisqu'ils peuvent faire l'objet de consultations et sont parfois source d'angoisse pour les patients. Les différences d'importance médicale entre les hommes circoncis ou non sont également envisagées. Les lésions précancéreuses de la région balanopréputiale, bien que rares, représentent un difficile problème diagnostique et un challenge thérapeutique. De même, le lichen scléroatrophique, qui peut se transformer en carcinome épidermoïde, doit être surveillé à vie. Ainsi, toute lésion fixe, chronique ou suspecte doit être rapidement et systématiquement biopsiée.

Mots-clés : Balanite ; Posthectomie ; Lichen scléroatrophique ; Balanite de Zoon ; Lésions précancéreuses

Plan

Définition

La balanite est une inflammation du gland. La posthite est une inflammation du prépuce et la méatite est une inflammation limitée au méat. Le terme balanite est généralement utilisé pour décrire les formes aiguës ou chroniques d'inflammation du gland, du gland et du prépuce ou du prépuce seul. Les balanites aiguës sont généralement d'origine infectieuse, irritative, allergique ou traumatique alors que les balanites chroniques sont plutôt d'origine inflammatoire ou précancéreuse. Le diagnostic différentiel entre une balanite d'origine infectieuse, une dermatose inflammatoire sans lésion satellite, et une lésion précancéreuse débutante peut être difficile. Les étiologies sont nombreuses (Tableau 1) et les tableaux cliniques parfois proches nécessitent des examens complémentaires. Le diagnostic rapide des balanites précancéreuses est indispensable afin d'éviter une transformation en carcinome épidermoïde (CE).

Dynamique balanopréputiale et posthectomie

La séparation des feuillets épithéliaux du gland et du prépuce n'est pas terminée à la naissance. Cette adhérence physiologique entre le gland et le prépuce diminue progressivement avec l'âge avec désunion complète des feuillets balanopréputiaux, facilitée par la manipulation spontanée de son sexe par l'enfant et par ses érections. À la naissance, seulement 5 % des garçons ont un prépuce complètement rétractable avec décalottage possible du gland. À l'âge de 3 ans, 90 % des garçons libèrent spontanément les adhérences. Les manœuvres physiques de décalottage ne paraissent indiquées qu'entre 3 et 6 ans si les adhérences physiologiques ne se sont pas spontanément levées.

La circoncision est l'ablation chirurgicale du prépuce pratiquée pour des raisons rituelles. La plupart des hommes circoncis l'ont été dans la période néonatale ou dans la petite enfance [1]. La circoncision précoce protège des balanites en particulier candidosiques [2] et du CE du gland [3]. Cependant le bénéfice de la circoncision prophylactique semble très faible vu la rareté du CE du pénis même chez l'homme non circoncis dans l'enfance. L'alternative à la circoncision précoce est une bonne hygiène locale à ne débuter qu'après la libération physiologique des adhérences préputiales vers 3 ans. L'intérêt de la circoncision systématique se pose dans les pays émergents. En effet la circoncision dans l'enfance protège de façon clairement démontrée contre la contamination par le virus du syndrome de l'immunodéficience acquise à l'âge adulte [4].

La posthectomie est l'ablation du prépuce pour des raisons médicales soit en urgence pour paraphimosis, soit à froid pour

Volume 7 > n°3 > juillet 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(14)63983-2

Tableau 1.
Étiologie des balanites.

Balanites infectieuses
Balanite candidosique
Balanite streptococcique
Balanite à anaérobies et à *Gardnerella vaginalis*
Balanite à *Trichomonas vaginalis*
Méatite à *Chlamydia trachomatis*
Méatite et abcès à *Neisseria gonorrhoeae*
Balanite herpétique
Balanite de Follmann
Gangrène de Fournier
Balanite allergique et irritative
Balanite non spécifique
Balanite traumatique
Balanites inflammatoires
Balanite de Zoon
Lichen scléroatrophique
Lichen plan
Lichen plan érosif
Lichen nitidus
Psoriasis
Arthrite réactionnelle
Toxidermies
Dermatoses bulleuses auto-immunes
Granulome annulaire
Balanites précancéreuses ou néoplasies intraépithéliales
Maladie de Bowen
Balanite pseudoépithéliomateuse kératosique et micacée

phimosis. Le phimosis est une sténose relative de l'orifice préputial empêchant la rétraction complète et facile du prépuce en arrière du gland. Le paraphimosis est une rétraction de l'anneau préputial en arrière du gland, source d'étranglement. La posthectomie curative chez l'adulte est indiquée pour les phimosis chroniques, qu'ils soient primaires ou secondaires (succédant à des épisodes de balanoposthite ou à un lichen scléreux) et pour la balanite de Zoon. La posthectomie tardive chez l'adulte ne prévient ni le CE, ni le lichen scléreux. Chez l'enfant vers 5 ou 6 ans, en particulier en cas de prépuce long et serré ou en cas de persistance d'adhérences rendant le décalottage difficile, une posthectomie ou posthoplastie peut être proposée après échec des manœuvres de réduction manuelle.

■ Aspects morphologiques normaux de la région balanopréputiale

Bien qu'inconstants, certains aspects particuliers de la région balanopréputiale sont importants à connaître car ils peuvent être considérés à tort comme des lésions par les patients et font l'objet de consultations et de demandes de traitement de la part de sujets anxieux. Les plus courants sont les papules perlées du gland et les grains de Fordyce.

Papules perlées du gland

La prévalence des papules perlées du gland se situe aux alentours de 30 % [5]. Elles sont présentes de façon normale à partir de la puberté puis régressent ensuite avec l'âge plus vite en cas de circoncision [6]. Elles varient en forme (acuminée, arrondie ou annulaire), taille (0,5 à 4 mm) et couleur (rose, blanche, jaunâtre ou translucide). Mais les lésions sont toutes identiques chez un même individu. Elles sont souvent disposées en une ou plusieurs lignes sur la couronne du gland, sont plus proéminentes sur la face dorsale et s'affaissent vers le frein. Il existe des formes profuses et des formes ectopiques. Histologiquement, il s'agit d'angiofibromes acraux. Le diagnostic différentiel se pose uniquement avec les condylomes qui sont beaucoup moins homogènes en forme et taille et moins régulièrement disposés. Dans certains cas difficiles, la dermoscopie peut être utile en évitant une biopsie [7]. Les papules perlées du gland sont une variante anatomique normale et ne nécessitent aucun traitement. Il faut rassurer le patient sur son anatomie et le prévenir de l'affaissement spontané de ces lésions au fil des années. Cependant, face à la demande de certains patients, des traitements destructeurs ont été essayés. La cryothérapie est efficace en quelques séances. Le laser CO_2 d'utilisation classique dans cette indication [8] est supplanté par la photothermolyse fractionnée [9] et par le laser YAG [10].

Grains de Fordyce

Les grains de Fordyce sont des glandes sébacées isolées, non annexées à des follicules pilaires, se présentant sous la forme de petites élevures jaunâtres de 1 à 2 mm sur le prépuce, et sur la partie glabre du fourreau du pénis. Elles sont nettement plus visibles lorsque l'on étire la peau pénienne, cette manœuvre pouvant d'ailleurs faire sourdre un matériel crémeux. L'atteinte du gland est exceptionnelle mais l'atteinte de la face interne du prépuce touche jusqu'à 65 % des hommes [11]. Les grains de Fordyce qui sont une variante anatomique ne nécessitent pas de traitement, néanmoins certains patients en demandent un. Le laser CO_2 qui a donné de bons résultats sur des grains de Fordyce des lèvres [12] pourrait être envisagé sur le pénis.

■ Conduite à tenir devant une balanite

> **Point fort**
>
> La biopsie de toute lésion fixe, chronique ou suspecte doit être systématique à la recherche d'un carcinome in situ.

De façon schématique, on distingue les balanites aiguës en général infectieuses, irritatives, allergiques et traumatiques et les balanites chroniques dont la durée d'évolution est supérieure à six semaines qui sont plutôt inflammatoires ou précancéreuses. L'interrogatoire recherche les antécédents dermatologiques et généraux en particulier les infections sexuellement transmissibles (IST), le statut sérologique pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un diabète, les habitudes sexuelles et d'hygiène intime, la notion de circoncision. Les traitements locaux et généraux en particulier antibiotiques, corticothérapie, et immunosuppresseurs doivent être renseignés. Il faut faire préciser les signes locaux et génito-urinaires, la durée d'évolution, la notion de récidive, la réponse au traitement antérieur. L'examen clinique renseigne sur le siège et le type de la lésion élémentaire, les signes associés locaux et généraux et sur les complications.

Les balanites aiguës posent un problème diagnostique et thérapeutique. On peut en première intention considérer une balanite aiguë comme a priori infectieuse (Fig. 1). Les prélèvements pour examen direct et cultures ne sont pas systématiques mais sont orientés par le contexte clinique et l'interrogatoire (Tableau 2). Les prélèvements sont utiles dans les cas suivants : prise de risque sexuelle, balanite récidivante, balanite érosive, suintement purulent, échec du traitement, aggravation faisant craindre une surinfection. Les prélèvements par écouvillonnage du gland et du sillon balanopréputial sont au mieux réalisés en l'absence de toilette matinale.

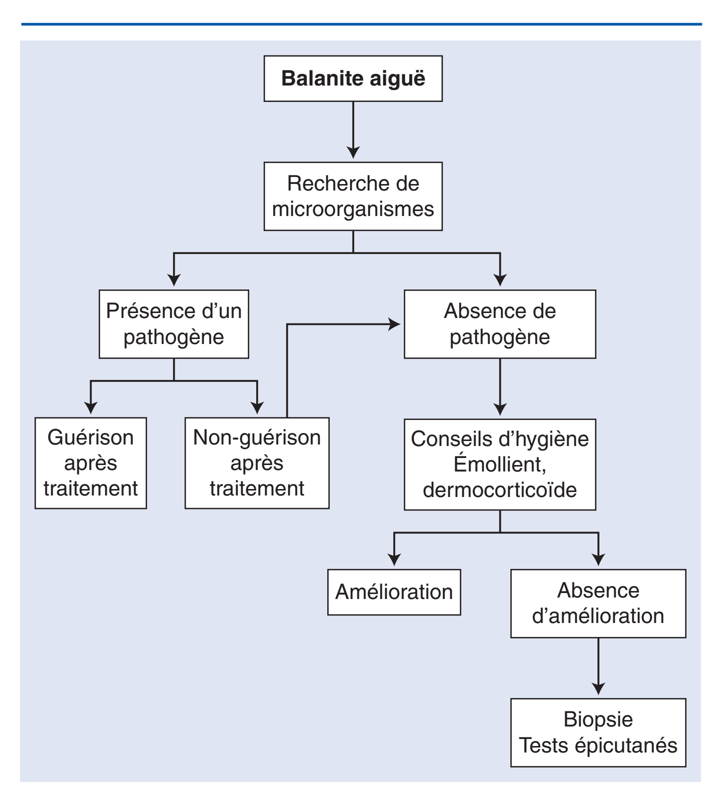


Figure 1. Arbre décisionnel. Prise en charge d'une balanite a priori infectieuse.

Tableau 2.
Examens réalisables devant une balanite.

Examens microbiologiques direct
État frais : levures, *Trichomonas vaginalis*
Fond noir : spirochètes, *Treponema pallidum*
Test au KOH : anaérobies
Frottis et coloration de Gram : bacilles et cocci à Gram positif et Gram négatif
Cultures
Milieu de Sabouraud : *Candida*
Gélose au sang : streptocoque
Gélose chocolat : *Gardnerella vaginalis*, Gram négatif
Gélose chocolat + VCAT : gonocoque
Milieux anaérobies : *Bacteroides*
Herpès
PCR
Herpès
Trichomonas vaginalis
CT et NG sur le premier jet urinaire
Autres examens
Recherche de diabète ou d'un déséquilibre : bandelette urinaire à la recherche de glycosurie et de corps cétoniques, glycémie à jeun, HbA_{1C}
Sérologies : VIH, TPHA/VDRL, VHB, VHC
Tests épicutanés
Biopsie cutanée

KOH : potasse ou hydroxyde de potassium ; VCAT : vancomycine, Colimycine®, amphotéricine (Fungizone®), triméthoprime ; PCR : *polymerase chain reaction* ; CT : *Chlamydia trachomatis* ; NG : *Neisseria gonorrhoeae* ; HBA_{1C} : hémoglobine glycosylée ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; TPHA : *Treponema pallidum haemagglutination assay* ; *VDRL : venereal disease research laboratory*.

La biopsie de toute lésion fixe, chronique, suspecte doit être systématique afin d'éliminer une lésion précancéreuse. Il est important que la biopsie soit effectuée aux ciseaux courbes plutôt qu'au bistouri circulaire dans cette région où la peau est très fine, afin que le fragment soit de taille suffisante et contienne de l'épithélium de surface.

Les tests épicutanés sont utiles en cas de suspicion de balanite allergique. Ils consistent à appliquer sur un tégument intact (en général le dos) divers allergènes de manière occlusive afin de reproduire un eczéma de contact allergique (réaction de type IV selon Gell et Coombs).

■ Causes des balanites

Nous abordons successivement les balanites et balanoposthites d'origine infectieuse, allergique et irritative, traumatique, les balanites inflammatoires et précancéreuses.

Balanites infectieuses

Le pli balanopréputial est sujet à la macération et aux intertrigos. Le gland, semi-muqueuse faiblement kératinisée chez l'homme non circoncis, est fragile. La proximité du périnée l'expose à une colonisation multibactérienne et en cas de rapports sexuels non protégés sur l'écologie vaginale, buccale et anale et sur les micro-organismes vénériens. Le smegma est composé de la macération du pli balanopréputial, de la desquamation des cellules épithéliales et de la colonisation par la flore balanopréputiale. L'absence de séchage après la toilette est source d'humidité favorisant la prolifération des micro-organismes. Rare chez les circoncis, la balanite infectieuse est une affection très commune qui touche 11 % des hommes consultant pour un problème génito-urinaire [13, 14]. Les tableaux cliniques sont proches et ont des étiologies variées (Tableau 3).

Plusieurs études ont précisé la fréquence des agents infectieux. Dans environ un tiers des cas, il s'agit de *Candida*, dans un tiers des cas de bactéries potentiellement pathogènes (streptocoques, staphylocoques ou autres) et dans un tiers des cas aucun micro-organisme n'est retrouvé [14–16].

Dans une étude datant de 2008, le micro-organisme principal n'est plus *Candida albicans* mais *Staphylococcus aureus* dans 19 % des cas [17].

Balanite candidosique

> *Point fort*
>
> - La balanite candidosique n'est pas une IST.
> - La balanite candidosique récidivante doit faire rechercher systématiquement un diabète ou un déséquilibre d'un diabète connu.

La balanite candidosique n'est pas une IST. La pathogénicité du *Candida* dépend de facteurs liés à l'hôte tels que l'âge supérieur à 40 ans, l'obésité, la prise d'antibiotiques et surtout le diabète. L'examen mycologique confirme le diagnostic. C'est la présence de filaments mycéliens à l'examen direct qui est le plus spécifique. On ne retient comme positif à la culture qu'un nombre de colonies de *Candida* supérieur à cinq, voire à dix [18]. Le plus souvent il s'agit de *C. albicans* mais parfois la culture retrouve *Candida tropicalis*, *glabrata* ou *torulopsis*. En cas de balanite candidosique récidivante, il faut savoir rechercher un diabète [19] ou le déséquilibre d'un diabète connu.

Parfois il s'agit d'une hypersensibilité au *Candida*. Dans ces cas, brûlures et érythème du gland apparaissent très rapidement après le rapport mais sont fugaces. Les cultures sont alors négatives ou non contributives mais des filaments sont retrouvés chez la partenaire.

Tableau 3.
Diagnostic et traitement des balanites infectieuses.

Étiologie	Aspect évoquant le diagnostic	Examens confirmant le diagnostic	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
Balanite candidosique	Prurit Érythème rouge vif macéré avec enduit blanchâtre Collerette périphérique pustuleuse Fissures, œdème	Examen direct : levures, pseudofilaments Culture sur milieu de Sabouraud : au moins 5 colonies de *Candida*	Imidazolé crème ou lait : une à deux applications/j pendant 3 semaines ou Ciclopirox olamine crème : deux applications/j pendant 3 semaines Traitement de la partenaire	Fluconazole (Triflucan®) : 150 mg dose unique per os (prescription hors AMM)
Hypersensibilité au *Candida*	Érythème postcoïtal fugace et récidivant Brûlures ou prurit	Sabouraud négatif mais présence de filaments chez la partenaire	Traitement de la partenaire	
Balanite streptococcique	Érythème sec diffus ou érosif, voire exsudat purulent évoquant un écoulement urétral	Culture sur gélose au sang	Érythromycine Traitement de la partenaire	Antibiotique per os adapté à l'antibiogramme
Balanite à anaérobies et à GV	Début brutal Douleur Érosions superficielles arrondies limitées par une collerette Enduit purulent nauséabond Adénopathies	Test à la potasse à 10 % : odeur nauséabonde Examen direct Culture anaérobie Culture sur gélose chocolat	Métronidazole : 500 mg/j pendant 5 jours per os Traitement de la partenaire	
Balanite à TV	Lésion érosives Enduit purulent nauséabond Urétrite associée	Examen direct PCR	Métronidazole : 2 g per os dose unique Traitement de la partenaire	
Balanite à CT	Méatite œdémateuse Urétrite associée avec ou sans écoulement, parfois limitée à des picotements intracanalaires	PCR sur le premier jet urinaire	Doxycycline : 200 mg par jour pendant 1 semaine ou Azithromycine (Zithromax®) : 1 g per os dose unique Traitement des partenaires	
Méatite et abcès à NG	Méatite parfois abcédée Urétrite avec écoulement urétral de type « chaude pisse »	Examen direct : diplocoques intracellulaires à Gram négatif en « grain de café » Culture sur gélose chocolat PCR sur le premier jet urinaire	Ceftriaxone (Rocéphine®) : 500 mg i.m. dose unique Traitement des partenaires	Uniquement en cas d'allergie documentée à la pénicilline : spectinomycine (Trobicine®) : 2 g i.m. dose unique Antibiotique adapté à l'antibiogramme
Balanite herpétique	Balanite récidivante Prodromes Vésicules Micro-ulcérations croûteuses	Culture ou PCR	Abstention	Valaciclovir (Zélitrex®)
Balanite de Follmann	Balanite diffuse érosive ou circinée Induration cartonnée Adénopathie inflammatoire inguinale unilatérale	Fond noir : *Treponema pallidum* TPHA VDRL	Benzathine benzylpénicilline (Extencilline®) : 2,4 millions d'unités i.m. dose unique Traitement des partenaires	Uniquement en cas d'allergie documentée à la pénicilline : désensibilisation ou doxycycline : 200 mg/j pendant 3 semaines
Gangrène de Fournier	Début brutal Œdème douloureux du scrotum Fièvre Altération de l'état général Porte d'entrée (gastroentérologique, urologique ou cutanée) Crépitation	Cultures aéro- et anaérobies	Rééquilibration hydroélectrolytique Triple antibiothérapie parentérale à large spectre couvrant les aérobies et les anaérobies Débridement chirurgical large rapide	Antibiotiques adaptés à l'antibiogramme Chirurgie de reconstruction

AMM : autorisation de mise sur le marché ; GV : *Gardnerella vaginalis* ; TV : *Trichomonas vaginalis* ; PCR : *polymerase chain reaction* ; NG : *Neisseria gonorrhoeae* ; i.m. : intramusculaire ; TPHA : *Treponema pallidum haemagglutination assay* ; VDRL : *venereal disease research laboratory*.

Le traitement de la balanite candidosique repose sur l'utilisation de laits ou de crèmes imidazolés ou de crème à la cyclopirox olamine. Dans les cas sévères, un traitement oral par fluconazole peut être nécessaire [13]. Le traitement est efficace dans 90 % des cas. Cependant, 10 % des cas sont réfractaires, probablement en raison des réservoirs intestinaux et urétraux ainsi que des réinfections. Le traitement de la partenaire si nécessaire doit être concomitant. Aucun suivi n'est nécessaire sauf en cas de signes particulièrement sévères et en cas de suspicion de diabète sous-jacent. La rareté de la balanite candidosique chez l'homme circoncis est un des arguments pour la circoncision néonatale aux États-Unis d'Amérique [3, 16].

Balanite streptococcique

Il s'agit d'une balanite érythémateuse sèche, peu spécifique, rarement érosive. Dans la forme érosive douloureuse, il peut y avoir un œdème balanopréputial associé à un exsudat purulent tellement abondant qu'il peut évoquer un écoulement urétral [20]. Les streptocoques A et B sont transmissibles par voie sexuelle y compris par voie orogénitale. Le streptocoque B doit être recherché chez la partenaire en raison de possibles complications obstétricales. Le streptocoque A peut évoluer en cellulite. Chez l'enfant, il existe une forme de balanite à streptocoque A due à une autocontamination à point de départ pharyngé [21]. Un prélèvement bactériologique confirme la présence de streptocoques.

Une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme est souhaitable, mais en première intention, on peut prescrire de l'érythromycine.

Balanite à anaérobies et à *Gardnerella vaginalis*

Les anaérobies, éventuellement associés aux spirochètes non tréponémiques ou à *Gardnerella vaginalis*, sont responsables d'une balanoposthite érosive douloureuse à symptomatologie bruyante et enduit purulent nauséabond. Le diagnostic est confirmé par la positivité du test à la potasse à 10 % (odeur nauséabonde) et par l'examen direct d'un frottis. La culture anaérobie retrouve des espèces variées. Le traitement par métronidazole per os est indispensable car l'évolution vers une gangrène de Fournier est possible.

Balanoposthite à *Trichomonas vaginalis*

Là encore il s'agit d'une balanite érosive avec enduit purulent nauséabond. L'association avec une urétrite à *Trichomonas vaginalis* est inconstante. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite à l'examen direct ou par *polymerase chain reaction* (PCR). Le traitement repose sur le métronidazole. Le traitement des partenaires est recommandé.

Méatite à *Chlamydia trachomatis*

Bien que la manifestation la plus commune chez l'homme soit l'urétrite, *Chlamydia trachomatis* peut être responsable d'une balanite localisée à la zone périméatique sous la forme d'un érythème un peu œdémateux. Par ailleurs, les lésions à type de balanite circinée de l'arthrite réactionnelle peuvent également être l'indicateur d'une infection à *Chlamydia*. En fait, dans un contexte de prise de risque sexuel, il faut penser au *Chlamydia*. Le traitement repose sur la doxycycline ou sur l'azithromycine.

Méatite et abcès à gonocoques

Les urétrites gonococciques sont très rarement accompagnées d'une balanite qui peut s'abcéder de part et d'autre du frein du prépuce. Le traitement doit tenir compte des résistances du gonocoque.

Balanite herpétique

Certaines balanoposthites récidivantes considérées comme non spécifiques se révèlent être des herpès récurrents à symptomatologie atypique. Le diagnostic est facilité par la notion de récidive au même endroit et par la présence de vésicules contemporaines de l'examen clinique ou dans les jours précédents. En présence de lésions micro-ulcérées ou croûteuses, d'une surinfection ou d'un érythème érosif, le diagnostic est difficile. La recherche de virus herpès par culture ou PCR permet de redresser le diagnostic.

Balanite de Follmann

La syphilis primaire ou secondaire peut se manifester par une balanite diffuse et superficielle souvent érosive (Fig. 2) parfois circinée. Une induration cartonnée associée à une adénopathie inflammatoire semble assez caractéristique [22]. Des formes atypiques sont possibles y compris sur le gland [23]. La recherche de *Treponema pallidum* au microscope à fond noir doit être systématique [24]. D'ailleurs en raison de la recrudescence de la syphilis, la balanite de Follmann fait partie des diagnostics à évoquer systématiquement même en cas de fond noir négatif [23]. Elle peut s'associer au chancre, le précéder ou lui succéder. La sérologie syphilitique associant *Treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA) et *venereal disease research laboratory* (VDRL) peut être négative au début comme pour un chancre. Le traitement repose, comme pour toute syphilis précoce de moins d'un an d'évolution, sur une injection intramusculaire de 2,4 millions d'unités de benzathine benzylpénicilline.



Figure 2. Balanite de Follmann.

Gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante

La gangrène de Fournier est une fasciite nécrosante du périnée et des organes génitaux externes. Elle est secondaire à une infection polymicrobienne par des bactéries aérobies et anaérobies ayant une action synergistique. Des facteurs favorisants sont souvent présents chez les patients : âge élevé, diabète, alcoolisme, hémopathie, immunodépression, réanimation. La majorité des cas est d'origine colorectale ou urogénitale à laquelle s'ajoutent quelques cas dont l'origine est une balanite, un piercing, ou un traumatisme local [25]. Il faut être particulièrement vigilant en cas de balanite à anaérobies. La gangrène de Fournier est rare, et son mode de présentation peut être atypique ce qui entraîne du retard dans le diagnostic et le traitement. Le début peut être insidieux (simple prurit ou douleur sans œdème) ou brutal avec un œdème douloureux notamment du scrotum, rapidement suivi d'une forte fièvre et d'une altération de l'état général. Il faut suspecter le diagnostic le plus rapidement possible en particulier lorsque la douleur paraît disproportionnée par rapport aux signes locaux. La présence de crépitations et/ou d'une odeur fétide suggère la présence de bactéries anaérobies. La mortalité est supérieure à 25 %. Le traitement associe des mesures de réanimation, une triple antibiothérapie à large spectre couvrant les aérobies et les anaérobies ainsi qu'un débridement chirurgical large. Bien que rare chez l'enfant, la gangrène de Fournier est néanmoins possible particulièrement après circoncision avec un bistouri électrique [26].

> **Point fort**
>
> La gangrène de Fournier est exceptionnelle chez l'immunocompétent bien qu'elle puisse compliquer toute balanite.

Balanites allergiques et irritatives

> **Point fort**
>
> Les tests épicutanés sont utiles lorsqu'un topique est suspecté pour déterminer l'agent causal.

Les balanites allergiques et irritatives sont sous-estimées car la symptomatologie est différente sur ce siège. Le rôle de l'irritation est fréquent dans les balanites chroniques ou récidivantes, elle est favorisée par un terrain atopique et le lavage au savon sans rinçage soigneux. Les eczémas de contact de la muqueuse génitale masculine sont dus soit à des topiques utilisés pour l'hygiène ou une maladie locale (en premier lieu les antifongiques et les antiseptiques mais aussi le latex des préservatifs, les déodorants,



Figure 3. Balanite irritative.

etc.), soit au transport passif d'un allergène par les mains lors de la miction, soit à une sensibilisation à un produit utilisé par les partenaires (spermicides, lubrifiants, douche vaginale) [27]. Au plan clinique, l'urticaire de contact est rare, surtout s'il est lié au latex avec œdème et prurit apparaissant rapidement après chaque rapport. Des réactions anaphylactiques sont possibles. La balanite allergique n'est pas toujours prurigineuse. Le gland est érythémateux, érosif et douloureux. L'œdème est souvent très marqué. La balanite irritative est d'abord une dermatose sèche, avec desquamation et extension au fourreau. Un érythème, des érosions sont possibles (Fig. 3). Dans les irritations chroniques, on peut voir une lichénification ou une hyperkératose surtout en cas de circoncision. L'examen anatomopathologique n'est pas très utile et montre soit une dermatose spongiforme en rapport avec un eczéma, soit une inflammation non spécifique. Les tests épicutanés sont nécessaires lorsqu'un topique est suspecté pour déterminer l'agent causal exact. La sensibilisation au latex doit être confirmée en raison de ses implications pratiques et des risques opératoires. Le traitement repose sur l'identification de l'agent responsable dont la suppression entraîne la guérison rapide en association à un simple émollient pour la balanite d'irritation et à un dermocorticoïde de classe II pour la balanite allergique.



Balanites traumatiques

On doit suspecter une origine traumatique devant toute lésion inhabituelle ou inattendue sans cause évidente : ecchymoses, érosions postcoïtales du frein, traumatisme du prépuce par fermeture éclair, matériaux péniens auto-insérés, morsures, etc. Le risque essentiel est la surinfection nécessitant parfois une antibiothérapie prophylactique ou thérapeutique. Il faut toujours avoir à l'esprit, derrière la possibilité de traumatismes non avoués, la pathomimie.

Balanite non spécifique

Quand aucune étiologie n'est retrouvée, on parle de balanite non spécifique. Cependant, on a tendance à démembrer ce cadre, qui comprend notamment des atteintes infectieuses variées, dont certaines requièrent une antibiothérapie adaptée, et des causes allergiques et irritatives. Si la microbiologie est négative, en l'absence de nouveau point d'appel clinique vers une pathologie spécifique, et après échec des mesures d'hygiène simples (limitation des lavages et application d'émollient), il faut pratiquer une biopsie du gland (Fig. 1) [28, 29]. Celle-ci est particulièrement importante devant une balanite fixe qui résiste aux traitements locaux. La crainte majeure est le carcinome in situ. La biopsie permet également de faire un diagnostic parfois difficile de psoriasis, de lichen plan, de lichen scléreux débutant, ou de balanite de Zoon. Enfin, il arrive assez souvent d'être confronté à des balanoposthites chroniques ou récidivantes dépourvues de toute spécificité clinique, microbiologique et histologique. Ces balanites sont plus fréquentes chez les hommes non circoncis, particulièrement sur un terrain atopique et en cas d'hygiène intime excessive ou au contraire en cas de manque d'hygiène, ainsi que chez les sujets âgés en raison de la macération urinaire. Lorsque l'histologie montre une image non spécifique et que les tests épicutanés sont négatifs : il s'agit vraiment d'une balanite non spécifique. Une seule toilette quotidienne au savon surgras avec décalottage, en prenant soin de bien sécher, est bien souvent suffisante. Il faut également recommander le décalottage systématique en urinant. Tous les topiques doivent être supprimés. En cas d'échec, les corticoïdes locaux sont alors utilisés. Bien souvent les antimycosiques topiques sont prescrits en première intention devant toute balanite sans preuve mycologique. Bien que l'usage excessif d'antimycosiques puisse entraîner une balanite irritative et une aggravation clinique, certains antimycosiques ayant des propriétés intrinsèques anti-inflammatoires et antiprurigineuses peuvent apporter un bénéfice clinique même en l'absence de culture positive [18]. La frontière entre hypersensibilité au *C. albicans* et balanite non spécifique est donc floue. Le pimécrolimus en crème à 1 % semble efficace dans des cas de balanites non spécifiques récidivantes [30]. Comme il n'est pas disponible en France, il peut être substitué au tacrolimus, mais il s'agit d'une prescription hors autorisation de mise sur le marché. En dernier recours, une posthectomie est parfois pratiquée.



Balanites inflammatoires

La plupart des dermatoses peuvent comporter des lésions sur la région balanopréputiale. Le diagnostic est difficile si les lésions sont isolées. Nous n'abordons que les dermatoses qui possèdent une spécificité d'expression balanopréputiale et qui, par leur fréquence, leur importance ou leur gravité sont importantes à connaître.

Balanite de Zoon



Point fort

- La balanite de Zoon atteint exclusivement les hommes non circoncis.
- Le traitement préventif et curatif de la balanite de Zoon est la circoncision.

La balanoposthite chronique circonscrite bénigne à plasmocytes décrite par Zoon est caractérisée par un infiltrat plasmocytaire à l'examen anatomopathologique. Elle touche l'homme exclusivement non circoncis entre 40 et 80 ans. Il s'agirait d'une forme de balanite chronique d'irritation chez des malades non circoncis sur un mode inflammatoire particulier [31]. Les facteurs favorisants sont : la chaleur, la friction, les traumatismes, l'hygiène insuffisante avec rétention de smegma. Certains proposent de définir cette entité comme une balanite inflammatoire idiopathique non cicatricielle allant de formes purement lymphohistiocytaires à des formes remplissant tous les critères de la balanite de Zoon [32].

Dans la plupart des cas, la balanite atteint le gland avec une image en « miroir » sur le feuillet interne du prépuce (Fig. 4), localisée, bien délimitée, stable, fixe. L'image est fortement évocatrice lorsque la surface est lisse, brillante, humide, vernissée « comme un vernis en train de sécher », couleur rouge orangé avec une moucheture de points rouges « couleur poivre de Cayenne ». Le prurit modéré est inconstant. L'atteinte du sillon balanopréputial est rare. Des formes multiples ou atypiques sont décrites. L'évolution est chronique parfois sur plusieurs dizaines d'années. La biopsie, fortement recommandée, confirme le diagnostic. L'épiderme est mince sans couche cornée ni granuleuse. Les kératinocytes suprabasaux ont une forme en losange caractéristique. Il peut y avoir de



Figure 4. Balanite de Zoon.



Figure 5. Lichen scléreux.

rares cellules dyskératosiques mais pas d'atypie. Il y a une spongiose modérée. Le derme moyen contient un infiltrat dense en bande ou lichénoïde avec au moins 50 % de plasmocytes dans les cas typiques. La prolifération vasculaire orientée verticalement ou en oblique est aussi caractéristique. Il existe quelques dépôts d'hémosidérine à la coloration de Perls et quelques érythrocytes extravasés.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la maladie de Bowen et avec les balanites chroniques non spécifiques. On peut évoquer également : un érythème pigmenté fixe, un psoriasis, un lichen plan, une syphilis secondaire, une candidose, une arthrite réactionnelle.

Le traitement radical est la posthectomie [33] qui est d'ailleurs le meilleur moyen de prévention [34]. Les traitements locaux peu efficaces et ne prévenant pas les récidives ne sont pas recommandés mais on peut tout de même noter des résultats intéressants avec la corticothérapie locale forte [35]. Le laser CO_2 a été essayé sur quelques cas et semble être une alternative thérapeutique intéressante [36]. Signalons également un essai avec du tacrolimus [37]. Les recommandations d'hygiène sont toujours de mise afin de prévenir les récidives.

Lichen scléreux génital masculin

> *Point fort*
>
> • Le traitement du lichen scléreux dépend de la localisation : posthectomie en cas d'atteinte préputiale, corticothérapie locale d'activité forte en cas d'atteinte du gland.
> • Le suivi du lichen scléreux doit être prolongé en raison de la transformation possible en CE.

Le lichen scléreux génital masculin est assez fréquent. L'analyse anatomopathologique systématique de prépuces montre un diagnostic de lichen scléreux dans 32 % des cas adultes [38]. La plupart des cas sont des hommes d'âge moyen non circoncis. Il existe cependant des cas après circoncision et des cas pédiatriques. L'origine du lichen scléreux est inconnue. Récemment la mise en évidence d'autoanticorps contre une protéine de la matrice extracellulaire (ECM-1) ouvre des perspectives de recherche intéressantes [39], ce d'autant que l'association au vitiligo, à la pelade et aux morphées est classique [40]. Le début se fait souvent par une ou plusieurs macules ou papules érythémateuses, évoluant progressivement vers des plaques blanches (Fig. 5), porcelainées, parfois bleutées et une infiltration scléreuse. Le gland et le prépuce sont le plus souvent atteints, mais le sillon balanopréputial, le frein, le méat et l'urètre antérieur sont des localisations possibles. La fragilité épidermique peut entraîner des fissures, des érosions, des pétéchies, des bulles séreuses ou hémorragiques. L'évolution se fait vers un phimosis, voire des synéchies balanopréputiales. Une diminution de l'orifice méatique avec sténose progressive est possible ce qui chez l'enfant peut entraîner une dysurie. Les signes fonctionnels sont absents au début ou limités à une sensation de brûlure ou de prurit. Chez l'enfant avant 6 ans, le lichen scléreux se révèle le plus souvent par un phimosis et a une évolution spontanément favorable dans environ 50 % des cas. Chez l'adulte, l'évolution est chronique avec alternance de périodes de poussées et de périodes de régressions sans disparition complète toutefois. La biopsie est recommandée par certains auteurs pour éliminer un CE en raison de la forte association entre ces deux affections [41]. Bien sûr en cas de tableau typique, la biopsie n'est pas indispensable. Le lichen scléreux n'est pas en soi une lésion précancéreuse, mais le phimosis secondaire qu'il entraîne est un facteur de risque du CE du pénis. L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic. L'épithélium initialement épaissi devient atrophique. En cas d'irritation ou de prurit, il peut être hyperplasique. Les kératinocytes basaux se vacuolisent. Le derme est œdémateux et montre une altération du collagène et une perte des fibres élastiques. Le diagnostic différentiel peut se poser avec le lichen plan ou une lichénification, le lichen érosif, la pemphigoïde cicatricielle, la sclérodermie et le carcinome in situ. La surveillance à long terme est préconisée dans la mesure où l'association à un CE a déjà été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature à travers des cas isolés [42, 43], ou au cours d'analyse de séries de lichen scléreux avec un risque de survenue de CE sur des lésions de lichen scléreux estimé à 4 à 8 % des cas [40, 44, 45]. De plus des études histologiques rétrospectives sur pièces d'exérèses de CE du gland ou du prépuce ont établi la présence de lichen scléreux adjacent dans 30 à 50 % des cas [46, 47]. D'ailleurs en Europe, un CE invasif du pénis sur deux est associé à des lésions précancéreuses non induites par les papillomavirus humains (PVH) survenant en général sur un lichen scléreux [48]. Cela incite à traiter efficacement les malades et à leur proposer un suivi. Au moindre doute : lichen scléreux ne guérissant pas, lésion érosive ou saignotante suspecte, il faut biopsier, voire rebiopsier. Le traitement varie selon la localisation [49]. Dans l'atteinte du prépuce, la posthectomie, lorsqu'elle est acceptée, donne de bons résultats immédiats et à long terme. Chez l'enfant, la corticothérapie locale peut améliorer un phimosis peu serré [50], mais la corticothérapie intralésionnelle peut être nécessaire [51]. Dans l'atteinte du gland, le traitement recommandé est la corticothérapie locale de classe I, à une ou deux applications par jour jusqu'à rémission puis traitement d'entretien [13, 52]. L'ablation de la muqueuse du gland est difficile à réaliser et à accepter par le patient. En cas d'atteinte du méat, une méatoplastie peut être proposée. L'atteinte préputiale a plus de chances de guérir que l'atteinte du sillon balanopréputial. Néanmoins le gland peut guérir après posthectomie puisque le prépuce entretient les lésions du gland. En témoigne la rareté du lichen scléreux chez les hommes



Figure 6. Lichen plan.



Figure 7. Érythème pigmenté fixe au paracétamol.

circoncis dans l'enfance. Le laser CO_2 a amené une disparition des symptômes et un bon résultat fonctionnel chez 76 % d'une série de 67 malades traités avec un recul de 30 mois [53]. Ces résultats prometteurs demandent à être confirmés. Les immunomodulateurs topiques sont proposés dans le lichen scléreux résistant. Une bonne relation médecin-patient est indispensable à une bonne adhésion thérapeutique et au suivi prolongé en raison de la transformation possible en CE. Les conseils d'hygiène sont toujours de mise : utilisation de dermonettoyants surgras, éviction des irritants, utilisation de lubrifiants lors des rapports sexuels. Le suivi doit être régulier. La fréquence est variable selon l'activité de la maladie mais il doit être au minimum annuel. Le patient doit être éduqué et invité à consulter en cas de changement de l'aspect de ses lésions.

Lichen plan

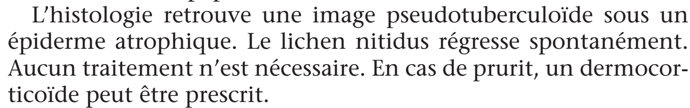
Le lichen plan a un aspect annulaire caractéristique au niveau balanopréputial que ce soit sous forme de groupes de papules rouge violacé (Fig. 6) ou d'une seule grande papule avec une bordure active et un centre atrophique. Les lésions peuvent être prurigineuses. L'évolution peut être spontanément favorable ou chronique et récidivante. Si l'aspect n'est pas caractéristique, l'examen anatomopathologique d'une biopsie permet la distinction des nombreux diagnostics différentiels (le lichen scléreux, la balanite de Zoon, la maladie de Bowen, le psoriasis). Parfois le lichen plan et le lichen scléreux sont impossibles à distinguer histologiquement, particulièrement le lichen scléreux tardif ou traité par dermocorticoïdes et le lichen plan au stade fibreux [54]. Ces deux affections qui ont des similitudes histologiques sont parfois considérées comme faisant partie du même spectre et sont d'ailleurs parfois associées [55]. De plus quelques cas de CE sur lichen plan génital chronique sont rapportés [48]. Le traitement repose en première intention sur les dermocorticoïdes de classe 2. En deuxième intention, on peut envisager les injections intralésionnelles de corticoïdes ou le tacrolimus topique.

Lichen plan érosif

Le lichen plan érosif balanopréputial est caractérisé par des érosions douloureuses entourées de papules leucokératosiques. L'évolution peut être synéchiante et associée à un lichen de la gencive vestibulaire d'évolution chronique. L'évolution est volontiers chronique parfois à l'origine d'une sclérose et d'une atrophie tout à fait comparables au lichen scléreux. De plus, il existe des formes intermédiaires. Ainsi au stade tardif, il est impossible de les distinguer cliniquement ou histologiquement [48]. Les examens anatomopathologique et immunopathologique permettent de poser le diagnostic et d'éliminer une maladie bulleuse auto-immune. Le traitement repose sur les dermocorticoïdes, et en cas d'échec, sur la posthectomie.

Lichen nitidus

Le lichen nitidus est une forme rare d'éruption lichénoïde qui siège électivement sur le fourreau mais aussi sur le gland [56]. La lésion élémentaire est une minipapule blanche, brillante ou parfois couleur peau normale, peu ou pas prurigineuse. Chaque papule reste isolée de l'élément voisin au sein de groupements d'une dizaine de papules.



L'histologie retrouve une image pseudotuberculoïde sous un épiderme atrophique. Le lichen nitidus régresse spontanément. Aucun traitement n'est nécessaire. En cas de prurit, un dermocorticoïde peut être prescrit.

Psoriasis

La balanite psoriasique est fréquente et rarement isolée ; elle réalise une ou plusieurs taches érythémateuses, bien limitées, peu squameuses chez l'homme non circoncis. Le diagnostic est plus facile chez l'homme circoncis où la plaque est plus squameuse. Le diagnostic est aisé en cas d'autres localisations. Parfois, en l'absence d'autres lésions évocatrices, une biopsie peut être utile pour faire le diagnostic avec une lésion précancéreuse.

Arthrite réactionnelle

L'arthrite réactionnelle plus connue sous le nom de syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter est une maladie multisystémique souvent secondaire à une infection génito-urinaire ou à une infection entérale. Après une courte période de latence apparaissent des symptômes oculaires, une oligoarthrite et des lésions cutanéo-muqueuses dans 20 à 40 % des cas. Parmi celles-ci, on trouve une balanite érythématosquameuse et circinée dans 25 % des cas. Elle est souvent l'indice de formes graves et peut être aiguë ou d'évolution chronique et apparaissant alors plus tardivement. La clinique et l'histologie des lésions sont très proches de celles du psoriasis pustuleux. On observe aussi des érosions buccales et des lésions palmoplantaires pustuleuses.

Érythème pigmenté fixe (ou toxidermies)

Ce type de toxidermie se localise souvent sur le gland, volontiers à cheval sur le sillon balanopréputial, spécialement sous une forme bulleuse (Fig. 7). Lorsque le malade est vu tardivement, le diagnostic est difficile car les lésions postbulleuses se surinfectent et évoquent une balanite infectieuse. C'est le caractère récidivant dans la même localisation et l'évolution pigmentaire qui font faire le diagnostic.



Les médicaments pourvoyeurs sont : paracétamol, amidopyrine, phénacétine, sulfamides, phénolphtaléine, halogénés, cyclines. Le traitement repose sur l'éviction du médicament incriminé.

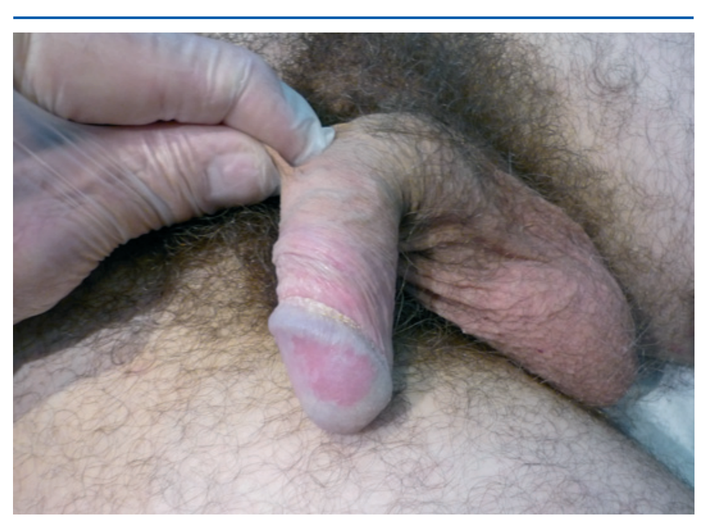
Balanites précancéreuses

> **Point fort**
>
> • Le diagnostic précoce repose sur la biopsie de toute lésion balanique fixe suspecte.
> • Le traitement chirurgical doit être le plus complet possible afin d'éviter les récidives ou la transformation en carcinome invasif.

Les dysplasies balanopréputiales sont favorisées par un prépuce long et serré, un phimosis, le manque d'hygiène et par la persistance d'une balanite chronique. Ces lésions précancéreuses connues également sous le nom de *penile intra-epithelial neoplasia* peuvent se transformer en CE d'où l'importance de leur dépistage précoce. Chez l'homme circoncis dans la première enfance, il y a une diminution du risque de développer des lésions dysplasiques.

Maladie de Bowen

La maladie de Bowen du gland se manifeste comme une balanite chronique à extension continue centrifuge (Fig. 8). C'est un carcinome in situ évoluant lentement en l'absence de traitement vers un CE invasif. Elle survient essentiellement chez l'homme non circoncis caucasien après 50 ans. Le gland, la couronne du gland ou la face interne du prépuce peuvent être atteints. Il s'agit d'une lésion unique, fixe, bien délimitée en périphérie, blanche ou leucoplasique ou rouge vif, lisse, luisante ou érythroplasique (autrefois appelée érythroplasie de Queyrat). Plus rarement la lésion prend un aspect de plaque pigmentée. Lorsque l'aspect n'est pas spécifique, la résistance aux traitements locaux peut aider à évoquer le diagnostic. La maladie de Bowen peut progresser dans 20 % des cas en carcinome invasif. Au stade invasif, la lésion s'infiltre, devient bourgeonnante parfois verruqueuse, indurée ou ulcérée. Les diagnostics différentiels sont la balanite de Zoon, le lichen scléreux et le psoriasis. La biopsie de toute lésion suspecte doit être facile et centrée sur la zone verruqueuse s'il y en a une, en tout cas sur la zone la plus épaisse ou sur toute zone simplement infiltrée ou érythroplasique en s'assurant de l'absence de micro-invasion et du respect de la basale. Au plan histologique, les images sont habituellement caractéristiques de maladie de Bowen. Si le traitement est précoce, le pronostic est favorable. Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale, en respectant une marge de 5 mm. En cas d'atteinte limitée au prépuce, la posthectomie simple est possible. En cas d'atteinte du gland, l'exérèse est suivie d'une greffe de peau mince [48]. L'imiquimod en application locale 5 soirs par semaine a été utilisé avec succès dans quelques publications [57, 58]. Il s'agit d'une prescription prometteuse particulièrement en cas de contre-indication à la chirurgie. Le 5-fluorouracile topique est un traitement possible, mais son effet violemment irritant en limite souvent l'emploi. Néanmoins, les topiques doivent être utilisés avec réserve du fait de la possibilité de zone invasive associée pouvant passer inaperçue sur une simple biopsie. La chirurgie de Mohs est utilisée par certaines équipes. La radiothérapie est réservée aux patients en mauvais état général ou refusant la chirurgie et acceptant un taux de guérison inférieur. Le suivi annuel est obligatoire en raison du risque de récidive qui est toujours possible malgré une exérèse complète.


Figure 8. Maladie de Bowen.

Balanite pseudoépithéliomateuse kératosique et micacée

La balanite pseudoépithéliomateuse kératosique et micacée (BPEKM) est considérée comme une dermatose précancéreuse, voire comme une tumeur à potentiel malin de bas grade dont l'évolution vers un carcinome est fréquente [59, 60]. En effet sur 14 cas rapportés dans une revue de la littérature anglo-saxonne, cinq étaient associés à un carcinome verruqueux (CV) et deux à quatre cas ont progressé en CE [59]. C'est une dermatose rare touchant préférentiellement des hommes de plus de 60 ans non circoncis ou circoncis tardivement le plus souvent pour un phimosis acquis [59, 61]. Un cas de BPEKM est même survenu après une posthectomie radicale pour un CE associé à des lésions de lichen scléreux [62]. L'aspect clinique est particulier avec des lésions squameuses hyperkératosiques épaisses, sèches, blanchâtres, micacées, larges et bien délimitées prédominant au gland et au sillon balanopréputial. L'accumulation de squames peut donner un aspect tumoral. La perte d'élasticité du gland et du prépuce entraîne une gêne fonctionnelle, parfois une balanoposthite, voire secondairement un phimosis par l'évolution vers des synéchies balanopréputiales. L'examen anatomopathologique confirme le diagnostic et vérifie l'absence de mitose et l'intégrité de la membrane basale. Le diagnostic différentiel essentiel est le CV. On peut également évoquer le CE, le condylome géant, le kératoacanthome, la corne pénienne. Une atteinte du méat urétral est possible [63]. L'évolution prolongée peut durer des années sans changement d'aspect clinique. Le traitement chirurgical le plus complet possible d'emblée est recommandé en raison du risque de récidive, de transformation et du chevauchement considérable avec le CV. En raison de la rareté de l'entité, les marges d'exérèse ne sont pas connues. Parmi les traitements locaux se discutent : le 5-fluorouracile ou la cryochirurgie. La radiothérapie qui risque de favoriser l'apparition d'un CV doit être évitée. Le suivi prolongé est indispensable afin de dépister toute récidive et/ou transformation maligne.




Conclusion

Les étiologies des balanites sont diverses, de la balanite infectieuse aiguë à la balanite chronique précancéreuse. L'aspect clinique n'étant pas toujours spécifique, toute lésion fixe, chronique ou suspecte doit être systématiquement biopsiée afin d'éviter l'évolution en CE encore trop souvent diagnostiqué tardivement avec des conséquences chirurgicales parfois dramatiques.

Références

[1] Mallon E, Hawkins D, Dinneen M, Francis N, Fearfield L, Newson R, et al. Circumcision and genital dermatoses. *Arch Dermatol* 2000;**136**:350–4.

[2] Fakjian N, Hunter S, Cole GW, Miller J. An argument for circumcision. *Arch Dermatol* 1990;**126**:1046–7.

[3] Schoen EJ. The relationship between circumcision and cancer of the penis. *CA Cancer J Clin* 1991;**41**:306–9.

[4] Wamai RG, Morris BJ, Bailis SA. Male circumcision for HIV prevention: current evidence and implementation in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc* 2011;**14**:49, www.jiasociety.org/content/14/1/49.

[5] Agrawal SK, Bhattacharya SN, Singh N. Pearly penile papules: a review. *Int J Dermatol* 2004;**43**:199–201.

[6] Agha K, Alderson S, Samraj S, Cottam A, Merry C, Lee V, et al. Pearly penile papules regress in older patients and with circumcision. *Int J STDS AIDS* 2009;**20**:768–70.

[7] Watanabe T, Yoshida Y, Yamamoto O. Differential diagnosis of pearly penile papules and penile condyloma acuminatum by dermoscopy. *Eur J Dermatol* 2010;**3**:414–5.

[8] Lane JE, Peterson CM, Ratz JL. Treatment of pearly penile papules with CO_2 laser. *Dermatol Surg* 2002;**28**:617–8.

[9] Rokhsar CK, Ilyas H. Fractional resurfacing for the treatment of pearly penile papules. *Dermatol Surg* 2008;**34**:1420–2.

[10] Baumgartner J. Erbium: yttrium-aluminium-garnet (Er: YAG) laser treatment of penile pearly papules. *J Cosmet Laser Ther* 2012;**14**:155–8.

[11] Massmanian A, Sorni Valls G, Vera Sempere FJ. Fordyce spots on the glans penis. *B J Dermatol* 1995;**133**:498–500.

[12] Ocampo-Candiani J, Villarreal-Rodriguez A, Quinones-Fernandez AG, Herz-Ruelas ME, Ruiz-Esparza J. Treatment of Fordyce spots with CO_2 laser. *Dermatol Surg* 2003;**29**:869–71.

[13] Clinical Effectiveness Group National guideline for the management of balanitis. *Sex Trans Infect* 1999;**75**(Suppl. 1): S85–8.

[14] Lisboa C, Ferreira A, Resende C, Gonçalves Rodrigues A. Infectious balanoposthitis: management, clinical and laboratory features. *Int J Dermatol* 2009;**48**:1214.

[15] Abdennader S, Casin I, Janier M, Zavaro A, Vendeuil MO, Traoré F, et al. Balanites et agents infectieux. Étude prospective de 100 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1995;**122**:580–4.

[16] Abdullah AN, Drake SM, Wade AA, Walzman M. Balanitis (balanoposthitis) in patients attending a department of genitourinary medicine. *Int J STD AIDS* 1992;**3**:128–9.

[17] Alsterholm M, Flytström I, Leifsdottir R, Faergemann J, Bergbrant IM. Frequency of bacteria. *Candida* and *Malassezia* Species in balanoposthitis. *Acta Derm Venereol* 2008;**88**:331–6.

[18] Lisboa C, Santos A, Dias C, Azevedo F, Pina-Vaz C, Rodrigues A. *Candida* balanitis: risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;**24**:820–6.

[19] Drivsholm T, de Fine Olivarius N, Nielsen AB, Siersma V. Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia* 2005;**48**:210–4.

[20] Sakuma S, Komiya H. Balanitis caused by *Streptococcus pyogenes*: a report of two cases. *Int J STD AIDS* 2005;**16**:644–5.

[21] Kyriazi NC, Costenbader CC, Group A. -hemolytic streptococcal balanitis: it may be more common than you think. *Pediatrics* 1991;**88**:154–6.

[22] Abdennader S. La balanite syphilitique de Follmann. *Ann Dermatol Venereol* 2012;**139**:240–2.

[23] Babu CS, Vitharana S, Higgins SP. Primary syphilis presenting as balanitis. *Int J STD AIDS* 2007;**18**:497–8.

[24] Abdennader S, Janier M, Morel P. Syphilitic balanitis of Follmann: three case reports. *Acta Derm Venereol* 2011;**91**: 191–2.

[25] Sarkis P, Farran F, Khoury R, Kamel G, Nemr E, Biajini J, et al. Gangrène de Fournier : revue de la littérature récente. *Prog Urol* 2009;**19**:75–84.

[26] Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg* 2000;**87**:718–28.

[27] Barazza V. Connubial allergic contact balanitis due to chlorhexidine. *Contact Dermatitis* 2001;**45**:42.

[28] www.bashh.org/documents/2062: 2008 second update of the original article: Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of balanitis. *Sex Trans Infect* 1999;**75**(Suppl. 1): S85–8.

[29] Palamaras I, Hamill M, Sethi G, Wilkinson D, Lamba H. The usefulness of a diagnostic biopsy clinic in a genitourinary medicine setting: recent experience and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;**20**:905–10.

[30] Georgala S, Gregoriou S, Georgala C, Papaioannou D, Befon A, Kalogeromitros D, et al. Pimecrolimus 1% cream in nonspecific inflammatory recurrent balanitis. *Dermatology* 2007;**215**: 209–12.

[31] Bonnetblanc JM. Balanite de Zoon. *Ann Dermatol Venereol* 2002;**129**:1323–5.

[32] Alessi E, Coggi A, Gianotti R. Review of 120 biopsies performed on the balanopreputial sac. *Dermatology* 2004;**208**: 120–4.

[33] Kumar B, Sharma R, Rajagopalan M, Radotra BD. Plasma cell balanitis: clinical and histopathological features- response to circumcision. *Genitourin Med* 1995;**71**:32–4.

[34] Kumar B, Narang T, Dass Radotra B, Gupta S. Plasma cell balanitis: clinicopathologic study of 112 cases and treatment modalities. *J Cutan Med Surg* 2006;**10**:11–5.

[35] Tang A, David N, Horton LW. Plasma cell balanitis of Zoon: response to Trimovate cream. *Int J STD AIDS* 2001;**12**:75–8.

[36] Retamar RA, Kien MC, Chouela N. Zoon's balanitis: presentation of 15 patients, five treated with a carbon dioxide laser. *Int J Dermatol* 2003;**42**:305–7.

[37] Santos-Juanes J, Sanchez del Rio J, Galache C, Soto J. Topical tacrolimus: an effective therapy for Zoon balanitis. *Arch Dermatol* 2004;**140**:1538–9.

[38] Aynaud O, Piron D, Casanova J. Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:923–6.

[39] Edmonds EV, Oyama N, Chan I. Extracellular cellular matrix protein 1 (ECM1) autoantibodies in male genital lichen sclerosus (MGLSc). *Br J Dermatol* 2011;**165**:218–9.

[40] Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O'Mahony C. Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS* 2005;**16**:465–73.

[41] Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichensclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007;**178**:2268–76.

[42] Ena P, Lorrai P, Pintus A, Marras V, Dessy LA. Development of multifocal squamous cell carcinoma in lichen sclerosus et atrophicus of the penis associated to HCV hepatitis. *Andrologia* 2004;**36**: 38–40.

[43] Goolamali SI, Pakianathan M. Penile carcinoma arising in balanitis xerotica obliterans. *Int J STD AIDS* 2006;**17**:135–6.

[44] Nasca M, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999;**41**:911–4.

[45] Clouston D, Hall A, Lawrentschuk N. Penile lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *BJU Int* 2011;**108**(Suppl. 2):14–9.

[46] Perceau G, Derancourt C, Clavel C. Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinoma but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br J Dermatol* 2003;**148**:934–8.

[47] Pietrzak P, Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated? *BJU Int* 2006;**98**:74–6.

[48] Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B. Les lésions précancéreuses du pénis. *Ann Dermatol Venereol* 2010;**137**:486–92.

[49] Bouyssou-Gauthier ML, Boulinguez S, Dumas JP, Bedane C, Bonnetblanc JM. Lichen scléreux génital masculin : étude de suivi. *Ann Dermatol Venereol* 1999;**126**:804–7.

[50] Kiss A, Csontai A, Pirot L, Nyirady P, Merksz M, Kiraly L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. *J Urol* 2001;**165**:219–20.

[51] Bonnetblanc JM. Lichen scléreux. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**:221–3.

[52] Neill SM, Ridley CM. Management of anogenital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2001;**26**:637–43.

[53] Windhal T, Hellsten S. Carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus et atrophicus. *J Urol* 1993;**150**:868–70.

[54] Dauendorffer JN, Renaud-Vilmer C, Bagot M, Cavelier-Balloy B. Intérêt de la biopsie cutanée dans le diagnostic des dermatoses péniennes. *Ann Dermatol Venereol* 2012;**139**:521–5.

[55] Holmes SC, Burden AD. Lichen sclerosus and lichen planus: a spectrum of disease? Report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1998;**23**:129–31.

[56] Badri T, Kenani N, Benmously Mlika R, Kerkeni N, Debbiche A, Mokhtar L, et al. Lichen nitidus génital. *Ann Dermatol Venereol* 2011;**138**:79–81.

[57] Mical G, Nasca MR, De Pasquale RD. Erythroplasia of Queyrat treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2006;**55**:901–3.

[58] Schroeder TL, Sengelmann RD. Squamous cell carcinoma in situ of the penis successfully treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:545–8.

[59] Von Krogh G, Horenblas S. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000;**205**: 201–14.

[60] Perry D, Lynch PJ, Fazel N. Pseudoepitheliomatous, keratotic, and micaceous balanitis: case report and review of the literature. *Dermatology Nursing* 2008;**20**:117–20.

[61] Bonnetblanc JM. Balanite pseudo-épithéliomateuse kératosique et micacée. *Ann Dermatol Venereol* 2003;**130**:485–6.

[62] Bashir SJ, Grant JW, Burrows NP. Pseudoepitheliomatous, keratotic and micaceous balanitis after penile squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2010;**35**:749–51.

[63] Zawar V, Kirloskar M, Chuh A. Watering-can penis" in pseudoepitheliomatous, keratotic and micaceous balanitis. *Acta Derm Venereol* 2004;**84**:329–30.

B. Chaine, Praticien attachée des Hôpitaux (benedictechaine@yahoo.fr).
M. Janier, Médecin des Hôpitaux.
Centre clinique et biologique des infections sexuellement transmissibles, Hôpital Saint-Louis, 42, rue Bichat, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Chaine B, Janier M. Diagnostic et traitement des balanites. EMC - Urologie 2014;7(3):1-11 [Article 18-690-A-11].



Prise en charge des urétrites

B. Chaine, M. Janier

Les urétrites sont des infections sexuellement transmissibles dont la prise en charge doit être rapide, idéalement en urgence, afin de rompre la chaîne de contamination et d'empêcher les complications, en particulier l'orchiépididymite aiguë. Les micro-organismes responsables sont le plus souvent Neisseria gonorrhoeae *et* Chlamydia trachomatis*. Les urétrites masculines peuvent être prises en charge en médecine de ville. Le diagnostic biologique s'est considérablement simplifié avec l'application des techniques d'amplification génomique pour la recherche de* Chlamydia trachomatis *et de* Mycoplasma genitalium*. Les centres de référence spécialisés en infections sexuellement transmissibles tels que les Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST) ont l'avantage d'allier la qualité du plateau technique et, pour certains, la gratuité. Depuis 1998, nous assistons à la réémergence d'urétrites à gonocoque, particulièrement chez les homosexuels masculins, ce qui indique un relâchement de la protection individuelle favorisant également la transmission du virus de l'immunodéficience humaine. Pour* Chlamydia trachomatis*, toute la difficulté réside dans l'existence de nombreux sujets asymptomatiques responsables de la dissémination silencieuse de l'infection avec des conséquences parfois graves chez les jeunes femmes. Un effort reste à faire pour dépister et traiter les sujets asymptomatiques. Les traitements antibiotiques des urétrites sont bien codifiés avec, en particulier, de nouvelles molécules en prise unique et bien tolérées, favorisant l'observance thérapeutique.*

Mots clés : Urétrite ; Écoulement urétral ; Infection sexuellement transmissible

Plan

■ Définition et physiopathologie

L'urétrite chez l'homme est une inflammation de l'urètre le plus souvent d'origine infectieuse et sexuellement transmissible puisqu'il existe des urétrites non infectieuses et des urétrites traumatiques. La définition de l'urétrite repose sur des critères cytologiques : présence d'au moins cinq polynucléaires neutrophiles sur le frottis urétral au grossissement 1 000, ou présence d'au moins dix polynucléaires neutrophiles dans le premier jet d'urines centrifugées au grossissement 400. Cette définition cytologique est d'une très grande spécificité et permet d'éliminer les infections urinaires et les autres pathologies urétrales telles que les causes mécaniques ou psychiatriques. Néanmoins, le seul diagnostic différentiel à envisager est l'infection urinaire avec pyurie, mais dans ce cas les polynucléaires sont également présents dans les urines de fin de miction, contrairement à l'urétrite où ils ne sont retrouvés que dans le premier jet, ou sont au moins plus nombreux dans le premier jet que dans le deuxième jet. Ainsi il est intéressant, en l'absence d'écoulement urétral, de réaliser une bandelette urinaire sur le deuxième jet d'urines en plus de l'examen du premier jet urinaire.

En effet, lorsqu'il existe un écoulement urétral, la sensibilité de la cytologie est excellente, de l'ordre de 60 % à 80 %, alors qu'elle n'est plus que de 30 % à 40 % en l'absence d'écoulement urétral. En pratique, un écoulement urétral chez un adulte doit être considéré comme une urétrite jusqu'à preuve du contraire. Chez un enfant, il faut être plus nuancé car les pathologies urétrales traumatiques ou allergiques, bien que prédominantes, ne doivent pas laisser passer une authentique urétrite infectieuse, témoignant dans ce cas d'un possible abus sexuel. Dans une série hospitalière, sur sept garçons prépubères ayant une urétrite gonococcique documentée, seulement trois sur sept alléguaient une activité sexuelle volontaire [1].

L'urètre masculin est normalement stérile. En effet, les micro-organismes de la flore cutanée, intestinale ou vaginale sont régulièrement éliminés par les mictions. Néanmoins, on peut retrouver, chez l'homme sans activité sexuelle, des colonies bactériennes saprophytes du premier groupe (comme les staphylocoques blancs et dorés, les entérocoques, *Gardnerella vaginalis*, ou des bactéries saprophytes anaérobies) [2]. Chez

l'homme ayant une activité sexuelle, d'autres bactéries du deuxième groupe (comme des streptocoques B et des bacilles à Gram négatif) ainsi que *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* sont régulièrement retrouvés. Leur pathogénicité dépend du nombre de colonies, du caractère isolé du micro-organisme retrouvé, de l'absence de bactérie pathogène associée, de la transmission aux partenaires et de la guérison sous traitement spécifique. Le troisième groupe comporte uniquement des micro-organismes fortement pathogènes et responsables d'urétrites. On les retrouve également fréquemment chez des patients asymptomatiques. Leur traitement est indispensable. Il s'agit de *Neisseria gonorrhoeae*, de *Chlamydia trachomatis*, de *Trichomonas vaginalis* et de *Mycoplasma genitalium*.

■ Épidémiologie

Globalement, l'incidence des gonococcies a diminué de manière exponentielle dans tous les pays d'Europe occidentale entre 1985 et 1995. En revanche, à l'échelle planétaire, les cas de gonococcies sont plutôt en forte augmentation selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). On assiste actuellement à un relâchement de la protection et donc à une recrudescence des urétrites à *Neisseria gonorrhoeae* depuis 1998 en Europe de l'Ouest et en particulier en France. La représentation des homosexuels masculins a fortement augmenté ainsi que la séroprévalence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le rôle du sexe oral. Ce relâchement semble lié à un phénomène de lassitude du « sexe sans risque », en particulier chez les patients séropositifs pour le VIH, et à une moindre crainte du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida), peut-être en raison des thérapies antirétrovirales efficaces [3]. Les gonocoques présents en Europe de l'Ouest sont actuellement hautement résistants aux antibiotiques avec des prévalences élevées de *Neisseria gonorrhoeae* productrices de pénicillinase et hautement résistantes aux tétracyclines. La France se situe parmi les pays où la proportion de résistance des gonocoques à la ciprofloxacine est la plus élevée : 43 % en 2006 [4]. En France, l'incidence des infections à *Chlamydia trachomatis* était estimée à 37,3 cas pour 100 000 habitants en 1997. Depuis 2000, on assiste à une progression annuelle régulière du nombre de diagnostics d'infection à *Chlamydia trachomatis* touchant principalement les sujets jeunes (données du Réseau national des chlamydioses [Rénachla], réseau de laboratoires volontaires) [5]. Ainsi, entre 2003 et 2006, l'augmentation du nombre d'hommes testés a été de 33 % et celle du nombre de cas diagnostiqués de 55 %. La proportion de personnes asymptomatiques est devenue majoritaire chez l'homme depuis 2004. Néanmoins, ces données ne sont pas extrapolables au niveau national en raison du recrutement particulier de ce réseau. Les données épidémiologiques récentes françaises [6] montrent que la prévalence des infections urogénitales à *Chlamydia trachomatis* dans les populations symptomatiques est comprise entre 10 % et 18 % tandis que dans des populations d'hommes et de femmes asymptomatiques, elle serait comprise entre 0,5 % et 9 %. Les prévalences maximales sont observées pour les 15-25 ans chez les femmes et pour les 15-34 ans chez les hommes. En France, les infections à *Chlamydia trachomatis* sont le diagnostic le plus fréquent dans les centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST). Il est difficile, à travers ces données récentes, de savoir s'il s'agit d'une augmentation de l'incidence ou d'une progression du dépistage des populations à risque en raison de la généralisation des tests *polymerase chain reaction* (PCR) plus sensibles. Il n'y a pas de chiffres disponibles concernant les autres micro-organismes responsables d'urétrite.

■ Étiologie des urétrites

Parmi les micro-organismes en cause dans les urétrites, il convient de distinguer les pathogènes majeurs que sont *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*. Ils sont les plus fréquents et sont souvent associés. Ils doivent être systématiquement recherchés et traités. *Trichomonas vaginalis* et les autres pathogènes plus rares (mycoplasmes et germes banals) peuvent être recherchés dans un deuxième temps en cas d'échec du premier traitement antichlamydien et antigonocoque.



Figure 1. Urétrite à gonocoque.

Pathogènes les plus fréquents

Neisseria gonorrhoeae ou gonocoque

Neisseria gonorrhoeae est une bactérie à Gram négatif en forme de diplocoque surtout intracellulaire dans les polynucléaires. La transmission est uniquement sexuelle. L'incubation est courte, de 2 à 5 jours. *Neisseria gonorrhoeae* est très contagieuse et provoque, dans 90 % des cas chez l'homme, une urétrite aiguë très bruyante avec écoulement urétral purulent, le plus souvent jaune verdâtre (Fig. 1) mais parfois clair, une méatite œdémateuse, une dysurie marquée connue sous le nom de « chaude-pisse ». Il n'y a pas de fièvre, mais il peut y avoir des adénopathies inguinales. Dans moins de 10 % des cas, il n'y a pas d'écoulement urétral et uniquement des signes fonctionnels et dans moins de 1 % des cas, les patients sont totalement asymptomatiques. Le diagnostic repose sur l'examen direct du frottis de l'écoulement urétral étalé sur lame et coloré au bleu de méthylène ou au Gram. Cet examen est très simple à réaliser et sa sensibilité est proche de 100 %. En effet, la découverte de diplocoques à Gram négatif extra- et surtout intracellulaires permet une quasi-certitude d'infection à *Neisseria gonorrhoeae*. Les seuls pièges diagnostiques sont, en cas de diplocoques intracellulaires, le méningocoque qui est exceptionnel, et en cas de diplocoques uniquement extracellulaires, des *Neisseria* saprophytes. La culture sur gélose chocolat à partir de l'écoulement urétral ou par écouvillonnage endo-urétral en l'absence d'écoulement reste l'examen de référence qui permet de confirmer le diagnostic en 24 à 48 heures et de réaliser un antibiogramme avec recherche de bêtalactamases. La recherche de *Neisseria gonorrhoeae* sur le premier jet d'urines par technique de PCR semble prometteuse et permet également de dépister les rares sujets asymptomatiques [7]. La recherche de *Neisseria gonorrhoeae* par culture dans la gorge et l'anus est recommandée chez l'homosexuel masculin en raison du risque de pharyngite et de rectite associée.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis est une bactérie intracellulaire obligatoire dont les sérotypes D à K sont responsables d'urétrite à transmission uniquement sexuelle. L'incubation dure en moyenne 10 à 15 jours mais est en fait très variable, voire impossible à préciser. Environ 50 % des hommes infectés par *Chlamydia trachomatis* sont symptomatiques. L'écoulement est le plus souvent transparent modéré et intermittent mais peut être franchement purulent. Les symptômes urétraux (brûlures mictionnelles, prurit canalaire) peuvent être associés à un écoulement ou être les seuls signes cliniques. Bien que l'examen

de référence soit la culture de *Chlamydia trachomatis*, la recherche de *Chlamydia trachomatis* par PCR sur le premier jet d'urines (dernière miction datant de plus de 3 h) est à préférer en raison de sa simplicité et de sa très bonne sensibilité [8]. La sérologie de *Chlamydia trachomatis* n'a aucun intérêt dans le diagnostic de l'urétrite aiguë non compliquée.

Pathogènes moins fréquents

Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis est un protozoaire flagellé à transmission quasi exclusivement sexuelle. Le tableau est plutôt celui d'une urétrite subaiguë que celui d'une urétrite aiguë. *Trichomonas vaginalis* peut également être responsable de balanoposthite. Le portage asymptomatique est très fréquent. Le diagnostic repose sur l'examen à l'état frais de l'écoulement étalé entre lame et lamelle. Les cultures sur milieux spéciaux à partir de l'écoulement ou d'un prélèvement endo-urétral ou du premier jet d'urines permettent de confirmer le diagnostic.

Mycoplasma genitalium et *Ureaplasma urealyticum*

Les mycoplasmes sont les plus petites bactéries, caractérisées par leur absence de paroi. Elles sont fréquemment présentes à l'état commensal chez l'homme dans les voies génitales. Certaines seulement ont un pouvoir pathogène confirmé chez le sujet immunocompétent (*Mycoplasma genitalium* et *Ureaplasma urealyticum*). En pratique, devant une urétrite aiguë, *Mycoplasma genitalium* n'est recherché qu'en cas d'échec du traitement de première intention alors qu'en cas d'urétrite chronique ou récidivante, la recherche de *Mycoplasma genitalium* et d'*Ureaplasma urealyticum* est recommandée. En effet, *Mycoplasma genitalium* serait impliqué dans près de 20 % des urétrites non gonococciques aiguës, mais également dans des urétrites chroniques avec écoulement ou récidivantes. *Mycoplasma genitalium* est identifiable uniquement par des techniques de PCR sur le premier jet d'urines ou sur le prélèvement urétral. Les porteurs asymptomatiques sont rares. La présence de *Mycoplasma genitalium* est fortement corrélée à la présence de polynucléaires dans l'urètre ou le premier jet d'urines. Pour *Ureaplasma urealyticum*, la seule méthode utilisable en pratique courante est la culture. Afin de distinguer infection et simple colonisation, on se base sur des critères quantitatifs et seuls les mycoplasmes présents en grande quantité (supérieure à 10^3 unités changeant la couleur/ml sur le premier jet d'urines) sont pris en considération.

Rappelons que *Mycoplasma hominis* n'est pas responsable d'urétrite masculine.

Autres micro-organismes

Des bactéries habituellement non pathogènes peuvent exceptionnellement être responsables d'urétrite : ainsi *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus milleri* et *Bacteroides ureolyticus*. De même, les streptocoques B, les méningocoques et *Escherichia coli* peuvent rarement être responsables d'urétrite. Il s'agit toujours d'une découverte fortuite sur les résultats des cultures bactériennes réalisées en cas de bilan exhaustif. Le traitement antibiotique doit être adapté à l'antibiogramme.

Même dans les meilleurs laboratoires, avec des recherches microbiologiques réalisées dans de bonnes conditions, près de 35 % des urétrites avec écoulement et jusqu'à 50 % des urétrites sans écoulement [9] sont inexpliqués.

■ Complications des urétrites

En l'absence de diagnostic et de traitement, l'urétrite à *Neisseria gonorrhoeae* peut se compliquer de prostatite aiguë, d'orchiépididymite aiguë, voire de septicémie subaiguë. La prostatite est surtout une complication de *Neisseria gonorrhoeae*. Les complications basses sont la cowpérite, les abcès de part et d'autre du frein du prépuce pouvant se fistuliser (improprement connus sous le nom de tysonite) et la balanite. La conjonctivite gonococcique n'est que le reflet du manuportage. La problématique pour l'urétrite gonococcique est l'évolution constante de la sensibilité de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques nécessitant une actualisation régulière des recommandations thérapeutiques. La complication la plus fréquente de l'urétrite à *Chlamydia trachomatis* est l'orchiépididymite aiguë, probablement en raison de la forte prévalence des infections à *Chlamydia trachomatis* et de leur caractère fréquemment asymptomatique. De 50 % à 75 % des orchiépididymites du sujet jeune sont dus à *Chlamydia trachomatis*. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter est une complication classique. Les conséquences sur la fertilité masculine sont hypothétiques ; en revanche, les complications hautes chez la femme sont majeures et vont de la salpingite et de l'endométrite à la stérilité tubaire. De façon exceptionnelle, *Trichomonas vaginalis* peut être responsable de prostatite.

■ Conduite à tenir

Interrogatoire

L'interrogatoire recherche tous les signes pouvant orienter le diagnostic et les examens complémentaires : sexualité (nombre de partenaires, utilisation de préservatifs, rapports orogénitaux, hétéro- ou homosexualité), présence d'un écoulement urétral et type de l'écoulement (spontané ou provoqué, clair ou purulent, douloureux ou indolore, intermittent ou permanent, date d'apparition), signes fonctionnels associés (brûlures mictionnelles, pollakiurie, dysurie, prurit canalaire, fièvre, douleur périnéale ou scrotale, arthralgies). La chronologie permet de distinguer l'urétrite aiguë datant de moins de 3 semaines de l'urétrite subaiguë ou chronique. La durée supposée de l'incubation permet de se faire une idée du micro-organisme en cause. L'heure de la dernière miction permet d'évaluer la rentabilité des examens complémentaires. Enfin, l'interrogatoire général recherche les antécédents généraux et d'infections sexuellement transmissibles, les traitements pris ou en cours, en particulier antibiotique, la notion d'allergie médicamenteuse.

Examen clinique

L'examen clinique est systématique : recherche des caractéristiques de l'écoulement, d'une méatite, d'adénopathies inguinales, de signe de prostatite (fièvre, toucher rectal), de signe d'orchiépididymite (fièvre, palpation des bourses), de signes d'une autre infection sexuellement transmissible.

Examens complémentaires

Prélèvements locaux

Dans la mesure du possible, des examens complémentaires doivent être réalisés si l'on dispose d'un laboratoire performant et que l'on n'est pas limité par le coût [10, 11]. Un bilan minimal est toujours souhaitable, mais une simple prise en charge syndromique sans aucun examen complémentaire est possible (Fig. 2). Le bilan minimal comprend uniquement le frottis sur lame de l'écoulement urétral à la recherche de *Neisseria gonorrhoeae*. Les prélèvements locaux doivent être réalisés dans de bonnes conditions, à savoir avant tout traitement antibiotique et chez un patient n'ayant pas uriné depuis au moins 3 heures, l'idéal étant avant la première miction matinale.

Le bilan standard à réaliser comporte quatre prélèvements de l'écoulement et deux prélèvements urinaires :

- un premier prélèvement direct de l'écoulement pour frottis sur lame colorée au bleu de méthylène ou au Gram pour recherche de diplocoques à Gram négatif extra- et surtout intracellulaires et pour compte des polynucléaires par grand champ (résultat immédiat) ; ce prélèvement peut se faire au choix avec un écouvillon de coton ou une anse en plastique. En cas de présence de *Neisseria gonorrhoeae* sur le frottis urétral, il est souhaitable de réaliser, chez l'homme homosexuel, un prélèvement anal et de gorge à l'écouvillon de coton pour culture de *Neisseria gonorrhoeae* ;

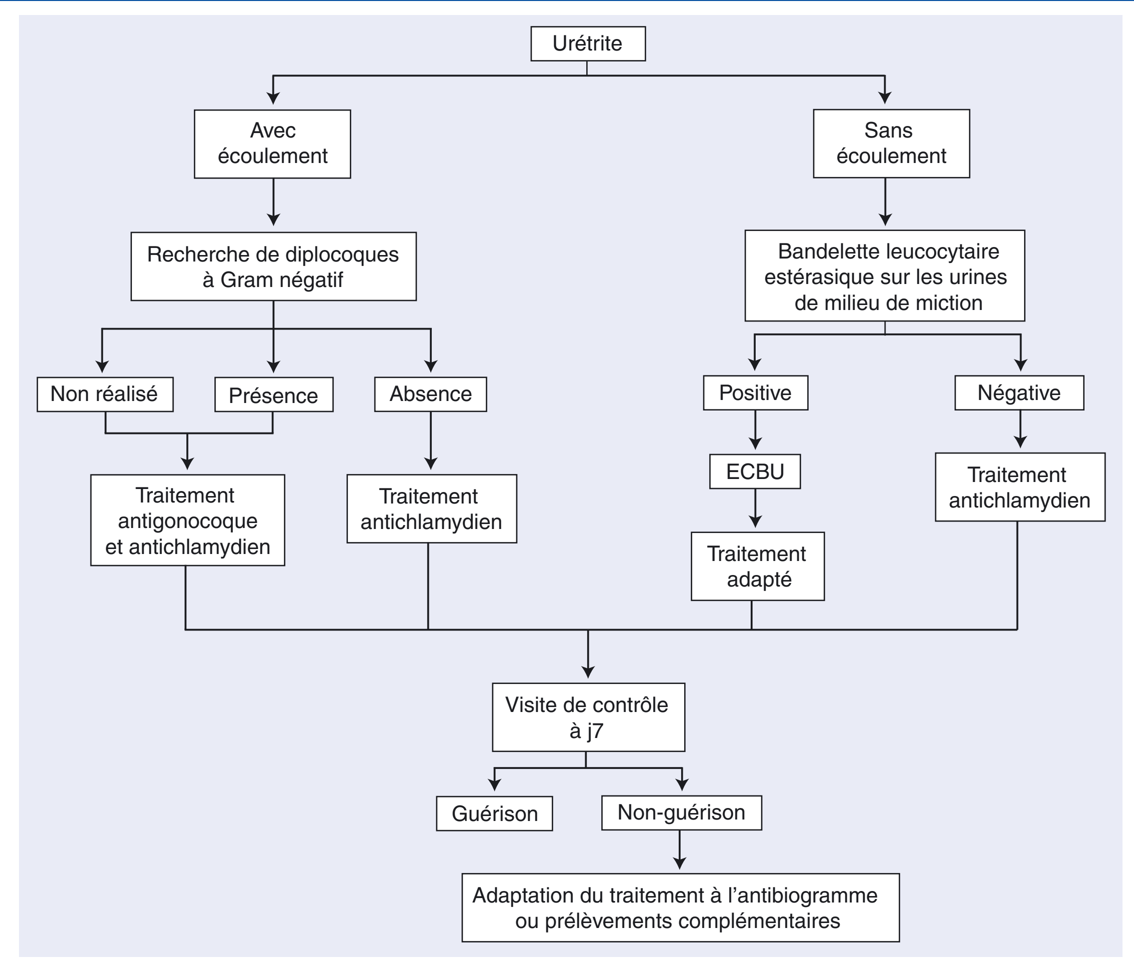


Figure 2. Arbre décisionnel. Conduite à tenir devant une urétrite selon la présence ou l'absence d'écoulement. ECBU : examen cytobactériologique des urines.

- trois autres prélèvements de l'écoulement pour mise en culture sur gélose chocolat avec et sans antibiotiques sélectifs (isolement de *Neisseria gonorrhoeae* et de germes banals) et sur gélose au sang (isolement de streptocoques) qui se font avec un écouvillon de coton ou d'alginate. Ces prélèvements permettent de confirmer le diagnostic en isolant l'agent responsable, de réaliser un antibiogramme indispensable pour une éventuelle adaptation du traitement probabiliste en cas d'échec thérapeutique et de surveiller l'épidémiologie des urétrites.

En l'absence d'écoulement urétral, il n'est pas souhaitable d'effectuer ces prélèvements. En effet, un prélèvement endo-urétral sur un urètre sec est un examen douloureux, voire traumatique (saignement) qui est peu rentable et peu informatif.

Les examens urinaires sont :

- un examen du premier jet d'urines centrifugées, effectué pour numération des leucocytes et recherche de *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* par PCR ;
- un examen du deuxième jet urinaire pour tests leucocytaires estérasiques avec, si la bandelette est positive, un examen cytobactériologique des urines (ECBU).

Les examens urinaires sont systématiques, qu'il y ait ou pas d'écoulement urétral.

Dans un deuxième temps et en cas d'échec du premier traitement, en général au bout de 1 semaine à la visite de contrôle, sont réalisés :

- un prélèvement direct de l'écoulement à l'écouvillon de coton pour examen à l'état frais entre lame et lamelle dans une goutte de sérum physiologique pour recherche de *Trichomonas vaginalis* mobiles ;
- un prélèvement endo-urétral avec un écouvillon en plastique Bactopick® pour recherche de *Mycoplasma genitalium* par PCR. Il s'agit d'une tige en plastique, terminée par une extrémité en olive de 5 mm de diamètre et 10 mm de long. Cette olive est gravée, en spirale, sur toute sa longueur d'une gorge d'environ 1/2 mm de profondeur. Délicatement, on introduit l'olive de 1 à 2 cm dans l'urètre et on fait tourner, 2 ou 3 fois, la tige sur elle-même. On ressort l'olive qui se détache très facilement par simple pression sur le point de séparation tige-olive et on la « décharge » dans le milieu de transport.

Les prélèvements doivent également être systématiques chez les partenaires sexuels. Alors que chez l'homme la PCR dans le premier jet d'urines est le seul test utilisable en pratique pour la recherche de *Chlamydia trachomatis*, il faut noter l'intérêt chez la femme de l'autoprélèvement vaginal par écouvillonnage qui est aussi bien accepté que le recueil du premier jet d'urines et qui est de plus recommandé dans les enquêtes de dépistage car il est moins coûteux et plus sensible.

Prélèvements généraux

Les sérologies de la syphilis avec *Treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA) et *venereal disease research laboratory* (VDRL), du VIH et des hépatites sont réalisées en tenant compte de leur chronologie respective et de la présence ou de l'absence de vaccination pour l'hépatite B. La sérologie de *Chlamydia* est inutile pour le diagnostic d'une urétrite chez l'homme.

■ Traitement

Le traitement antibiotique probabiliste doit être débuté aussitôt après les prélèvements sans attendre le résultat des différentes cultures (Fig. 2). Les dernières recommandations thérapeutiques en France sont résumées dans le Tableau 1 [12-14]. La spectinomycine fait toujours partie des recommandations de traitement de la gonococcie en deuxième intention ; pourtant, elle n'est en pratique plus disponible en France. Les fluoroquinolones ne peuvent plus être recommandées comme

Tableau 1.
Tableau récapitulatif du traitement probabiliste des urétrites.

	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
Urétrite à *Neisseria gonorrhoeae*	Ceftriaxone (Rocéphine®) 500 mg intramusculaire dose unique Traitement antichlamydien systématique	En cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement parentéral : céfixime (Oroken®) 400 mg per os dose unique En cas d'allergie aux bêtalactamines : spectinomycine (Trobicine®) 2 g intramusculaire dose unique Traitement antichlamydien systématique
Urétrite à *Chlamydia trachomatis*	Doxycycline 100 mg x 2/j per os pendant 7 j ou azithromycine (Zithromax®) 1 g per os dose unique	Érythromycine 1 g x 2/j per os pendant 7 j ou ofloxacine (Oflocet®) 300 mg x 2/j per os pendant 7 j
Urétrite à *Trichomonas vaginalis*	Métronidazole (Flagyl®) 2 g per os en prise unique ou tinidazole (Fasigyne®)	
Urétrite à *Mycoplasma genitalium*	Zithromax® per os 500 mg le premier jour puis 250 mg/j les 4 j suivants	
Autre micro-organisme	Antibiotique selon l'antibiogramme	

traitement probabiliste en raison du taux élevé de résistance du gonocoque à la ciprofloxacine. Les co-infections *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* étant fréquentes, en cas de suspicion ou de présence de *Neisseria gonorrhoeae*, un double traitement anti-*Neisseria gonorrhoeae* et anti-*Chlamydia trachomatis* est systématique. Le patient doit être informé qu'il doit revenir en consultation si les symptômes persistent au 3e jour pour adapter le traitement à l'antibiogramme, et de façon systématique au 7e jour pour vérifier la guérison clinique et donner les résultats des cultures et sérologies.

Prévention et dépistage

L'établissement d'un dialogue entre le praticien et son patient permet de rappeler les messages de prévention contre les comportements sexuels à risque, d'encourager l'utilisation systématique du préservatif et d'informer sur les complications potentielles des urétrites en insistant sur le fait que comme toutes les infections sexuellement transmissibles (IST), elles favorisent la transmission du VIH. La notion de symptômes chez les partenaires et la possibilité de les traiter permet de rompre la chaîne de contamination. Pour l'urétrite à *Chlamydia trachomatis*, l'existence de nombreux sujets asymptomatiques constituant un réservoir important de transmission est responsable de la dissémination silencieuse de l'infection avec des conséquences graves chez les jeunes femmes. Le dépistage et le traitement des patients asymptomatiques pour *Chlamydia trachomatis* sont donc essentiels afin de rompre la chaîne de contamination et d'éviter la stérilité tubaire des partenaires féminines.

Conclusion

On assiste actuellement à un relâchement de la protection contre les infections sexuellement transmissibles et donc à une recrudescence des urétrites, en particulier à gonocoque, chez les homosexuels masculins séropositifs pour le VIH et pratiquant le sexe oral sans protection.

Les infections à *Chlamydia trachomatis* restent une préoccupation majeure de santé publique du fait des conséquences humaines (salpingite et stérilité féminine) et financières. Le problème majeur reste le dépistage et le traitement des hommes asymptomatiques.

Il faut prendre en charge rapidement les urétrites et les traiter sans attendre les résultats des examens complémentaires afin de soulager les patients, d'empêcher les complications et de rompre la chaîne de contamination. L'éducation des patients en matière d'infections sexuellement transmissibles doit rester une priorité absolue.

Point fort

- Les micro-organismes les plus fréquemment responsables d'urétrite sont *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*. Ils doivent être systématiquement recherchés et traités.
- *Trichomonas vaginalis* et mycoplasmes peuvent être recherchés dans un deuxième temps en cas d'échec du premier traitement antichlamydien et antigonocoque.
- L'examen direct de l'écoulement permet d'orienter très vite le diagnostic d'urétrite à *Neisseria gonorrhoeae* et ne doit jamais être négligé (présence ou absence de diplocoques à Gram négatif).
- Un traitement présomptif doit être systématiquement administré en urgence sans attendre les résultats des examens complémentaires.
- Le traitement probabiliste antigonococcique repose sur la ceftriaxone. La spectinomycine est utilisée en cas de contre-indication aux bêtalactamines et le céfixime en cas de refus ou d'impossibilité d'administrer un traitement par voie parentérale. Un traitement anti-*Chlamydia* doit être systématiquement associé.
- Les complications potentielles des urétrites à *Chlamydia trachomatis* sur la fertilité féminine doivent être expliquées.

Références

[1] Wald ER, Woodward CL, Marston G, Gilbert LM. Gonorrheal disease among children in a university hospital. *Sex Transm Dis* 1980;**7**:41-3.

[2] Chambers CV, Shafer MA, Adger H, Ohm-Smith M, Millstein SG, Irwin CE, et al. Microflora of the urethra in adolescent boys: relationships to sexual activity and non-gonococcal urethritis. *J Pediatr* 1987;**110**:314-21.

[3] Fox KK, Del Rio C, Holmes KK, Hook EW, Judson FN, Knapp JS, et al. Gonorrhea in the HIV era: a reversal in trends among men who have sex with men. *Am J Public Health* 2001;**91**:959-64.

[4] Gallay A, Bouyssou-Michel A, Lassau F, Basselier B, Sednaoui P et les laboratoires du réseau Renago. Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006. Progression importante chez les femmes et augmentation importante des résistances à la ciprofloxacine. *Bull Épidémiol Hebd* 2008;(n°5-6):33-6.

[5] Goulet V, Laurent E et les biologistes du réseau Rénachla. Augmentation des diagnostics d'infections à *Chlamydia trachomatis* en France : analyse des données Rénachla de 2003 à 2006. *Bull Épidémiol Hebd* 2008;(n°5-6):42-6.

[6] ANAES. Évaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France, février 2003.

[7] Lindan C, Mathur M, Kumta S, Jerajani H, Gogate A, Schachter J, et al. Utility of pooled urine specimens for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in men attending public sexually transmitted infection clinics in Mumbai, India, by PCR. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:1674-7.

[8] Wiesenfeld HC, Uhrin M, Dixon BW, Sweet RL. Diagnosis of male *Chlamydia trachomatis* urethritis by polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis* 1994;**21**:268-71.

[9] Janier M, Lassau F, Casin I, Grillot P, Scieux C, Zavaro A, et al. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study. *Sex Transm Dis* 1995;**22**:244-52.

[10] Janier M. Conduite à tenir devant une urétrite masculine. *Ann Dermatol Venereol* 1996;**123**:349-60.

[11] Section MST de la Société française de dermatologie. Recommandations générales pour la prise en charge des MST. *Ann Dermatol Vénéréol* 2006;**133**:2S7.

[12] Recommandations de l'AFSSAPS. Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées, octobre 2008.

[13] Dupin N, Janier M, Bouscarat F, Milpied B, Vexiau-Robert D, Dupuis F et la section MST de la SFD. Infection *à Chlamydia trachomatis*. *Ann Dermatol Vénéréol* 2006;**133**:2S13-4.

[14] Halioua B, Lassau F, Janier M, Dupin N, Bouscarat F, Chartier CH et la section MST de la SFD. Gonococcie. *Ann Dermatol Vénéréol* 2006; **133**:2S11-2.

Pour en savoir plus

Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 5e édition*. Paris: Masson; 2009.

Bunker CB. *Dermatologie génitale masculine*. Paris: Masson; 2005.

Bélaïch S. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. *Le livre de l'interne*. Paris: Flammarion; 2003.

B. Chaine, Praticien attaché des hôpitaux (benedictechaine@yahoo.fr).

M. Janier, Praticien hospitalier.

Université Paris VII, Faculté de médecine Lariboisière-Saint-Louis, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris, France.

Centre clinique et biologique des maladies sexuellement transmissibles, Hôpital Saint-Louis, 42, rue Bichat, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Chaine B., Janier M. Prise en charge des urétrites. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-690-A-12, 2010.

Ulcérations génitales de l'homme : diagnostic et traitement

B. Chaine, M. Janier

Les causes des ulcérations génitales chez l'homme sont diverses. L'orientation nosologique se fait selon le profil évolutif aigu ou chronique. Parmi les ulcérations aiguës, les plus fréquentes sont les infections sexuellement transmissibles qui doivent être systématiquement évoquées. Néanmoins nous envisageons les autres causes d'ulcérations aiguës à savoir les ulcérations iatrogènes, les ulcérations toxiques, caustiques et traumatiques et, bien que rares, les infections non sexuellement transmissibles. En cas d'ulcération chronique, la biopsie est le plus souvent indispensable afin d'éliminer un carcinome spinocellulaire ulcéré ou une dermatose bulleuse auto-immune. Les causes inflammatoires sont brièvement envisagées.

Mots clés : Ulcération génitale ; Ulcération aiguë ; Ulcération chronique ; Aphte ; Chancre ; Infection sexuellement transmissible

Plan

Définition

Dans une muqueuse, le revêtement épithélial est un épithélium, le tissu conjonctif sous-jacent s'appelle le chorion, avec un chorion papillaire qui est l'équivalent du derme et un chorion sous-papillaire qui équivaut au derme réticulaire. Une ulcération muqueuse est une perte de substance intéressant le chorion. Une érosion se définit comme une perte de substance superficielle, épithéliale, mettant plus ou moins à nu la partie superficielle du chorion. Elle est souvent post-vésiculeuse, post-bulleuse ou post-traumatique et guérit généralement sans cicatrice. Une ulcération plus profonde intéresse le chorion moyen et profond avec des risques de cicatrice. Le nom de chancre est réservé à une érosion ou une ulcération constituant la porte d'entrée d'un germe spécifique (tréponème pâle, bacille de Ducrey).

Conduite à tenir devant une ulcération génitale chez l'homme

Il est essentiel de ne pas méconnaître une lésion extrinsèque simplement provoquée, traumatique ou caustique. Si ce n'est pas le cas, l'orientation étiologique se fait selon le profil évolutif aigu ou chronique (Fig. 1).

La notion de récurrence est un élément d'orientation essentiel.

Les ulcérations aiguës sont à considérer a priori comme des infections sexuellement transmissibles (IST) bien que d'autres causes soient possibles, mais plus rares. En l'absence de bilan possible, il est préférable, au moindre doute, de donner un traitement présomptif orienté par les données de l'anamnèse. Les ulcérations chroniques doivent avant tout faire évoquer une origine cancéreuse ou une maladie bulleuse qui, sur les muqueuses, se présente toujours comme une érosion. L'orientation diagnostique suppose de savoir reconnaître la véritable lésion initiale, qui, si elle n'est pas l'érosion ou l'ulcération, peut être aussi diverse qu'une vésicule, une bulle, un érythème caustique, un aphte, une lésion inflammatoire ou tumorale. Si les lésions muqueuses sont associées à des lésions cutanées, l'analyse séméiologique de ces dernières est plus facile et la biopsie plus aisée à faire et à interpréter. L'interrogatoire recherche l'âge, les antécédents personnels (épisodes antérieurs similaires, possibilité d'IST, voyages, prise médicamenteuse), la notion de signes fonctionnels (douleur ou prurit) et de signes associés éventuels (complication urogénitale, adénopathies douloureuses ou non) doivent être précisés. L'examen clinique décrit la lésion qui est caractérisée par son caractère primaire ou secondaire (succédant à une autre lésion), souple ou induré, inflammatoire ou non, nécrotique ou non, infecté (suintement, pus) ou non ; par sa topographie, sa taille, sa profondeur et son nombre. L'examen des autres muqueuses et de tout le tégument est bien sûr nécessaire.

Les examens complémentaires guidés par l'anamnèse et la clinique sont limités au strict nécessaire dans les cas suivants :

- prélèvements locaux dans une hypothèse infectieuse : examen direct (en particulier microscope à fond noir) et cultures (virologique, bactériologique), au besoin sur une adénopathie satellite ;
- examen cytologique (cytodiagnostic) ou histologique (biopsie) avec éventuellement immunofluorescence directe ;
- sérodiagnostics d'infections bactériennes ou virales demandés au cas par cas en dehors du sérodiagnostic de la syphilis qui est plus systématique.

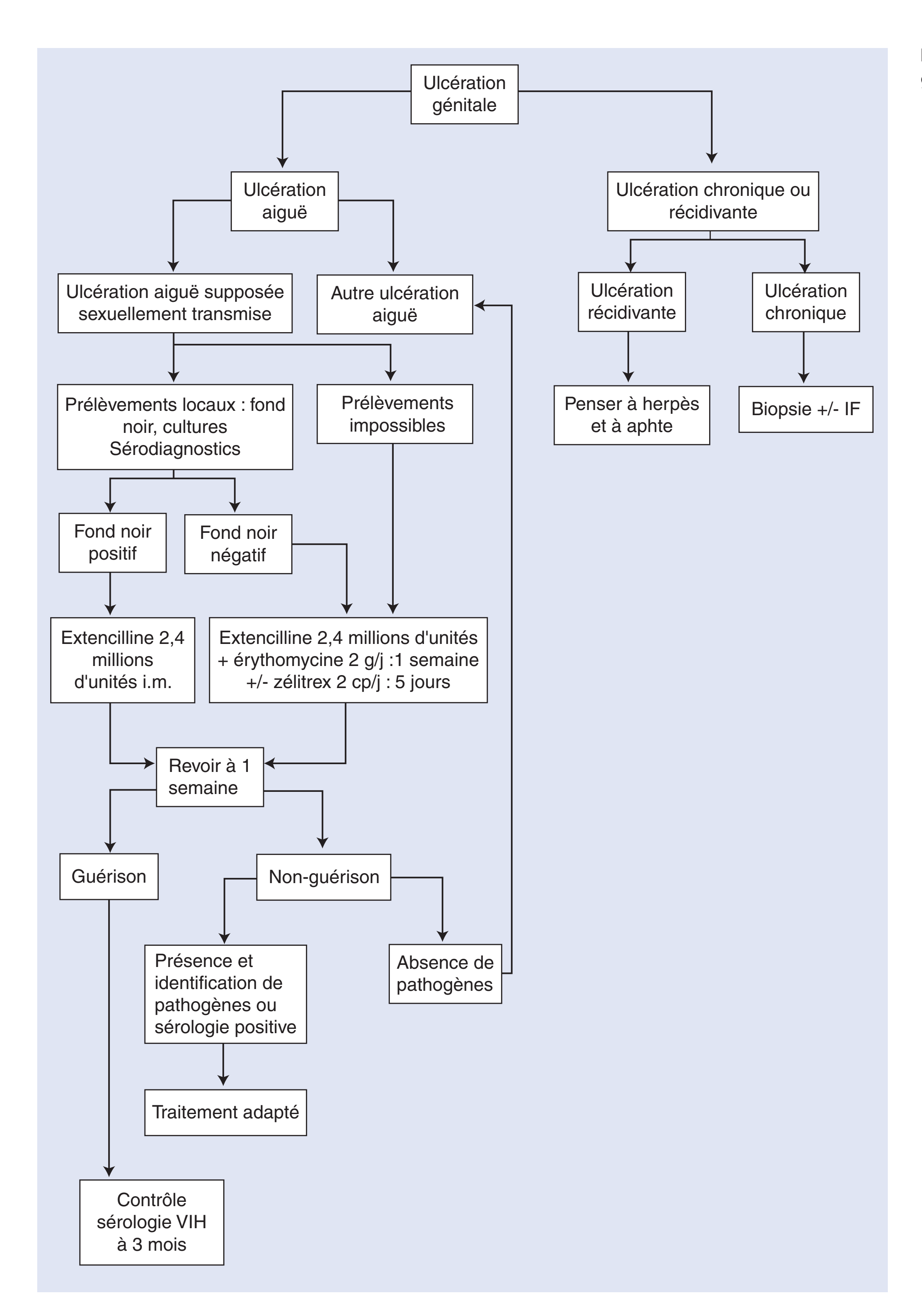


Figure 1. Arbre décisionnel. Ulcération génitale.

■ Causes des ulcérations génitales chez l'homme

Ulcérations génitales aiguës

Ulcérations génitales infectieuses sexuellement transmissibles

Causes fréquentes

Le diagnostic d'une érosion ou d'une ulcération aiguë de la muqueuse génitale est un exercice difficile. Il faut avant tout envisager les IST avec leur chancre d'inoculation (syphilis, chancre mou) ou leurs lésions récurrentes (herpès). C'est seulement en cas de négativité de ce bilan que sont envisagées les autres causes. Il n'y a pas de corrélation entre l'aspect clinique et les données microbiologiques pour les trois étiologies principales d'ulcération génitale chez l'homme à savoir chancre mou, syphilis et herpès. De plus, dans un grand pourcentage de cas aucun micro-organisme n'est retrouvé : 17 % dans la série de Janier [1] et 41 % dans celle de Di Carlo [2]. Il semblerait que les présentations atypiques soient devenues la norme. Les co-infections du chancre mou avec *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) ou avec l'herpès ne sont pas rares. Le diagnostic clinique des ulcères génitaux ne peut être posé avec certitude que chez une minorité de patient. La plupart des ulcérations génitales chez l'homme sont donc traitées empiriquement sur l'apparence de l'ulcération. Le diagnostic clinique manque de sensibilité et de spécificité si l'on exclut les cas évidents d'herpès avec vésicules. Des tests diagnostiques rapides sensibles et spécifiques sont donc nécessaires pour la syphilis, le chancre mou et l'herpès génital. L'usage de tests de *polymerase chain reaction* (PCR) multiplex pour détecter l'ADN de ces trois

Tableau 1.
Examens devant une ulcération génitale a priori sexuellement transmise.

Examens directs
Prélèvements de l'ulcération :
- culture sur gélose Columbia (anse plate ou écouvillon)
- examen direct, frottis coloré au bleu sur lame (anse plate ou écouvillon) : bacille de Ducrey, bacilles et cocci à Gram + et à Gram -
- cultures cellulaires (*Chlamydia* + herpès)
- milieu de culture pour bacille de Ducrey
- examen direct au fond noir (recherche de spirochètes) (vaccinostyle sur lame recouverte par une lamelle)
Prélèvement des ganglions si fluctuation : bacille de Ducrey, germes banals, *Chlamydia*
Sérologies
TPHA, VDRL, FTA
VIH1, VIH 2, Ag P24
+/- sérologie *Chlamydia* (si adénopathie type bubon)
Premier jet pour PCR *Chlamydia* systématique

TPHA : *Treponema pallidum hemagglutination assay* ; VDRL : *venereal disease research laboratory* ; FTA : *fluorescent treponemal antibody*.

pathogènes (produits Roche®) permettrait d'avoir moins de cas sans diagnostic puisque la sensibilité de cette technique est bonne mais elle n'est pas encore adaptée à un diagnostic rapide. De plus, se pose le problème du coût probablement élevé d'une telle technique qui n'est actuellement pas disponible. Dans une série sud-africaine récente utilisant cette technique, la première cause d'ulcération génitale chez l'homme était le chancre mou, puis l'herpès et enfin la syphilis [3]. De plus dans cette étude le nombre de contamination par plusieurs pathogènes a augmenté entre 1993-94 et 1998. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande un traitement empirique des ulcérations génitales basé sur les étiologies locales probables sans chercher à finaliser le diagnostic. Cette stratégie semble très efficace si le traitement est donné immédiatement au patient et à ses partenaires dès la première visite [4]. Dans une perspective préventive le traitement doit être accompagné d'un conseil personnalisé sur les comportements à risque pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la recherche des partenaires et la promotion du préservatif. Les ulcérations génitales posent un double problème de santé publique en raison de la résurgence de la syphilis depuis le début des années 1990 témoignant du relâchement de la prévention, en particulier chez les homosexuels masculins et parce que les ulcérations génitales faciliteraient la transmission du VIH [5-7]. Cependant, une autre étude ne trouve pas de différence entre les IST ulcéreuses et non ulcéreuses en ce qui concerne l'augmentation du risque du VIH [8] (Tableau 1).

Herpès génital. Il constitue la cause la plus fréquente d'érosions ou d'ulcérations génitales. Classiquement dû au virus herpès simplex de type 2 (HSV2), l'herpès génital est de plus en plus souvent dû à HSV1 et serait responsable de la majorité des primo-infections génitales actuelles [9]. De plus dans l'enfance, HSV1 peut être responsable d'une primo-infection herpétique génitale, par auto-inoculation à partir de la gingivostomatite dont elle est contemporaine. HSV2 est majoritaire au cours des épisodes de récurrence. Les vésicules sont observées au cours de la primo-infection ou des récurrences. Les érosions qui succèdent aux vésicules transitoires car fragiles et rapidement rompues sont arrondies ou polycycliques et siègent sur le sillon balanopréputial, le gland, voire le fourreau (Fig. 2). Les récurrences herpétiques génitales sont précédées ou accompagnées de sensations de cuisson ou de paresthésies auxquelles font suite les érosions. Dans les états d'immunodépression acquis ou congénitaux, les récurrences sont fréquentes, atypiques et d'évolution prolongée. Ces herpès dits cutanéomuqueux chroniques prennent l'aspect d'ulcérations torpides à fond nécrotique dont les bords présentent parfois des vésiculopustules sur lesquelles le prélèvement doit porter pour permettre le diagnostic.



Figure 2. Herpès : ulcération postvésiculeuse du fourreau.

Le diagnostic est le plus souvent clinique. Les examens ne sont pas systématiques. L'effet cytopathogène caractéristique des herpès virus peut être mis en évidence grâce au cytodiagnostic de Tzanck après coloration au Giemsa. La recherche d'antigène viral par immunofluorescence est peu utilisée, mais sensible et spécifique et elle permet la distinction HSV1/HSV2. La culture virale plus longue (2 à 3 jours) reste la technique de référence et distingue également le type 1 du 2. La sérologie herpétique n'a pas sa place dans le diagnostic des ulcérations génitales. L'impact de l'herpès génital est majeur sur la vie affective, sexuelle et sociale, car c'est une IST, récidivante, pour laquelle il n'y a pas de traitement éradiquant le virus. Le traitement de la primo-infection herpétique génitale repose sur le valaciclovir : 2 comprimés par jour durant 10 jours. Pour les récurrences, le traitement est de 2 comprimés de valaciclovir par jour durant 5 jours. Les traitements antiherpétiques locaux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les antiseptiques peuvent être utiles pour éviter une surinfection mais ils sont source d'irritation. En cas d'herpès récurrent (plus de 6 poussées par an), on peut proposer un traitement au long cours de valaciclovir à la dose de 1 comprimé par jour en une ou deux prise(s) pour une période de 6 mois. Le traitement est réévalué tous les 6 mois.

“ *Point important*

Traitement de l'herpès génital.
Primo-infection : valaciclovir : 2 comprimés per os par jour durant 10 jours.
Récurrence : valaciclovir : 2 comprimés per os par jour durant 5 jours.
Récurrences fréquentes (> 6 par an) : valaciclovir : 1 comprimé per os par jour durant 6 mois.
Chronique de l'immunodéprimé : aciclovir 15 mg/kg/j i.v. en cas d'échec du valaciclovir.

Syphilis. La syphilis est une maladie infectieuse due à *T. pallidum*, sexuellement transmise, contagieuse et non immunisante. La sensibilité de la bactérie à divers antibiotiques, pris éventuellement pour autre chose, et notamment à la pénicilline, explique la diminution considérable de son incidence depuis 1945, la bénignité des formes précoces et l'extrême rareté des formes graves tardives. Cependant, la persistance de la syphilis primosecondaire laisse toujours planer un risque de syphilis congénitale notamment dans les populations défavorisées.



Figure 3. Syphilis : chancre balanopréputial.

Devant la recrudescence actuelle de la maladie, le diagnostic de syphilis doit être évoqué devant toute lésion génitale récente d'allure érosive. La transmission sexuelle est évidemment la plus fréquente. Elle suppose le contact intime de deux muqueuses dont l'une est infectée. Rappelons que les rapports orogénitaux non protégés sont particulièrement à risque. La moitié des cas de syphilis dépistés actuellement à l'hôpital Saint-Louis sont la conséquence de fellations non protégées chez des partenaires homosexuels. La prévalence de la syphilis sur une étude dans sept centres de santé était de 2,8 % en 1993 [10]. Elle est actuellement en recrudescence en Europe et en France [11].

À la terminologie française classique de syphilis primaire, secondaire, latente ou sérologique et tertiaire, s'est substituée la terminologie américaine de syphilis récente (syphilis primosecondaire et latente de moins de 1 an d'évolution) et de syphilis tardive (syphilis latente depuis plus de 1 an et syphilis tertiaire). Affirmer qu'une syphilis sérologique est précoce est difficile (notion de chancre ou d'éruption secondaire récents, antériorité sérologique récente, contage récent). L'intérêt de cette classification simplifiée est majeur. En effet, au cours de la période récente même si l'infection est disséminée (présence de *T. pallidum* dans le liquide céphalorachidien dès la phase primaire), une atteinte neurologique est exceptionnelle. Il n'est donc pas utile de pratiquer de ponction lombaire et un traitement par une seule injection intramusculaire de benzathine pénicilline suffit.

Au cours de la syphilis primaire le chancre apparaît après 3 semaines environ d'incubation silencieuse au point d'inoculation du tréponème. Il est contagieux car il fourmille de tréponèmes. C'est une exulcération ou une ulcération génitale de 5 à 15 mm de diamètre, unique (Fig. 3) plus souvent que multiple, dont le seul caractère sémiologique vraiment évocateur est l'induration. Elle se traduit par l'impossibilité de plisser entre deux doigts la surface de l'ulcération qui ne fait qu'un bloc avec l'induration sous-jacente. En général, le chancre est indolore. Tous les autres critères séméiologiques sont sujets à caution. Le chancre atteint son développement maximal en 1 à 2 semaines, puis régresse spontanément. Au début de la roséole il a, en règle générale, complètement disparu. La réaction ganglionnaire, contemporaine du chancre, est modeste en cas de chancre génital. Elle régresse également spontanément.

Le diagnostic de syphilis ne peut se faire que par la mise en évidence du tréponème lui-même au microscope à fond noir ou, indirectement, par la mise en évidence des anticorps spécifiques. L'examen au microscope à fond noir du frottis obtenu par raclage du fond du chancre d'inoculation garde toute sa valeur, surtout dans les premiers jours du chancre (avant le 5e-10e jour), c'est-à-dire à la phase présérologique. Il n'y a d'erreur que par défaut, l'examen pouvant être faussement négatif du fait d'un technicien manquant d'expérience pour reconnaître les tréponèmes, ou, surtout, de soins locaux, voire généraux (antisepsie ou antibiothérapie aveugle) ayant modifié l'aspect lésionnel et fait disparaître les tréponèmes. La bactérie est reconnue sur sa taille, sa forme hélicoïdale et sa mobilité. Les méthodes alternatives à la mise en évidence de *T. pallidum* au microscope à fond noir sont : l'immunofluorescence directe et la PCR. La technique de PCR est une alternative intéressante pour la détection directe de l'ADN de *T. pallidum* avec une excellente sensibilité (91-95 %) et spécificité (95-97 %). Elle permet un diagnostic rapide chez les patients ayant une ulcération et une sérologie encore négative, chez les patients refusant le prélèvement sanguin et chez ceux chez qui le suivi sérologique risque d'être difficile [12].

Le diagnostic sérologique de la syphilis est aujourd'hui bien standardisé, peu coûteux et fiable. Dans l'immense majorité des cas, l'association d'un test spécifique qualitatif (*Treponema pallidum haemagglutination assay* : TPHA) et d'un test non spécifique quantitatif (*venereal disease research laboratory* : VDRL) est suffisante pour affirmer ou infirmer un diagnostic de syphilis. Le TPHA qualitatif est intéressant par sa positivité ou sa négativité ; il se positive autour du 8e-10e jour du chancre. Le VDRL se positive quelques jours après. La surveillance biologique de l'efficacité du traitement se fait sur le VDRL quantitatif. On considère que le traitement est efficace quand le titre du VDRL, 6 mois après le traitement est divisé par 4. Inversement, une recontamination peut être diagnostiquée non seulement sur la clinique, mais aussi sur la remontée significative du VDRL quantitatif (titre multiplié au moins par 4). Néanmoins, le diagnostic sérologique est plus difficile en cas de recontamination du fait de la positivité antérieure des tests.

Le *fluorescent treponemal antibody* (FTA) est une réaction spécifique des tréponématoses. Le FTA absorbé n'a d'intérêt que lorsque le titre d'anticorps est supposé faible, par exemple au tout début du chancre puisqu'il se positive vers le 5e jour du chancre.

La syphilis secondaire est marquée spontanément par plusieurs éruptions cutanéomuqueuses entrecoupées de phases asymptomatiques de quelques semaines ou mois, ceci sur une durée de 1 an en moyenne. À ces « floraisons » s'associent des signes généraux et viscéraux d'intensité variable, qui témoignent de la diffusion systémique du tréponème. Les syphilides génitales et périnéales sont, en général, multiples, ulcéreuses ou papuloérosives, souvent macérées. Elles sont très contagieuses. Pour la syphilis secondaire, la recherche de tréponèmes par examen au microscope à fond noir n'a de chance d'être positive que si les lésions sont érodées, mettant à nu le derme ou le chorion qui contient les tréponèmes. C'est dire que seules les syphilides érosives génitales peuvent être positives au microscope à fond noir.

Même si de nombreux antibiotiques sont actifs sur *T. pallidum*, seuls sont utilisables la pénicilline et les cyclines. Les pénicillines parentérales constituent le traitement de première intention, quel que soit le stade de la syphilis. Les cyclines ne sont justifiées qu'en cas d'allergie bien documentée à la pénicilline. Mais de nombreux auteurs proposent une « désensibilisation » par des doses progressivement croissantes de pénicilline, sous surveillance médicale rigoureuse et, selon un schéma bien établi [13].

La syphilis précoce (primaire, secondaire et latente de moins de 1 an) doit être traitée par une injection intramusculaire unique de 2,4 millions d'unités de benzathine pénicilline G. Il est nécessaire de garder le patient sous surveillance pendant 30 minutes et d'avoir un matériel d'urgence prêt et en bon état en raison de l'existence d'un accident létal pour 100 000 injections. En cas d'allergie à la pénicilline, 200 mg de doxycycline par jour pendant 3 semaines sont proposés.

Pour mémoire, la syphilis asymptomatique tardive (plus de 1 an d'évolution) doit être traitée par trois injections de benzathine pénicilline (2,4 millions d'unités) à 1 semaine d'intervalle. Dans ce cas le traitement par cyclines n'est pas recommandé.

Un contrôle sérologique est conseillé à 3 mois, 6 mois, 1 an et 2 ans. Le VDRL quantitatif doit être divisé par 4 à 6 mois. En principe, il doit être négatif 1 an après le traitement d'une



Figure 4. Chancre mou : ulcérations de la base du pénis et du scrotum, et bubon inguinal gauche.

syphilis primaire et 2 ans après le traitement d'une syphilis secondaire. Si cette décroissance ou négativation n'est pas observée, un échec thérapeutique doit être envisagé et le patient retraité selon les modalités de la syphilis asymptomatique tardive. Le phénomène de Jarisch-Herxheimer est fréquent en cas de syphilis active. Sa prévention par une courte corticothérapie générale n'apparaît plus justifiée. Il faut prévenir le patient de l'aggravation possible des manifestations cliniques, de fièvre, de céphalées ou d'une éruption qui ne doit pas être confondue avec une allergie aux bêtalactamines. On peut prescrire du paracétamol.

Les sujets contacts doivent être examinés et traités en fonction du stade de leur syphilis, le cas échéant. Les sujets contacts asymptomatiques exposés au risque dans les 3 mois précédents doivent être traités comme une syphilis précoce.

> *Point important*
>
> **Traitement de la syphilis précoce** de moins de 1 an d'évolution chez l'homme : extencilline 2,4 millions d'unités i.m. dose unique.
> En cas d'allergie à la pénicilline : doxycycline 200 mg par jour per os durant 3 semaines, désensibilisation à la pénicilline.

Chancre mou. Le chancre mou, par opposition au chancre induré de la syphilis, est une ulcération génitale due à *Haemophilus ducreyi* (*H. ducreyi*), bacille à Gram négatif transmis lors des rapports sexuels. Endémique en Afrique Noire et en Asie, où il représente souvent la première cause d'ulcération génitale, il survient depuis plus de 20 ans par petites épidémies en Europe, du fait de foyers de prostitution et des mouvements de population. Il n'y a pas de prodromes. *H. ducreyi* semble initier une infection de la peau génitale après la formation de microabrasions épidermiques durant l'acte sexuel [14]. Une papulopustule érythémateuse sensible se développe 3 à 10 jours plus tard puis progresse en une ulcération creusante, arrondie, de quelques millimètres à 1 centimètre de diamètre, à fond sale et à base infiltrée non indurée, saignant au moindre contact (Fig. 4). Les lésions peuvent être au nombre de 2 ou 3. Elles siègent aussi bien sur la demi-muqueuse que sur la peau adjacente. Les lésions sont peu douloureuses spontanément, ce qui explique le fréquent retard au diagnostic. En l'absence de traitement précoce, apparaît dans un tiers des cas 8 à 10 jours après le début de l'ulcération, une adénopathie satellite inguinale généralement unilatérale, bientôt très inflammatoire, réalisant en quelques jours un bubon unique de plusieurs centimètres de diamètre dont le ramollissement spontané peut conduire à la fistulisation à la peau en un seul orifice. En cas de lésions multiples, elles peuvent fusionner en une lésion géante. Des complications sont possibles : phimosis et ulcère phagédénique avec perte partielle de tissu en particulier sur le gland. En revanche, il n'y a pas d'infection systémique ni de migration à distance du site d'inoculation. La meilleure méthode diagnostique réside dans la mise en évidence de *H. ducreyi* par culture de prélèvements de la base de l'ulcère ou par aspiration de pus du bubon (sensibilité de 60 à 80 %), par technique de PCR qui est la méthode la plus sensible ou simplement par coloration de Gram (sensibilité de 50 %) avec mise en évidence de coccobacilles à Gram négatif occasionnellement en chaînettes. Le diagnostic microbiologique du chancre mou est particulièrement difficile. Du fait de la multiplicité des germes de surinfection, il faut être particulièrement entraîné pour repérer à l'examen direct du frottis les petits bacilles (0,5 × 1,5 μm) à Gram négatif, à bouts arrondis, à coloration bipolaire (en « épingles de sûreté »). Intra- ou extracellulaires, les bacilles peuvent se grouper en « banc de poissons » ou en « chaîne de bicyclette ». La bactérie est particulièrement fragile et ses exigences nutritives sont complexes. La sensibilité de la technique ne dépasse pas 70 % quel que soit le milieu utilisé. Les colonies sont visibles après 2-3 jours d'incubation. Le pus du bubon est souvent amicrobien. La mise au point d'une PCR *H. ducreyi* rendra probablement plus facile le diagnostic de chancre mou. Il n'y a pas en pratique courante de sérodiagnostic. Ainsi, le traitement du chancre mou peut être institué en l'absence de diagnostic de certitude. La définition d'un cas probable par le centre de contrôle des maladies d'Atlanta (Center for Disease Control [CDC]) est : présence d'au moins un ulcère génital douloureux sans signe de syphilis sur la base d'un fond noir et d'une sérologie négatifs et présence de lésions non typiques d'herpès génital ; pour Di Carlo 86 % des cas répondent à cette définition [2]. Mais également en cas d'ulcération génitale supposée syphilitique mais résistant à la pénicilline, ou d'adénopathie à type de bubon jamais retrouvée au cours de la syphilis primaire. Une adénopathie de même type peut s'observer au cours de la maladie de Nicolas-Favre, mais dans ce cas, l'ulcération primitive est modeste, voire inapparente.

H. ducreyi est sensible in vitro à de nombreuses classes d'antibiotiques, ce qui autorise de nombreux protocoles thérapeutiques. Cependant, en raison de la sensibilité variable des souches selon les pays et de l'apparition progressive de résistances, il faut adapter le traitement aux recommandations des experts locaux. Partout dans le monde, de nombreuses souches intermédiaires pour la ciprofloxacine et l'érythromycine ont été rapportées [15], ainsi les recommandations de l'OMS avec dose unique de ciprofloxacine et traitement court par érythromycine sont probablement inefficaces. De plus l'émergence croissante de résistances au triméthoprime-sulfaméthoxazole rend cette molécule moins utile. Chez les patients séropositifs pour le VIH, les données d'efficacité sont limitées. On peut toutefois utiliser les recommandations classiques si un suivi peut être assuré.

En revanche l'érythromycine, 2 g par jour per os pendant 7 à 10 jours, apparaît partout constamment efficace. À Paris, la ceftriaxone à la dose de 500 mg/j en intramusculaire pendant 3 jours est préférable. Un gramme d'azithromycine per os serait également efficace.

Dans tous les cas, l'efficacité thérapeutique doit être jugée sur l'ulcération avec, en 3 jours, un arrêt de la progression, et en 5 à 10 jours, une cicatrisation complète. Aucun traitement général n'évite l'abcédation du bubon, lorsque celui-ci est déjà très inflammatoire au début du traitement. Au stade de ramollissement, le bubon doit être ponctionné et évacué au trocart, 1 à 3 jours de suite. Ce geste évite la fistulisation spontanée. Le drainage chirurgical n'est jamais utile. Il retarde toujours le temps de guérison. Une adénopathie, dure, fibreuse, persiste plusieurs jours après la guérison. L'injection d'antibiotiques dans l'adénopathie n'est pas justifiée. L'ulcération est traitée par

des applications locales d'antiseptique liquide incolore et non allergisant. Les partenaires sexuels devraient être traités s'ils ont eu un contact dans les 10 jours précédant les symptômes, ce d'autant qu'il existe un portage asymptomatique d'*H. ducreyi*.

> **“ Point important**
>
> **Traitement du chancre mou**
> Azithromycine : 1 g per os en dose unique.
> Ceftriaxone : 500 mg i.m. en dose unique.
> Ciprofloxacine : 500 mg 2 fois par jour per os pendant 3 jours.
> Érythromycine : 500 mg 4 fois par jour per os pendant 1 semaine.
> Si nécessaire ponction évacuatrice du bubon.

Primo-infection à VIH. Elle survient dans le mois qui suit l'exposition et bien que passant le plus souvent inaperçue elle peut être marquée par un syndrome mononucléosique biologique associé à diverses manifestations cliniques (fièvre, arthralgies, pharyngite, adénopathies périphériques). Les signes cutanéomuqueux sont caractéristiques : il s'agit d'une éruption non prurigineuse faite de maculopapules bien isolées les unes des autres, siégeant à la face antérieure du thorax, aux paumes et aux plantes, ce qui peut évoquer une syphilis secondaire et des érosions aphtoïdes douloureuses buccales et génitales. L'atteinte bipolaire dans un contexte de fièvre et de polyadénopathies est très évocatrice. Les ulcérations buccales et génitales ne sont décrites qu'au décours des contaminations sexuelles. La durée de l'éruption est de 5 à 10 jours. Le diagnostic repose sur la positivité de l'antigénémie P24. La charge virale sérique par PCR est très positive. À ce stade, les sérodiagnostics sont en général négatifs ou faiblement positifs en Elisa et négatifs ou incomplets en western blot. Ils doivent être répétés 3 à 4 semaines plus tard.

Les symptômes souvent discrets et peu spécifiques ne doivent pas être interprétés à tort comme ceux d'une virose plus banale ou d'un accident médicamenteux. L'hypothèse d'une primo-infection VIH doit au contraire être systématiquement évoquée pour limiter les risques de transmission et surtout pour permettre une prise en charge précoce, actuellement considérée comme une urgence thérapeutique [16].

Ulcérations génitales chez le patient séropositif pour le VIH. Rappelons la fréquence de la syphilis chez les homosexuels masculins séropositifs. Ce diagnostic doit systématiquement être évoqué devant toute ulcération génitale même atypique. Il n'est pas rare en effet d'avoir des chancres multiples ou un ou des chancres non indurés. Rappelons également que la syphilis n'est pas une maladie immunisante et qu'elle peut être contractée plusieurs fois au cours d'une vie. En cas de cicatrice sérologique le diagnostic n'est pas toujours facile.

Les récurrences herpétiques sont fréquentes dès les stades précoces de l'infection à VIH. Elles sont habituellement bénignes et d'évolution favorable. Elles relèvent des mêmes traitements que chez l'immunocompétent. Cependant, en cas d'immunodépression sévère, l'herpès peut être extensif ou chronique, volontiers atypique. Le diagnostic est alors difficile et repose sur un prélèvement pour culture virale. Un traitement d'épreuve peut également s'envisager dans ce contexte. Le traitement repose parfois sur l'aciclovir intraveineux (15 mg/kg/j) mais dans la majorité des cas depuis l'utilisation des combinaisons d'antirétroviraux, le valaciclovir qui a une bonne biodisponibilité suffit. Les résistances sont toutefois estimées à 5 %.

Contrairement aux manifestations cliniques générales (rétinite, œsophagite, colite, pneumopathie), les manifestations cutanées de l'infection par le cytomégalovirus (CMV) sont rares.



Figure 5. Maladie de Nicolas-Favre : adénite inguinale droite.

Le CMV peut chez l'immunodéprimé provoquer une éruption cutanée dont l'aspect est très variable. Néanmoins, les formes ulcérées ont une prédilection pour la muqueuse génitale qui représente jusqu'à 30 % des cas [17]. Elles peuvent être confondues avec des ulcérations herpétiques mais elles peuvent être nécrotiques, associées à des éléments verruqueux. L'auto-inoculation des zones périorificielles par les selles, l'urine ou la salive contenant du CMV expliquerait la localisation de ces ulcérations. La biopsie montre sous un épiderme nécrosé une endothélite obstructive avec des inclusions intranucléaires caractéristiques dans les cellules endothéliales.

Causes moins fréquentes

La lymphogranulomatose vénérienne et la donovanose, considérées comme rares dans les pays industrialisés, sont importantes à connaître du fait de l'importance croissante des mouvements de population.

Lymphogranulomatose inguinale aiguë vénérienne (LGV) ou maladie de Nicolas-Favre. La LGV est due aux sérotypes L1, L2 ou L3 de *Chlamydia trachomatis (C. trachomatis)*. Assez fréquente en zone tropicale ou subtropicale, elle est classiquement exceptionnelle en Europe où les cas sont le plus souvent importés. Cependant depuis 2003, les cas de LGV ne sont plus exceptionnels et la LGV doit même être considérée systématiquement comme diagnostic différentiel des ulcérations génitales chez l'homme [18] particulièrement dans les grandes villes des pays occidentaux et chez les homosexuels. La LGV est souvent associée à une infection par le VIH. Rappelons pour mémoire que les sérotypes D à K sont responsables d'urétrites masculines à transmission sexuelle et de cervicovaginites, et que les sérotypes A à C sont responsables du trachome.

L'incubation est très variable de 3 à 30 jours [19]. Dans les régions endémiques la proportion d'ulcères génitaux attribués à la LGV varie de 1 à 10 %.

La maladie doit être évoquée dans deux circonstances principales : adénopathie inguinale très inflammatoire et rectite aiguë. La porte d'entrée de la bactérie passe le plus souvent inaperçue car le microchancre d'inoculation est en général inapparent car souvent urétral et de toute façon fugace. Il peut y avoir au début une papule indolore passant également le plus souvent inaperçue. L'adénite inguinale satellite du chancre est le fait de plusieurs ganglions inflammatoires tassés les uns contre les autres (Fig. 5), souvent distribués de part et d'autre du ligament inguinal (signe de la poulie). Spontanément, il se produit un ramollissement ganglionnaire et même une fistulisation à la peau en plusieurs orifices (« pomme d'arrosoir »).

Ce n'est qu'en l'absence de traitement que l'on observe la complication tardive de la maladie : l'éléphantiasis périnéal. Il ne semble pas y avoir de différence de présentation clinique chez le patient VIH bien que les ulcérations génitales puissent dans ce cas être plus profondes, plus grandes et plus souvent multiples.

Le diagnostic microbiologique est relativement facile. Les prélèvements sont obtenus à partir du pus ganglionnaire recueilli par ponction ou par écouvillonnage de l'ulcération génitale. *C. trachomatis* est identifié par culture cellulaire ou amplification génique. Du fait des difficultés de la culture de *C. trachomatis*, apanage de laboratoires très spécialisés, la PCR est devenue la méthode de référence. Le diagnostic de certitude nécessite le génotypage de *C. trachomatis* de sérovar L. Récemment une technique par PCR avec digestion permettrait de différencier le biovar de la LGV de celui du trachome [20]. La sérologie chlamydienne apporte des arguments diagnostiques indirects du fait d'un titre élevé d'anticorps en fixation du complément et en immunofluorescence indirecte avec présence d'anticorps IgM. Ces examens permettent de différencier l'adénite de la LGV de celle du chancre mou. La sérologie peut être considérée comme un argument supplémentaire du diagnostic positif quand elle montre une séroconversion ou une augmentation significative du titre des anticorps à 15 jours d'intervalle.

Le traitement de première intention repose sur les cyclines : doxycycline 200 mg/j per os pendant 3 semaines. Le traitement de deuxième intention repose sur l'érythromycine 500 mg 4 fois par jour per os pendant 3 semaines [19]. Le traitement par azithromycine semble prometteur et efficace également chez le patient séropositif pour le VIH mais son utilisation n'est pas bien codifiée dans cette indication. Une dose orale unique de 1 g d'azithromycine a été efficace dans un cas isolé [21]. Le suivi doit être poursuivi jusqu'à disparition totale des signes au moins durant 3 à 6 semaines. Chez les patients séropositifs pour le VIH peut se voir une réactivation de LGV latente avec développement d'abcès multiples. Il est parfois nécessaire dans ce cas de prolonger le traitement. La régression des adénopathies est lente et il est difficile d'apprécier l'efficacité du traitement. La baisse du titre des anticorps déviant le complément n'est pas assez rapide pour servir de critère. Des titres stables peuvent être compatibles avec une guérison. La ponction évacuatrice du bubon, éventuellement répétée, prévient la fistulisation. L'incision chirurgicale de l'adénopathie est contre-indiquée. Les partenaires sexuels des 30 jours précédant l'apparition des symptômes devraient êtres examinés, dépistés et traités.

> *Point important*
>
> **Traitement de la LGV**
>
> Doxycycline : 100 mg 2 fois par jour per os durant 3 semaines.
>
> Érythromycine : 500 mg 4 fois par jour per os durant 3 semaines.
>
> Si nécessaire ponction évacuatrice du bubon.

Donovanose ou granulome inguinal. La donovanose est une infection avant tout génitale, à transmission sexuelle non exclusive, causée par *Klebsiella granulomatosis* (anciennement *Calymmatobacterium granulomatosis*). Rare en Europe, survenant à la suite d'un voyage récent dans les zones endémiques, régions tropicales et subtropicales, la contamination est fréquente dans les grands ports. L'incubation est de 1 à plusieurs semaines. Sa répartition géographique est tropicale mais hétérogène. *K. granulomatosis* est un germe difficilement cultivable. Le diagnostic est établi par frottis ou biopsie de l'ulcération colorés au Giemsa ou à l'argent mettant en évidence des corps de Donovan, correspondant à l'inclusion de bacilles intramacrophagiques, corps arrondis, ovoïdes ou en bâtonnets.

Cliniquement, il s'agit d'une ulcération, parfois initialement papuleuse, non indurée, indolore, à surface granulomateuse un peu végétante, en « margelle de puits », le plus souvent sans adénopathie, en l'absence d'infection surajoutée. Unique ou multiple, elle siège sur le pénis, mais aussi dans les plis inguinaux et la région périnéale. La lésion peut s'étendre, devenir ulcérovégétante, hypertrophique, nécrosante, voire mutilante, pouvant induire un pseudoéléphantiasis ; il n'y a aucune tendance à la guérison spontanée, l'évolution pouvant durer plusieurs années. La complication la plus sérieuse, bien que rare, est le carcinome.

Le germe est sensible à de nombreux antibiotiques à l'exception notable des β-lactamines. La durée du traitement est longue, de l'ordre de 3 semaines dans la plupart des recommandations. Il n'existe pas de protocole standardisé unique [22].

Le traitement de première intention est un macrolide, soit érythromycine (2 g/j en 4 prises) pendant une durée minimale de 21 jours, soit azithromycine. Il existe plusieurs modalités d'administration de l'azithromycine : 1 g/semaine pendant 4 semaines [23], 500 mg/j pendant 1 semaine [24], en traitement monodose avec une prise unique de 1 g [25]. Aucune de ces modalités n'est validée. Les fluoroquinolones peuvent aussi être utilisées : ofloxacine (400 mg/j en 2 prises), ciprofloxacine (1 g/j). Les autres traitements, d'efficacité plus variable, sont les cyclines, le cotrimoxazole, la streptomycine et la ceftriaxone. De plus, certains suggèrent une moindre efficacité des traitements conventionnels chez les sujets infectés par le VIH. Toute personne ayant eu un contact sexuel avec le patient source dans les 40 jours avant les symptômes doit être examinée et traitée.

> *Point important*
>
> **Traitement de la donovanose**
>
> Première intention :
> - érythromycine : 500 mg 4 fois par jour per os pendant 21 jours ;
> - azithromycine : 1 g par semaine per os pendant 4 semaines.
>
> Deuxième intention :
> - ofloxacine : 200 mg 2 fois par jour per os pendant 21 jours ;
> - ciprofloxacine : 500 mg 2 fois par jour per os pendant 21 jours.

Autres causes. Des balanites érosives gonococciques sont possibles. Elles sont le plus souvent associées à une urétrite. Le diagnostic repose sur l'examen direct du frottis d'un prélèvement local et la culture permet l'identification du gonocoque et sa sensibilité antibiotique. De même, des balanites candidosiques peuvent prendre une forme érosive. Dans ce cas les érosions sont recouvertes d'un enduit blanchâtre fortement évocateur reposant sur un fond inflammatoire prurigineux. De telles lésions imposent de rechercher un facteur favorisant local ou général (déficit immunitaire, diabète). Le diagnostic repose sur le prélèvement mycologique avec un examen direct et la mise en culture sur milieu de Sabouraud. Il faut se garder d'un diagnostic par excès : *Candida albicans* n'est en fait souvent qu'un opportuniste devenu secondairement pathogène sur une lésion érosive primitive [26]. Les balanites à *Trichomonas vaginalis* peuvent exceptionnellement être érosives ou chancriformes. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite à l'examen direct. L'éruption de la gale a une topographie évocatrice particulièrement chez l'homme où existe souvent un signe fondamental à rechercher systématiquement sur le fourreau ou le scrotum : le nodule scabieux qui peut être excorié ou plus rarement sous forme de chancre posant des problèmes diagnostiques avec les autres ulcérations génitales.

Ulcérations génitales infectieuses non sexuellement transmissibles

Certaines maladies infectieuses peuvent se manifester par des symptômes génitaux qui ne sont pas systématiquement sexuellement transmis mais qui miment des IST en produisant par exemple une ulcération. C'est le cas en particulier de certaines maladies tropicales. *Entamoeba histolytica* peut être une cause d'ulcère génital douloureux et suintant [27]. Le diagnostic est fait par biopsie, culture, frottis mais également par tests sérologiques et d'amplification génique. Les lésions répondent rapidement au métronidazole (800 mg 3 fois par jour durant 5 jours). L'infection peut être sexuellement transmissible et les partenaires sexuels doivent être examinés et traités si nécessaire.

La leishmaniose cutanée est caractérisée par une ulcération chronique localisée au site d'inoculation, en général sur une zone découverte. De telles lésions génitales sont rares mais ont été décrites en Amérique du Sud [27, 28]. Le diagnostic se fait par frottis ou biopsie. La culture ou la technique de PCR peuvent augmenter la sensibilité. Le traitement par les dérivés de l'antimoine se discute entre la voie locale ou générale mais pour certaines espèces, la guérison peut être spontanée.

De façon plus rare, l'histoplasmose peut atteindre la zone génitale sous forme de lésion chronique ulcérosanguinolante. Pour éviter d'inutiles interventions chirurgicales inefficaces et délabrantes, ce diagnostic, bien que rare, doit être évoqué dans les zones d'endémie pour l'histoplasmose [29].

De façon plus anecdotique un cas de fièvre africaine à tique a été rapporté au cours duquel l'escarre ou tâche noire était localisée sur le sillon balanopréputial sous forme d'une lésion ulcérée associée à une éruption maculopapuleuse diffuse [30].

La tuberculose du pénis est extrêmement rare sauf en Chine mais mérite d'être connue. Elle peut se présenter sous la forme d'ulcérations du prépuce ou du gland [31] associées à des ulcérations du périnée [32]. Les lésions péniennes peuvent être primitives mais sont en principe secondaires à des lésions des vésicules séminales, de l'épididyme et des reins.

La mononucléose infectieuse est très rarement chez l'homme responsable d'ulcérations génitales ulcérées [33]. En effet, sur 22 cas décrits un seul concerne un homme [34].

La varicelle peut également être responsable de lésions ulcérées du fourreau du pénis mais qui sont en règle générale associées à d'autres localisations classiques qui permettent de faire le diagnostic.

Ulcérations génitales iatrogènes

De nombreuses réactions cutanées aux médicaments peuvent avoir une localisation aux organes génitaux externes. Toute lésion érosive persistante ou récidivante peut être la conséquence d'une nécrose épithéliale intervenant dans le cadre d'une toxidermie. D'ailleurs les localisations génitales de certaines réactions sont plus caractéristiques, voire très évocatrices (érythème pigmenté fixe, syndrome de Stevens-Johnson).

Érythème pigmenté fixe

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est une réaction cutanée qui survient à la même place à chaque fois que la molécule responsable est administrée. Le gland est considéré comme le site de prédilection, bien que les lésions puissent survenir partout ailleurs. La période de latence initiale est très variable mais la réapparition en cas de réexposition est très courte de 30 minutes à 8 heures. Dans une étude d'EPF de la zone génitale chez 60 hommes, 42 cas ont été prouvés à diverses molécules [35]. Le site de prédilection était le gland, suivi de la couronne et du prépuce. Au moment de la présentation, on trouve le plus souvent une ulcération superficielle ou une zone pigmentée entourée par un halo érythémateux. La lésion élémentaire est une bulle mais les lésions bulleuses localisées sont rarement objectivées puisqu'elles laissent rapidement place à des érosions postbulleuses (Fig. 6). Dans une autre étude sur 105 EPF avec tests de provocation orale, le cotrimoxazole était non seulement l'agent responsable le plus fréquent mais l'unique pour les EPF



Figure 6. Érythème pigmenté fixe : érosion postbulleuse du fourreau.

isolés du gland [36]. Il existe même des EPF par procuration ou sexuellement induits [37]. Dans ces cas les patients ont une histoire connue et documentée d'EPF à une molécule qu'ils ne prennent plus. Mais la sensibilisation, parfois plusieurs années plus tard, réapparaît 2 ou 3 jours après prise de la molécule par la partenaire sexuelle (cotrimoxazole, diclofénac, aspirine). Il pourrait s'agir d'un transfert sexuel de l'antigène médicamenteux par les sécrétions vaginales, lequel entraînerait localement une réaction similaire à celle produite par un patch test in situ par réactivation des lymphocytes T de la zone précédemment atteinte. De plus, les minimes effractions mécaniques durant l'acte sexuel peuvent faciliter la présentation de l'antigène. L'utilisation de préservatifs permet d'éviter ce type d'EPF par procuration.

Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell

Ce sont des maladies d'hypersensibilité induisant sur la peau et les muqueuses des lésions bulleuses et nécrotiques. Elles sont déclenchées par une infection (surtout virus herpès simplex et mycoplasme) ou par une réaction à un médicament. Les données actuelles permettent de séparer ces entités aux plans de la clinique, de l'étiologie et du pronostic.

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) sont des toxidermies graves dont le pronostic dépend, en grande partie, de la qualité de leur prise en charge. Pendant longtemps dissociés, les deux syndromes sont considérés actuellement comme deux variantes d'une même affection, avec un continuum entre les deux sur le gradient de la sévérité. En effet, ces deux syndromes, contrairement à l'érythème polymorphe (EP), sont presque exclusivement induits par un médicament. De plus, pour l'EP il n'y a pratiquement pas d'évolution en NET. On distingue l'EP mineur, en général sans atteinte muqueuse, dont les causes les plus fréquentes sont l'herpès et autres virus. Dans l'EP majeur, l'atteinte muqueuse est sévère et des signes généraux et viscéraux sont présents, aux causes précédentes, on peut rajouter le mycoplasme. Le SSJ, associe une atteinte muqueuse sévère, des signes généraux et viscéraux et une évolution en NET possible. Certains SSJ intéressent exclusivement les muqueuses, c'est l'ectodermose érosive pluriorificielle, dont les causes sont mixtes virale et médicamenteuse. Dans ce cas les signes généraux et l'évolution en NET sont possibles.

Dans toutes ces circonstances sauf l'ectodermose pluriorificielle, l'atteinte cutanée est présente et domine le tableau clinique. Il est préférable dans toute la mesure du possible de biopsier une lésion cutanée.

Dans la NET l'atteinte génitale survient par ordre de fréquence après l'atteinte oropharyngée et oculaire. Les lésions muqueuses sont très fréquentes (87 % dans la série de Roujeau) [38]. Cette

atteinte muqueuse peut avoir une évolution compliquée par des cicatrices synéchiantes, un phimosis, ou s'intégrer dans un syndrome sec.

Dans le SSJ il s'agit toujours de balanoposthite érosive de survenue brutale, douloureuse. Les signes muqueux consistent en des lésions vésiculobulleuses évoluant rapidement en érosions douloureuses sur les muqueuses buccale, génitale et oculaire. Sur le gland, un enduit jaunâtre fibrinoleucocytaire tapisse de vastes érosions polycycliques bien différentes des aphtes. La lésion cutanée élémentaire qu'il faut rechercher pour aider au diagnostic est la cocarde.

Autres causes

L'imiquimod utilisé dans le traitement des condylomes génitaux peut être responsable d'une irritation allant de l'érythème à la formation de vésicules et à l'ulcération. Cet effet secondaire est proportionnel au rythme d'application et à la quantité. La simple suspension transitoire du traitement, voire la diminution du rythme d'application permet la cicatrisation. Le bacille de Calmette-Guérin qui est utilisé en instillation intravésicale dans le traitement du carcinome superficiel transitionnel peut être responsable d'œdème pénien et d'ulcération du méat urétral [39]. La mitomycine en administration intravésicale dans la même indication peut également être responsable d'ulcère pénien pouvant aller jusqu'à la gangrène. L'hydroxyurée qui est parfois utilisée dans la prévention des crises douloureuses des drépanocytoses sévères peut induire des érosions génitales [40]. Le tazarotène a pu induire à distance du site d'application, mais par contact accidentel, des ulcérations douloureuses du scrotum et du gland alors que la tolérance au site d'application était bonne [41]. L'acide tout-transrétinoïque utilisé dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytique est responsable d'ulcérations scrotales douloureuses, de grande taille bien limitées et purulentes [42, 43] apparaissant entre 1 et 4 semaines après le début du traitement. La biopsie montre une inflammation aiguë floride du stroma. Le mécanisme semble être secondaire au relargage de cytokines stimulant les leucocytes périphériques. Les ulcérations cicatrisent rapidement malgré la poursuite du traitement. Néanmoins, des soins locaux visant en premier lieu à éviter la surinfection pouvant conduire sur ce terrain à la gangrène de Fournier sont indispensables. Le foscarnet est susceptible de provoquer des érosions génitales par un mécanisme de toxicité directe liée à l'excrétion non modifiée de la quasi-totalité du médicament dans les urines et à l'inhibition de la division des kératinocytes qui en résulte [44]. Une éruption lichénoïde à type d'érosions érythémateuses multiples et serpigineuses et à bordure violacée du gland et du fourreau a été décrite après prise de propranolol [45].

Ulcérations génitales toxiques, caustiques et traumatiques

L'interrogatoire précise les circonstances de survenue de l'ulcération après un rapport sexuel, après une brûlure ou après l'application locale de topiques irritants (dérivés mercuriels, ammoniums quaternaires, permanganate de potassium). Il peut s'agir d'ulcérations à contours géographiques. Le caractère rectiligne et anguleux des bords est un élément d'orientation. Mais il peut s'agir de lésions moins évocatrices [46]. En effet souvent le traumatisme n'est pas rapporté par le patient en raison de l'embarras d'un tel aveu, ce qui rend le diagnostic difficile. Le cas particulier des morsures humaines est important à connaître car elles peuvent être source d'infection sévère synergistique à des micro-organismes amenés par la salive en particulier *Eikenella corrodens* et *Staphylococcus aureus* [47]. Le risque d'infection secondaire à une morsure humaine semble plus élevé qu'après une morsure animale. Sans traitement, l'évolution peut se faire vers la gangrène de Fournier, voire une arthrite ou une septicémie, la perte de substance facilitant la dissémination. Le traitement consiste tout d'abord en la reconstitution de l'histoire, en une irrigation rapide, au débridement, à l'antibiothérapie adaptée couvrant particulièrement les anaérobies, à la prophylaxie du tétanos. La recherche d'IST est bien sûr indispensable.

Des lésions ulcérées des organes génitaux et des fesses sont survenues chez des ouvriers dont les vêtements de travail étaient nettoyés à sec. Ces cas étaient compatibles avec une dermite de contact à un solvant utilisé en blanchisserie [48]. Les ulcérations péniennes secondaires à l'injection intraveineuse d'héroïne dans la veine dorsale du pénis sont classiques. De façon plus anecdotique, la cocaïne peut être responsable d'un tableau similaire après simple contact du gland avec de la poudre de cocaïne. On doit suspecter une origine traumatique devant toute lésion inhabituelle ou inattendue. Les traumatismes par fermeture éclair sont classiquement responsables d'ulcérations préputiales. Les érosions post-coïtales du frein ne sont pas rares non plus. Le cas des érosions secondaires au port du pénilex chez des patients en général grabataires mérite d'être connu. Il faut toujours avoir à l'esprit, derrière la possibilité de traumatismes non avoués, la pathomimie.

Ulcérations génitales chroniques

Ulcérations génitales auto-immunes

Toute lésion érosive persistante ou récidivante peut être la conséquence d'une nécrose épithéliale intervenant dans le cadre d'une dermatose bulleuse auto-immune (DBAI).

La possibilité de DBAI doit être systématiquement considérée comme diagnostic différentiel des ulcérations génitales, en raison de leur sévérité et de la nécessité d'un traitement immunosuppresseur. Les DBAI caractérisées par des lésions cutanées sont parfois limitées aux muqueuses génitales chez l'homme rendant ainsi le diagnostic difficile.

Le diagnostic d'une DBAI repose sur la clinique, la biopsie (clivage interkératinocytaire ou sous-épithélial) et la recherche d'anticorps, circulants ou fixés, antisubstance intercellulaire ou antizone de la membrane par immunofluorescence directe (IFD) et indirecte (IFI). Les techniques d'immunomicroscopie électronique (IME) et d'immunotransfert sont à réserver aux cas difficiles à classer, ce qui peut être le cas si l'atteinte génitale est isolée.

Les DBAI pouvant donner des manifestations cliniques au niveau génital [49] sont d'une part le pemphigus, caractérisé par une bulle intraépidermique et d'autre part le groupe des DBAI de la jonction dermoépidermique (pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde bulleuse, dermatose à immunoglobulines [Ig] A linéaires, épidermolyse bulleuse acquise et dermatite herpétiforme) caractérisée par une bulle sous-épidermique.

Pemphigoïde cicatricielle

Elle touche surtout des sujets de plus de 60 ans. L'atteinte des muqueuses est caractérisée par des bulles fragiles qui laissent rapidement la place à des érosions superficielles. L'atteinte oculaire est la plus fréquente. L'atteinte génitale s'observe dans 20 % des cas. Il s'agit d'une balanite érosive chronique d'évolution synéchiante qui peut être isolée ou associée aux autres atteintes muqueuses ou à des localisations cutanées. Sur le plan histologique, la bulle est sous-épithéliale. L'IFD montre un dépôt linéaire continu à la jonction dermoépidermique d'IgG et/ou de C3 souvent associé à de l'IgA. Les anticorps circulants (IgG ou IgA) ne sont présents que dans 20 % des cas. La protéine BP180 est le plus souvent reconnue par les autoanticorps. Des anticorps contre la sous-unité α3 de la laminine 5 ont aussi été retrouvés. En IME, les dépôts sont épais dans la lamina lucida et sur la lamina densa. Le traitement de première intention est la dapsone, 100 à 150 mg/j. Elle apporte une rémission dans 50 à 80 % des cas après 3 à 6 mois de traitement. En deuxième intention, on peut utiliser la corticothérapie orale, le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil, l'azathioprine. Dans certains cas résistants l'évolution synéchiante peut entraîner un phimosis [50], voire une sténose urétrale, malgré un traitement systémique. Une corticothérapie locale

peut être utile associée à des soins d'hygiène. Aucun geste chirurgical de débridement ne doit être envisagé tant que la maladie n'est pas complètement inactive afin d'éviter le déclenchement d'une poussée potentiellement cicatricielle.

Pemphigus

Cette maladie touche plutôt les adultes. La plupart des patients ont une atteinte muqueuse, essentiellement buccale. L'atteinte pénienne est moins fréquente ou en tout cas rarement décrite dans la littérature. Il s'agit dans ce cas pratiquement exclusivement de pemphigus vulgaire, un seul cas de pemphigus végétant [51]. Dans une série récente de 12 cas de pemphigus avec atteinte pénienne, 10 cas étaient associés à une atteinte cutanée et tous les cas étaient associés à une atteinte buccale [52]. L'atteinte isolée du pénis est rare. Il s'agit essentiellement d'atteinte érosive postbulleuse, prédominant sur la partie distale du fourreau et la couronne du gland. Le décollement est intraépidermique et il existe une acantholyse. L'IFD trouve une fixation d'IgG et/ou C3 intercellulaire. Les anticorps circulants se fixent sur la membrane cytoplasmique des kératinocytes. Ils réagissent avec une glycoprotéine de 130 kDa, la desmogléine 3. Le traitement de l'atteinte génitale est celui du pemphigus (corticothérapie orale souvent associée aux immunosuppresseurs, voire immunoglobulines en intraveineux). Les dermocorticoïdes peuvent être employés. Il n'y a pas de séquelles. Les conseils de prévention sont fondamentaux : éviter les traumatismes cutanés, en particulier l'activité sexuelle.

Pemphigoïde bulleuse

L'atteinte de la muqueuse génitale masculine est rare. La clinique est celle d'une balanite érosive sans l'évolution synéchiante, associée à une atteinte cutanée généralement présente. L'atteinte des bourses et/ou des plis inguinaux est possible.

Dermatose bulleuse à IgA linéaire

C'est une dermatose de la cinquantaine mais pouvant également toucher l'enfant d'âge préscolaire, particulièrement en Afrique [53]. Elle est caractérisée par des bulles disséminées adoptant une disposition en rosette. L'atteinte du visage est fréquente et l'atteinte muqueuse existe dans 25 % des cas avec parfois une atteinte génitale. L'atteinte génitale semble également particulièrement fréquente chez l'enfant africain puisque retrouvée dans tous les cas dans la série de Mahé, particulièrement au scrotum. En cas d'atteinte pénienne, le diagnostic avec une pemphigoïde cicatricielle pose parfois problème [54]. Il faut toujours rechercher une cause médicamenteuse (vancomycine, lithium, anti-inflammatoires non stéroïdiens...), une hémopathie, une entéropathie au gluten, une maladie auto-immune. En IFD, le dépôt linéaire d'IgA est isolé ou associé à C3, IgG ou IgM. L'IFI est plus rentable sur peau clivée. En IME, le siège des dépôts est variable. Le traitement de première intention repose sur la dapsone.

Épidermolyse bulleuse acquise

Dans la forme chronique, les bulles sont flasques et déclenchées par un traumatisme minime. L'atteinte muqueuse est possible et souvent sévère. Elle s'observe aussi dans la forme inflammatoire. En IFD, le dépôt d'IgG et de C3 se trouve au plancher du clivage lorsqu'il est présent, et en IFI sur peau clivée. Il est sous la lamina densa en IME.

Ulcérations génitales inflammatoires

Lichen plan érosif

Le lichen plan érosif balanopréputial est caractérisé par des érosions douloureuses entourées par des papules leucokératosiques. L'évolution peut être synéchiante. Le syndrome pénogingival est une forme particulière associant un lichen érosif balanopréputial à évolution synéchiante et un lichen de la gencive vestibulaire d'évolution chronique.

Lichen scléroatrophique

Le début se fait souvent par une ou plusieurs macules ou papules érythémateuses, évoluant progressivement vers des plaques blanches, porcelainées, parfois bleutées et une infiltration scléreuse. Le gland et le prépuce sont le plus souvent atteints mais le sillon balanopréputial, le frein, le méat et l'urètre antérieur sont des localisations possibles. La fragilité épidermique peut entraîner des fissures, des érosions, des pétéchies, des bulles séreuses ou hémorragiques. L'évolution se fait vers un anneau scléreux sur le prépuce provoquant un phimosis, voire des synéchies balanopréputiales. Afin d'éviter les complications sclérosantes avec leurs conséquences sur la miction et la vie sexuelle, le traitement est instauré dès les premiers signes. La corticothérapie locale forte est le traitement de première intention pour l'atteinte du gland, et la posthectomie celui de l'atteinte du prépuce, sauf en cas de refus du patient.

Lichen bulleux

Le lichen plan bulleux est une forme particulière importante à connaître car en cas de lésion isolée du gland, le diagnostic n'est pas aisé. Les lésions sont néanmoins généralement situées aux plis de flexion, aux membres inférieurs et aux muqueuses orale et génitale. En cas de doute le diagnostic repose sur la biopsie cutanée dont l'image est caractéristique du lichen plan.

Aphtes génitaux et maladie de Behçet

Les aphtes se présentent sous la forme de petites ulcérations douloureuses arrondies, à fond jaunâtre, « beurre frais », à bords bien limités soulignés par un liseré érythémateux. Ils peuvent parfois être nécrotiques, très profonds, mutilants, ressemblant à un chancre ou laissant une cicatrice après guérison. Ils siègent le plus souvent dans le sillon balanopréputial ou sur le gland mais peuvent se voir sur le fourreau, le scrotum ou le périnée. L'association d'aphtes génitaux et buccaux réalise l'aphtose bipolaire isolée ou associée à la maladie de Behçet (MB). Cette distinction est difficile lors de la présentation initiale de la MB, uniquement mucocutanée au début [55]. La MB est une maladie inflammatoire multisystémique cliniquement dominée par des poussées récurrentes d'aphtes oraux et génitaux, d'uvéite et d'érythème noueux. Les critères de la maladie sont toujours sujets à discussion [56]. Les aphtes de la MB sont les lésions les plus fréquentes et sont semblables à ceux des autres aphtoses [57]. Les éléments suggestifs d'une MB sont la présence d'aphtes plus graves, de pseudofolliculites cutanées, d'une hypersensibilité aux points d'injection (test de pathergie), d'une uvéite antérieure, d'une atteinte neurologique ou articulaire, de phlébite superficielle, d'érythème noueux, de pyoderma gangrenosum, de syndrome de Sweet, du terrain génétique HLAB5, d'une origine maghrébine ou turque.

Les ulcères génitaux chez l'enfant sont retrouvés dans 60 % d'une série de MB [58]. Chez l'homme ils sont présents dans 85 % des cas d'une grande série récente et le plus souvent sur le scrotum [59]. La pathogénie des lésions mucocutanées semble en rapport avec un rôle direct des lymphocytes Th1 [60]. En cas de lésions systémiques le traitement nécessite corticothérapie générale ou immunosuppresseurs. Sinon colchicine, aspirine ou dapsone peuvent être prescrits. En cas d'aphtose sévère réfractaire, le thalidomide peut être nécessaire.

Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter

Le syndrome de Reiter (SR) est une maladie multisystémique souvent réactionnelle à une urétrite ou à une infection bactérienne digestive. Après une courte période de latence apparaissent des symptômes oculaires, une oligoarthrite et parfois une atteinte cutanéomuqueuse. Cette pathologie apparaît chez des individus génétiquement prédisposés et est initiée par des antigènes bactériens qui interagissent avec HLA B27. En effet la majorité des patients développant un SR sont HLA B27. Dans 20 à 40 % des cas, le SR s'accompagne de lésions cutanéomuqueuses. La balanite érythématosquameuse et circinée peut être révélatrice, surtout dans les formes vénériennes à *C. trachomatis*.

Chez les non circoncis, les lésions peuvent être à type de plaques superficielles érythémateuses et érosives ou d'ulcérations du gland [61]. Alors que chez les circoncis les lésions peuvent se présenter sous forme de plaques hyperkératosiques plutôt localisées sur le fourreau ou sur le scrotum. L'atteinte génitale est souvent l'indice de formes graves et peut être aiguë à localisation souvent périméatique et accompagner le syndrome urétro-conjonctivo-synovial initial ou d'évolution chronique et apparaître alors plus tardivement. La clinique et l'histologie des lésions sont très proches de celles du psoriasis. On observe aussi des érosions buccales et des lésions palmoplantaires pustuleuses qui sont caractéristiques.

Le traitement comporte des dermocorticoïdes, voire une corticothérapie générale dans les formes sévères. Les cas résistants peuvent bénéficier d'un traitement immunosuppresseur.

Pyoderma gangrenosum

Le pyoderma gangrenosum (PG) est une maladie ulcéreuse rare touchant le plus souvent les membres inférieurs. La pathogénie est méconnue mais il semblerait qu'il soit en rapport avec la réponse immunitaire comme les autres dermatoses neutrophiliques. Il en existe plusieurs formes : ulcérée, pustuleuse, bulleuse et végétante.

La localisation pénienne du PG est rare avec 6 cas décrits dans la littérature [62]. Le diagnostic de PG est souvent fait lorsque les autres causes d'ulcération purulente telles que lichen scléreux, carcinome, métastase et pathomimie ont été exclus. Ceci est fondamental car tout geste chirurgical est susceptible d'aggravation. En effet, dans cette localisation le délabrement peut être très destructeur. Le traitement reste classiquement la corticothérapie orale et locale ainsi que le traitement de la maladie sous-jacente mais en cas d'inefficacité, la minocycline ou le thalidomide ont pu donner de bons résultats. La variante végétante du PG a une évolution relativement bénigne et semble atteindre électivement le scrotum [63].

Nécrobiose lipoïdique

La nécrobiose lipoïdique du gland se présente sous forme de lésions ulcérées et de cicatrices atrophiques du sujet âgé diabétique avec de larges foyers de nécrobiose lipoïdique à l'examen anatomopathologique [64]. La nécrobiose lipoïdique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel des ulcérations récidivantes du gland. C'est cependant une entité rare avec seulement 5 cas décrits dans la littérature [64]. Le traitement classique repose sur la corticothérapie générale mais la pentoxifylline peut être essayée.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn cutanée (MCC) est une complication rare de la maladie de Crohn (MC) où les lésions granulomateuses impliquant la peau sont séparées des lésions gastro-intestinales par du tissu sain. Elle est parfois appelée maladie de Crohn métastatique. Elle est extrêmement rare et peut être révélatrice de la MC sous-jacente ou le plus souvent émailler son évolution. Les lésions cutanées associées à la MC sont le plus souvent non spécifiques : érythème noueux, érythème polymorphe et pyoderma gangrenosum, et doivent être différenciées des lésions cutanées correspondant au type histologique typique de la MC qui proviennent pour la plupart directement de l'intestin comme une fissure. Dans une revue de la littérature sur 24 cas de MCC, 4 étaient des ulcérations du pénis [65]. Le diagnostic est difficile si le diagnostic de MC n'est pas connu. La MCC atteint aussi classiquement les membres inférieurs, le tronc, l'aine, le creux axillaire, ou la face sous forme de lésions érythémateuses nodulaires, en plaques ou ulcérées. La présentation la plus commune chez l'enfant est l'atteinte génitale [66] avec en particulier œdème, érythème et sensibilité des organes génitaux externes. Un cas d'atteinte préputiale ulcérée est rapporté chez un patient dont la MC était connue. Cette lésion cutanée a bien répondu aux dermocorticoïdes [67].



Figure 7. Carcinome ulcéroverruqueux du gland.

Le diagnostic différentiel avec un PG peut être difficile [68]. Cette distinction est importante car le traitement est quelque peu différent. En effet, le débridement chirurgical est utile dans la MCC alors qu'il est particulièrement contre-indiqué dans le PG puisque pouvant être source de perte tissulaire et de progression de la maladie [68]. Le traitement fait appel aux corticostéroïdes et aux immunosuppresseurs.

Granulomatose de Wegener

La granulomatose de Wegener est une maladie systémique d'origine inconnue. Elle est caractérisée d'une part par une vascularite granulomateuse et nécrotique et d'autre part par l'atteinte des voies aériennes supérieures, des poumons et des reins, bien que tous les organes puissent être atteints, et par la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Les lésions cutanées ne sont pas rares, et peuvent parfois être inaugurales. Les ulcérations génitales en particulier chez l'homme sont beaucoup plus rares (2,8 % dans la série de Frances) [69]. L'existence de lésions cutanées ou muqueuses est un signe d'activité de la maladie et est souvent associée à une atteinte articulaire ou rénale.

Carcinome spinocellulaire génital ulcéré

La chronicité d'une lésion génitale ulcérée (Fig. 7) impose en règle générale une biopsie. Devant toute ulcération chronique il faut évoquer un cancer, en particulier un carcinome spinocellulaire lequel peut survenir sur une muqueuse saine ou sur une lésion précancéreuse.

Cependant les lésions purement ulcéreuses sont rares. Les cancers génitaux sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes développés sur une muqueuse saine ou sur des lésions précancéreuses : maladie de Bowen, lichen érosif. Le diagnostic repose sur l'examen histologique d'un fragment biopsique ou sur l'ensemble de la lésion afin de ne pas méconnaître un foyer invasif localisé. Le traitement est avant tout chirurgical.

■ Conclusion

Les ulcérations génitales chez l'homme sont d'étiologies très diverses. Dans le cas d'une ulcération aiguë, les infections sexuellement transmissibles doivent être systématiquement envisagées car ce sont les plus fréquentes. Parmi les ulcérations chroniques qui sont de diagnostic plus difficile, le carcinome spinocellulaire dans sa forme ulcérée, bien que rare, doit être éliminé au moindre doute par une biopsie avec examen anatomopathologique.

Références

[1] Janier M, Ramel F, Lajoie C, Casin I, Perenet F, Perol Y, et al. Male genital ulcerations in Paris (France): Absence of correlation between clinical aspect and microbiological data. *Genitourin Med* 1990;**66**: 43-4.

[2] DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis* 1997;**25**:292-8.

[3] Lai W, Chen CY, Morse SA, Htun Y, Fehler HG, Liu H, et al. Increasing relative prevalence of HSV-2 infection among men with genital ulcers from a mining community in South Africa. *Sex Transm Infect* 2003;**79**: 202-7.

[4] Bogaerts J, Vuylsteke B, Martinez Tello W, Mukantabana V, Akingeneye J, Laga M, et al. Simple algorithms for the management of genital ulcers: evaluation in a primary health care centre in Kigali, Rwanda. *Bull World Health Organ* 1995;**73**:761-7.

[5] Wasserheit JN. Epidemiological synergy: interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 1992;**19**:61-77.

[6] Telzak EE, Chiasson MA, Bevier PJ, Stoneburger RL, Castro KG, Jaffe HW. HIV-1 seroconversion in patients with and without genital ulcer disease. A prospective study. *Ann Intern Med* 1993;**119**:1181-6.

[7] Tiembre I, Dagnan S, Benie J, Ekra D, N'doutabe M, Kouame K, et al. Prévalence de l'infection au VIH chez des patients du centre anti-vénérien de l'Institut National d'Hygiène Publique à Abidjan. *Bull Soc Pathol Exot* 2004;**97**:334-5.

[8] Hanson J, Posner S, Hassig S, Rice J, Farley TA. Assessment of sexually transmitted diseases as risk factors for HIV seroconversion in a New Orleans sexually transmitted disease clinic, 1990-1998. *Ann Epidemiol* 2005;**15**:13-20.

[9] Bouscarat F. Conduite à tenir devant une ulcération génitale. *Presse Méd* 2004;**33**:765-6 (833-4).

[10] Bourderioux C, Caces E, Vol S, Le Clesian H, Tichet J. Dépistage systématique de la syphilis dans 7 centres d'examens de santé en 1993. *Bull Épidémiol Hebd* 1995;**47**:206.

[11] Desenclos JC. Le retour de la syphilis en France : un signal de plus pour renforcer la prévention. *Bull Épidémiol Hebd* 2001;**35**:167-75.

[12] Palmer HM, Higgins SP, Herrirng AJ, Kingston MA. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom. *Sex Transm Infect* 2003;**79**:479-83.

[13] Ziaya PR, Hankins GD, Gilstrap 3rd LC, Halsey AB. Intravenous penicillin desensitization and treatment during pregnancy. *JAMA* 1986; **256**:2561-2.

[14] Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect* 2003;**79**:68-71.

[15] Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of chancroid. *Sex Transm Infect* 1999;**75**(suppl1):S43-S45.

[16] Lacour JP, Saiag P, Morel P, Bernard P. Infection à VIH. *Ann Dermatol Venereol* 2002;**129**(suppl10):S44-S46.

[17] Toome BK, Bowers KE, Scott GA. Diagnosis of cutaneous cytomegalovirus infection: a review and report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1991;**24**:860-6.

[18] Rampf J, Essig A, Hinrichs R, Merkel M, Scharffeter-Kochanek K, Sunderkötter C. Lymphogranuloma venereum-A rare cause of genital ulcers in central Europe. *Dermatology* 2004;**209**:230-2.

[19] Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect* 1999;**75**(suppl1): S40-S42.

[20] Sturm PD, Moodley P, Govender K, Bohlken L, Vanmali T, Sturm AW. Molecular diagnosis of lymphogranuloma venereum in patients with genital ulcer disease. *J Microbiol* 2005;**43**:2973-5.

[21] Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Van der Meijden WI, Neumann HA. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. *Sex Transm Infect* 2003;**79**:453-5.

[22] Clinical Effectiveness Group. National guideline for the management of donovanosis (granuloma inguinale). *Sex Transm Infect* 1999; **75**(suppl1):S38-S39.

[23] O'Farrell N. Donovanosis. *Sex Transm Infect* 2002;**78**:452-7.

[24] Bowden FJ, Savage J. Azithromycin for the treatment of donovanosis. *Sex Transm Infect* 1998;**74**:78-9.

[25] Clyti E, Couppié P, Strobel M, Cazanave C, Sainte-Marie D, Pradinaud R. Traitement court de la donovanose par l'azithromycine. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**:461-4.

[26] Guillet G, Bonnetblanc JM, Vaillant L, Saiag P, Grosshans E. Ulcération ou érosion des muqueuses orales et/ou génitales. *Ann Dermatol Venereol* 2002;**129**(suppl10):S224-S227.

[27] Richens J. Genital manifestations of tropical diseases. *Sex Transm Infect* 2004;**80**:12-7.

[28] Schubach A, Cuzzi-Maya T, Goncalves-Costa SC, Pirmez C, Oliveira-Neto MP. Leishmaniasis of glans penis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;**10**:226-8.

[29] Rodriguez N, Sandoval M, Alsina A, Vidal C, del Sordo M, Muro F, et al. Genital histoplasmosis. Presentation of a clinical case. *Arch Esp Urol* 2003;**56**:462-6.

[30] Abgueguen P, Chennebault JM, Pichard E. A traveler returning from South Africa with rash and genital ulceration. *Clin Infect Dis* 2004;**38**: 881 (908–9).

[31] Jaisankar TJ, Garg BR, Reddy BS, Riba B, Ramarao AP. Penile lupus vulgaris. *Int J Dermatol* 1994;**33**:272-4.

[32] Vasanthi R, Ramesh V. Tuberculous infection of the male genitalia. *Australas J Dermatol* 1991;**32**:81-3.

[33] Lawee D, Shafir MS. Solitary penile ulcer associated with infectious mononucleosis. *Can Med Assoc J* 1983;**129**:146-7.

[34] Nicolas X, Ansart S, Jaffuel S, Deluc A, Le Berre R, Tandé D, et al. Ulcérations génitales au cours d'une primo-infection par le virus d'Epstein-Barr. *Rev Med Interne* 2005;**26**:913-6.

[35] Pandhi RK, Kumar AS, Satish DA, Bhutani LK. Fixed drug eruptions on male genitalia: clinical and etiologic study. *Sex Transm Dis* 1984; **11**:164-6.

[36] Ozkaya-Bayazit E. Specific site involvement in fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:1003-7.

[37] Zawar V, Kirloskar M, Chuh A. Fixed drug eruption- a sexually inducible reaction? *Int J STD AIDS* 2004;**15**:560-3.

[38] Roujeau JC, Guillaume JC. fabre JP, Penso D, Fléchet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990;**126**: 37-42.

[39] Baniel J, Len Z, Engelstein D, Servadio C. Penile edema and meatal ulceration after intravesical instillation with bacillus Calmette-Guerin. *Urology* 1996;**47**:932-4.

[40] Kelly RI, Bull RH, Marsden A. Cutaneous manifestations of long-term hydroxyurea therapy. *Australas J Dermatol* 1994;**35**:61-4.

[41] Wollina U. Genital ulcers in a psoriasis patient using topical tazarotene. *Br J Dermatol* 1998;**138**:713-4.

[42] Mourad YA, Jabr F, Salem Z. Scrotal ulceration induced by all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukaemia. *Int J Dermatol* 2005;**44**:68-9.

[43] Simzar S. Rotunda Am, Craft N. Scrotal ulceration as a consequence of all-trans-retinoic acid (ATRA) for the treatment of acute promyelocytic leukaemia. *J Drugs Dermatol* 2005;**4**:231-2.

[44] Papini M, Bruni PL. Cas pour diagnostic. *Ann Dermatol Venereol* 1996; **123**:679-80.

[45] Massa MC, Jason SM, Gradini R, Welykyj S. Lichenoid drug eruption secondary to propranolol. *Cutis* 1991;**48**:41-3.

[46] Witkowski JA, Parish JL, Parish LCH. Traumatic purpuric penile ulcer. *Acta Dermatovenereol Croat* 2004;**12**:96-8.

[47] Rosen T, Conrad N. Genital ulcer caused by human bite to the penis. *Sex Transm Dis* 1999;**26**:527-30.

[48] Nethercott JR, Pierce JM, Likwornick G, Murray AH. Genital ulceration due to Stoddard solvent. *J Occup Med* 1980;**22**:549-52.

[49] Bonnetblanc JM. Dermatoses bulleuses auto-immunes. *Ann Dermatol Venereol* 2005;**132**:188-9.

[50] Fueston JC, Adams BB, Mutasim DF. Cicatricial pemphigoid-induced phimosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**(suppl5):S128-S129.

[51] Castle WN, Wentzell JM, Schwartz BK, Clendenning WE, Selikowtz SM. Chronic balanitis owing to pemphigus vegetans. *J Urol* 1996;**137**:289-90.

[52] Naveed S, Razzaque A. Penile pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;**137**: 756-8.

[53] Mahé A, Flageul B, Bobin P. La dermatose bulleuse à IgA linéaire de l'enfant au Mali. *Ann Dermatol Venereol* 1996;**123**:544-8.

[54] Kirtschig G, Mengel R, Mittag H, Flores-de-Jacoby L, Happle R. Desquamative gingivitis and balanitis-linear IgA disease or cicatricial pemphigoïd? *Clin Exp Dermatol* 1998;**23**:173-7.

[55] McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. Complex aphtosis and Behçet's disease. *Dermatol Clin* 2003;**21**:41-8.

[56] Chang HK, Lee SS, Bai HJ, Lee YW, Yoon BY, Lee CH, et al. Validation of the classification criteria commonly used in Korea and a modified set of preliminary criteria for Behcet's disease: a multi-center study. *Clin Exp Rheumatol* 2004;**22**(4suppl34):S21-S26.

[57] Frances C. Manifestations cutanéo-muqueuses de la maladie de Behçet. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;**150**:535-41.

[58] Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatol* 2001;**40**: 933-8.

[59] Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2312 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;**42**:346-51.

[60] Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2004;**50**: 2291-5.

[61] Schneider JM, Matthews JH, Graham BS. Reiter's syndrome. *Cutis* 2003;**71**:198-200.

[62] Farrell AM, Black MM, Bracka A, Bunker CB. Pyoderma gangrenosum of the penis. *Br J Dermatol* 1998;**138**:337-40.

[63] Calikoglu E. Superficial granulomatous pyoderma of the scrotum: an extremely rare cause of genital ulcer. *Acta Derm Venereol* 2000;**80**: 311-2.

[64] Tokura Y, Mizushima Y, Hata M, Takigawa M. Necrobiosis lipoidica of the glans penis. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:921-4.

[65] Shum DT, Guenther L. Metastatic Crohn's disease. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1990;**126**:645-8.

[66] Acker SM, Sahn EE, Rogers HC, Maize JC, Moscatello SA, Frick KA. Genital cutaneous Crohn's disease. *Am J Dermatopathol* 2000;**22**: 443-6.

[67] Chiba M, Iizuka M, Horie Y, Masamune O. Metastatic Crohn's disease involving the penis. *J Gastroenterol* 1997;**32**:817-21.

[68] Sams HH, Kiripolsky MG, Boyd AS, King LE. Crohn's disease of the penis masquerading as pyoderma gangrenosum: a case report and review of the literature. *Cutis* 2003;**72**:432-7.

[69] Frances C, Du LT, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B, et al. Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol* 1994;**130**:861-7.

B. Chaine, Praticien attaché des hôpitaux (benedictechaine@yahoo.fr).
M. Janier, Médecin des hôpitaux.
Université Paris VII, faculté de médecine Lariboisière-Saint-Louis, AP-HP, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris, France.
Centre clinique et biologique des maladies sexuellement transmissibles, Hôpital Saint-Louis, 42, rue Bichat, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Chaine B., Janier M. Ulcérations génitales de l'homme : diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-690-A-13, 2008.



Lymphomes de l'appareil urogénital

P. Brice, E. de Kerviler

Les lymphomes de l'appareil urogénital sont des tumeurs rares dont le diagnostic est important car ils relèvent d'un traitement médical spécialisé. Les localisations les plus fréquentes sont le rein (nodule unique ou multiple) et le testicule, les autres étant exceptionnelles. L'important est d'avoir un diagnostic immunohistologique précis qui, associé à un bilan d'extension, permet de guider les options thérapeutiques. Celles-ci reposent le plus souvent sur de la chimiothérapie (associée à une immunothérapie dans les lymphomes B) dont l'intensité et le nombre de cycles dépendent des facteurs pronostiques initiaux.

Mots clés : Lymphomes ; Chimiothérapie ; Histologie ; Urogénital

Plan

Introduction

Les lymphomes représentent des tumeurs rares (5 % des cancers) et ont comme particularité leur origine cellulaire à partir du système hématopoïétique et non pas dans un organe, bien que toutes les localisations soient possibles. Ils se caractérisent par une variété histologique qui a une valeur pronostique et qui guide les indications thérapeutiques. Les localisations de l'appareil urogénital sont rares, les localisations extranodales les plus fréquentes sont le tube digestif, la peau, la moelle osseuse, la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL), etc. Les lymphomes du rein sont le plus souvent associés à d'autres localisations ou vus en rechute. Les syndromes obstructifs, par compression ganglionnaire urétrale, révélatrice de masses rétropéritonéales sont, en revanche, fréquents.

Classification histologique et pronostique des lymphomes

(Tableau 1)

Le diagnostic de lymphome nécessite un prélèvement de qualité et un prélèvement frais pour congélation. L'analyse histologique doit être faite par un hématopathologiste en raison de la complexité des diagnostics et de la nécessité de faire une étude immunohistochimique.

Tableau 1.
Classification (REAL) des lymphomes simplifiée.

Type	% LNH	Survie globale à 5 ans (%)
1. Lymphomes à cellules B		
Diffus grandes cellules B	30,6	46
Folliculaire	22,1	72
Zone marginale B (MALT)	9	74
Petits lymphocytes B (LLC)	6,7	51
Lymphome manteau	6,0	27
Lymphoplasmacytoïde	4	59
Lymphome de Burkitt	2,0	44
2. Lymphomes à cellules T		
Lymphomes T périphériques	7	30
Lymphomes T anaplasiques	2	60
Lymphoblastique T	1 à 2	40-50

LNH : lymphome non hodgkinien.

Lymphomes de type B

Ce sont les plus fréquents (85 %) et pratiquement les seuls qui s'accompagnent de localisations urogénitales. On distingue deux entités de pronostic différent.

Lymphomes de haute malignité

Ils sont représentés le plus souvent par les lymphomes B diffus à grandes cellules $CD20^+$ au sein desquels d'autres marqueurs (CD10, bcl2, bcl6, MUM1) identifient trois groupes de pronostic différent. Ces lymphomes sont très chimiosensibles et peuvent être guéris dans 50 à 80 % des cas selon l'extension de la maladie, l'état général du patient, le taux de lactodéshydrogénase (LDH) sérique et l'âge.

Lymphomes de faible malignité ou indolents

Les plus fréquents sont les lymphomes folliculaires qui sont CD20, CD10, $bcl2^+$ et $CD5^-$ en immunohistochimie. Plus

rarement, on retrouve des lymphomes B diffus à petites cellules dont les plus fréquents au niveau rénal sont les lymphomes lymphoplasmocytaires proches des leucémies lymphoïdes chroniques. Ces lymphomes indolents sont souvent asymptomatiques, d'évolution lente par poussées successives mais, malgré une espérance de vie assez longue, ils sont rarement curables.

Lymphomes de type T

Plus rares, ils ont un pronostic plus péjoratif en dehors des rares lymphomes T anaplasique CD30 positif dont l'analyse histologique peut être proche d'un lymphome de Hodgkin.

■ Localisations urogénitales

Ces localisations sont rares et représentant 2 à 10 % selon les séries cliniques [1-3]. Elles sont le plus souvent asymptomatiques, révélées par le bilan d'extension. Il s'agit le plus souvent d'une histologie agressive, mais des lymphomes de faible malignité sont possibles.

Rein

Il s'agit de la localisation la plus fréquente, se révélant le plus souvent sur la tomodensitométrie (TDM) par une atteinte intraparenchymateuse selon quatre modalités :

- nodule unique ressemblant aux autres néoplasies rénales mais en général peu vascularisé et pouvant atteindre plus de 10 cm ;
- nodules souvent bilatéraux : s'ils sont multiples, ils ont, en général, entre 1 et 3 cm de diamètre et se manifestent par des lésions prenant moins le contraste que le parenchyme rénal (Fig. 1) ;
- masse pararénale envahissant le rein résultant le plus souvent de l'extension directe d'adénopathies rétropéritonéales (Fig. 2) ;
- plus rarement, une infiltration diffuse des deux reins et, dans ce cas, une insuffisance rénale est possible (Fig. 3). Le diagnostic est alors difficile avant la biopsie.

Les signes cliniques d'atteinte rénale ne sont pas spécifiques : douleur, syndrome de masse ou plus rarement hématurie, œdèmes ou hypertension artérielle. La créatinine est élevée dans 10 à 40 % des cas et une insuffisance rénale aiguë sévère peut exceptionnellement être révélatrice d'un lymphome le plus souvent de type agressif.

L'atteinte rénale est peu ou pas symptomatique et c'est la tomodensitométrie abdominale faite dans le bilan d'extension qui la révèle. L'échographie est surtout intéressante pour le diagnostic d'hydronéphrose et le suivi de celle-ci après traitement spécifique. L'urographie intraveineuse et l'artériographie n'ont pas d'intérêt. L'atteinte rénale peut être isolée sur la TDM abdominale, mais elle est le plus souvent associée à des adénopathies lomboartiques. Une atteinte rénale secondaire est plus fréquemment retrouvée dans les lymphomes primitifs médiastinaux [3]. Le lymphome rénal primitif est une entité discutée ou, de toute façon, exceptionnelle (0,7 % dans des séries américaines de lymphomes extranodaux) [4, 5] car le rein ne comporte pas de tissu lymphoïde et, dans la plupart des cas, il existe une atteinte ganglionnaire ou surrénalienne associée. Nous rapportons une observation de notre service. La Figure 4 montre une atteinte pyélique.



Figure 1. Nodules rénaux multiples.



Figure 2. Masse lymphomateuse infiltrant le rein gauche.



Figure 3. Infiltration rénale diffuse bilatérale.

Testicule

Les lymphomes à présentation testiculaire sont rares, entre 0,5 et 2 % des lymphomes, et plus fréquents chez le sujet âgé. L'atteinte est uni- ou bilatérale et, le plus souvent, l'histologie correspond à une forme agressive de type lymphomes B diffus à grandes cellules. Dans la plus grande série rapportée [6], le diagnostic est le plus souvent fait par orchidectomie (95 % des cas) et la majorité des tumeurs sont localisées. Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le Tableau 2.

La survie globale à 5 ans est de 48 % et la survie sans rechute de 40 %. Elle dépend des facteurs du bilan d'extension avec beaucoup de rechutes extranodales (système nerveux central [SNC], os peau, poumon, etc.). Pour le traitement des lymphomes testiculaires, il est classique de proposer une prophylaxie du



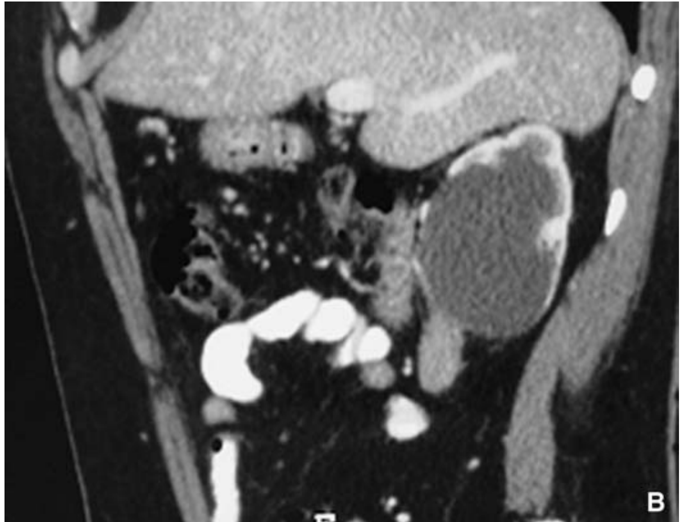


Figure 4.
A, B. Atteinte pyélique.

Tableau 2.
Caractéristiques cliniques d'une série de 373 lymphomes testiculaires B diffus à grandes cellules.

	n = 373	%
Âge médian	66 ans (11-91)	
Stade I/II	294	79
LDH élevées	100/276	36
Bon état général	323	86
Autres lésions extranodales	69	18
Polychimiothérapie	279	75
Radiothérapie	196	53

LDH : lactodéshydrogénase.

SNC par chimiothérapie intrathécale associée à la polychimiothérapie habituelle. D'autres histologies sont possibles. En particulier, chez l'homme jeune, on peut retrouver des lymphomes de haute malignité de type Burkitt (en particulier chez les sujets positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), ou lymphoblastique.

Voies urinaires et vessie

Le lymphome primitif de vessie est exceptionnel, ainsi que les localisations urétrales ou urétérales. Une localisation du sinus du rein ou urétérale est possible.

Prostate localisation exceptionnelle

Elle est retrouvée surtout chez des hommes âgés sur une pièce de prostatectomie.

■ Glomérulonéphrite et lymphomes

Les associations glomérulonéphrites (GN) et cancer sont classiques mais rares et il a été décrit des cas de GN et de lymphome en particulier de Hodgkin. Il s'agit le plus souvent de cas de glomérulonéphrite membraneuse et, dans notre expérience, plutôt associés à des lymphomes B à petites cellules.

Dans la littérature, 37 cas de GN associés à des lymphomes ont été retrouvés le plus souvent de type lymphocytique [4], la GN pouvant précéder, accompagner ou suivre le lymphome, il existe souvent une protéinurie et une insuffisance rénale.

■ Principes thérapeutiques

Contrairement à d'autres tumeurs, le traitement des lymphomes est médical et non chirurgical, il repose sur le type histologique et les facteurs pronostiques clinicobiologiques.

Facteurs pronostiques

En dehors de l'histologie que nous avons déjà vue, les facteurs péjoratifs importants sont résumés sur l'encadré ci-dessous.

> *Mise au point*
>
> **Facteurs pronostiques des lymphomes servant à la décision thérapeutique :**
> - l'âge (> à 60 ans) ;
> - l'état général mesuré par l'indice de performans status (> 1) ;
> - le stade d'extension de la maladie (stades disséminés versus localisés) ;
> - le taux de LDH sérique (> normale) ;
> - la masse tumorale (> 10 cm) ;
> - l'existence de signes généraux d'évolutivité (fièvre, sueurs, amaigrissement) ;
> - le nombre de localisations extranodales ;
> - l'existence d'une anémie ;
> - un taux de β-2-microglobuline élevé.

Traitement des lymphomes B de faible malignité

Ces lymphomes peuvent être seulement surveillés en l'absence de symptômes jusqu'à progression clinique, le traitement dépend ensuite de l'âge et de la masse tumorale. Les patients âgés peuvent être traités par chimiothérapie orale (chlorambucil, fludarabine ou ciclophosphamide) seule ou associée à un anticorps monoclonal antiCD20 (rituximab). Les patients plus jeunes reçoivent des polychimiothérapies associées au rituximab, voire des intensifications avec greffe dans les rechutes.

Traitement des lymphomes B de haute malignité

Les stratégies sont guidées par l'âge, l'extension clinique et le taux de LDH sériques. Les patients reçoivent une association rituximab-chimiothérapie (CHOP) [7] dont le nombre de cures et l'intensité dépendent des facteurs pronostiques initiaux. Pour les patients les plus jeunes et dont l'état est le plus grave, une immunochimiothérapie de réduction tumorale est débutée pour

obtenir une rémission complète. Ensuite, une polychimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée en première rémission complète pour diminuer le risque de rechute.

Conclusion

Les localisations urogénitales des lymphomes sont rares mais doivent être connues, le but est de ne faire qu'une biopsie pour éviter un geste chirurgical dans une maladie où le traitement est médical.

> ### *Points forts*
>
> 
>
> Il faut souligner l'importance du diagnostic histologique avec immunophénotype.
> Le syndrome tumoral peut être important, avec compression urétrale.
> Le traitement médical est représenté par la parachimiothérapie.
> Avec les traitements actuels, le pronostic est plus favorable.



Références

[1] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;**89**:3909-18.

[2] Richards MA, Mootoosamy I, Reznek RH, Webb JA, Lister TA. Renal involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma: clinical and pathological features in 23 cases. *Hematol Oncol* 1990;**8**:105-10.

[3] Morel P, Dupriez B, Herbrecht R, Bastion Y, Tilly H, Delannoy A, et al. Aggressive lymphoma with renal involvement: a study of 48 patients treated with the LNH-84 and LNH-87 regimens. *B J Cancer* 1994;**70**:154-9.

[4] Lopez-guillermo A, Colomo L, Jimenez M, Bosch F, Villamor N, Arenillas L, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal promary origin. *J Clin Oncol* 2005;**23**:2797-804.

[5] Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in NHL and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Hematol* 2001;**67**:158-64.

[6] Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the IELSG. *J Clin Oncol* 2003;**21**:20-7.

[7] Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;**346**:235-42.

P. Brice, Praticien hospitalier (pauline.brice@sls.ap-hop-paris.fr).
E. de Kerviler, Professeur des Universités, praticien hospitalier.
Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Brice P., de Kerviler E. Lymphomes de l'appareil urogénital. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-692-A-10, 2007.

VII - Andrologie - Sexologie



Dysfonction érectile

L. Ferretti, G. Babin, V. Queruel, S. Droupy

La dysfonction érectile est une maladie fréquente, responsable d'une dégradation de la qualité de vie. La prévalence de la dysfonction érectile peut être évaluée à 20 à 45 % et son incidence en Occident à 25 à 30 nouveaux cas pour 1000 habitants par an. Elle atteint 40 % des hommes de plus de 40 ans. Si elle est le plus souvent psychogène, une origine organique est à rechercher systématiquement, en portant une attention particulière aux appareils cardiovasculaire, neurologique et endocrinien. Les études cardio-sexologiques (Jackson, Princeton) ont pu mettre en évidence qu'un événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.) apparaît dans les trois ans qui suivent l'apparition de la dysfonction érectile. La présence de plus de deux facteurs de risque cardiovasculaires ou un état cardio-vasculaire instable doivent conduire à une consultation spécialisée cardiologique avant toute prescription. Une correction des facteurs de risque cardiovasculaires associée à une amélioration de l'hygiène de vie est au premier plan dans la prise en charge de la dysfonction érectile, tandis que l'apport des inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase permet de faciliter les érections, mais ces derniers médicaments restent non remboursés par l'assurance-maladie. Les injections intracaverneuses ont l'avantage d'être remboursées dans le cadre du diabète compliqué de neuropathie et dans le cadre des pathologies oncologiques pelviennes et les conséquences de leurs traitements. L'étude de la fonction érectile doit donc être systématique dans tout examen de santé, sa détection précoce pouvant diminuer la mortalité cardiovasculaire. La présence du trouble sexuel associé (anatomique, endocrinien, ou sexopsychiatrique) doit faire conduire à une consultation spécialisée.

Mots-clés : Dysfonction érectile ; Dysfonction endothéliale ; Coronaropathie ; Athérosclérose ; Inhibiteur de la 5-phosphodiestérase ; Injection intracaverneuse

Plan

Introduction

La dysfonction érectile est l'une des pathologies chronique la plus fréquente chez l'homme de plus de 40 ans. Elle atteint 12,8 % des hommes de plus de 18 ans, et jusqu'à 48,3 % après 70 ans [1, 2]. D'après la 2e conférence internationale sur les dysfonctions sexuelles, elle est « l'incapacité persistante ou récurrente à obtenir ou maintenir une érection du pénis suffisante pour permettre une activité sexuelle satisfaisante », et une durée de trois mois est communément admise avant de commencer la prise en charge [3]. L'intérêt de dépister la dysfonction érectile est primordial : bien que ce symptôme ne fasse pas partie des facteurs de risque cardiovasculaires cités dans la célèbre étude de Framingham, il est un des premiers signes de dysfonction endothéliale et d'obstruction des artères de moyen calibre, et précède de façon statistique de 3 à 5 ans les événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) [4]. La correction précoce des facteurs de risque cardiovasculaires pourrait permettre une amélioration de la fonction érectile. Une prise en charge réaliste, adaptée aux attentes du patient, à ses comorbidités et à ses conditions de vie en couple est à définir avec le généraliste qui reste l'interlocuteur privilégié [5].

Volume 6 > n°2 > avril 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)52718-X

Anatomie, physiologie de l'érection et bases physiopathologiques de la dysfonction érectile

Une érection normale est un phénomène vasculotissulaire complexe qui requiert la mise en œuvre et la coordination de divers systèmes de régulation. Elle est donc sujette à l'influence des facteurs psychologiques et relationnels, hormonaux, neurologiques, vasculaires et tissulaires.

Neuroanatomie et neurophysiologie de l'érection du pénis

On distingue trois types d'érections (réflexe, psychogène et nocturne) dont les afférences et le contrôle central sont distincts, mais dont les fibres terminales sont identiques : les nerfs caverneux, branches terminales du plexus pelvien dont les fibres proérectiles sont nitrergiques (monoxyde d'azote : NO). Le changement d'état du pénis de la flaccidité à l'érection est sous le contrôle de différents neuromédiateurs qui interagissent localement pour réguler les mécanismes de la relaxation musculaire lisse. Les descriptions récentes distinguent des nerfs caverneux destinés aux corps caverneux qui croisent latéralement l'extrémité des vésicules séminales et cheminent sur les faces latérales de la prostate ; les nerfs proérectiles destinés au gland suivent le même trajet, puis empruntent grâce à des rameaux communicants le tronc du nerf dorsal du pénis et les nerfs spongieux qui cheminent en arrière de la prostate dans un dédoublement de l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers pour se terminer dans le corps spongieux. Au sein de ces nerfs, des fibres nerveuses parasympathiques, sympathiques et sensitives ont été identifiées chez le fœtus [6–9].

Afférences

Le nerf dorsal du pénis transmet vers la moelle sacrée (S2-S3-S4) les informations sensitives issues du pénis qui empruntent, en longeant la face interne de la branche ischiopubienne, le trajet du nerf pudendal qui conduit également les informations sensitives des régions génitales, périnéales, périanales et de la peau scrotale. Les fibres sensitives et végétatives naissent en éventail en arrière du gland et des faces latérales des corps caverneux, rejoignent le pédicule vasculonerveux dorsal sous le fascia de Buck et convergent pour passer sous le ligament suspenseur du pénis constituant le tronc du nerf dorsal du pénis qui reçoit les rameaux communicants issus du plexus pelvien. Il s'agit d'afférences essentielles : une lésion bilatérale lors d'une fracture complexe du bassin ou du traitement chirurgical d'escarres ischiatiques peut être responsable de la disparition des érections dites réflexes. Ces érections réflexes interviennent à la suite de la stimulation des zones génitales et utilisent une boucle nerveuse réflexe courte sacrée, qui permet par exemple aux hommes atteints de lésions médullaires (au-dessus des centres sacrés) de garder des érections naturelles. En cas de lésion médullaire complète sus-sacrée, le réflexe bulbocaverneux est conservé (contraction réflexe des muscles bulbo- et ischiocaverneux après pression du gland), permettant de tester l'intégrité de ces afférences.

Une stimulation visuelle, émotionnelle ou fantasmatique peut provoquer une érection dite psychogène, déclenchée par une stimulation supraspinale (cérébrale) [10].

Efférences

Les érections nocturnes survenant lors des phases de sommeil paradoxal (mouvements oculaires rapides, hypotonie musculaire, activité onirique et érection) sont d'origine supraspinale, et aux efférences classiques pourraient s'associer des fibres proérectiles empruntant des voies végétatives parasympathiques issues des noyaux du parasympathique du tronc cérébral (X), expliquant la survenue d'érections nocturnes chez les patients paraplégiques ou tétraplégiques. Ces érections nocturnes spontanées ont été identifiées dès les premiers jours postopératoires de prostatectomies totales pour cancer, et l'utilisation quotidienne précoce d'inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 a pour objectif d'améliorer l'oxygénation des corps caverneux lors des érections nocturnes afin de limiter les phénomènes de fibrose induits par l'hypoxie chronique.

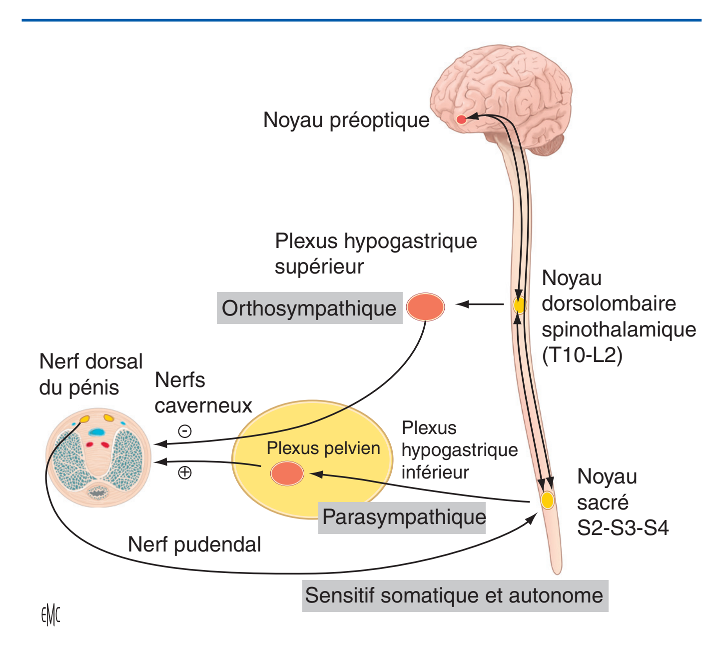


Figure 1. Principales voies neuroanatomiques.

Les stimuli centraux et périphériques sont intégrés dans le cortex et conduit au travers de l'hypothalamus jusqu'aux centres médullaires thoracolombaires et sacrés où, respectivement, ils diminuent le tonus orthosympathique et augmentent le tonus sympathique. Cependant, cette dichotomie n'est pas toujours aussi franche et, en cas de lésion du sacré ou du plexus pelvien, une modulation facilitatrice de l'érection est parfois possible au travers des plexus sympathiques [6–12].

Les principales voies neuroanatomiques sont répertoriées sur la Figure 1, et les voies moléculaires cellulaires caverneuses sur la Figure 2.

Étiologies

Étiologies organiques

La dysfonction érectile est associée à une augmentation de la mortalité globale par augmentation de la mortalité cardiovasculaire (niveau 1, grade A). Elle précède les événements cardiovasculaires de 3 à 5 ans, intervalle durant lequel une correction des facteurs de risque cardiovasculaires permet encore une diminution de la morbimortalité globale [13, 14]. Elle est également un marqueur associé à l'ischémie silencieuse chez les patients diabétiques.

Le rôle de la dysfonction endothéliale surajoutée à ces facteurs de risque joue un rôle clé dans les mécanismes physiopathologiques communs à la coronaropathie et la dysfonction érectile [15].

Dysfonction endothéliale

Le concept de dysfonction ou « maladie » endothéliale a gagné en notoriété dans la genèse de l'athérosclérose. Cette dysfonction est favorisée par l'exposition aux facteurs de risque cardiovasculaires majeurs, tout comme aux facteurs de risque secondaires tels le stress oxydatif, l'hypoxie et l'hyperhomocystéinémie [16].

Entre divers facteurs biochimiques et cellulaires, la sécrétion de facteurs vasoconstricteurs comme l'endothéline-1 et pro-inflammatoires (IL-6, CRP, etc.), associée à la diminution de production de NO, aboutit à une augmentation du tonus vasculaire et à la production de radicaux libres. Il s'agit d'une maladie

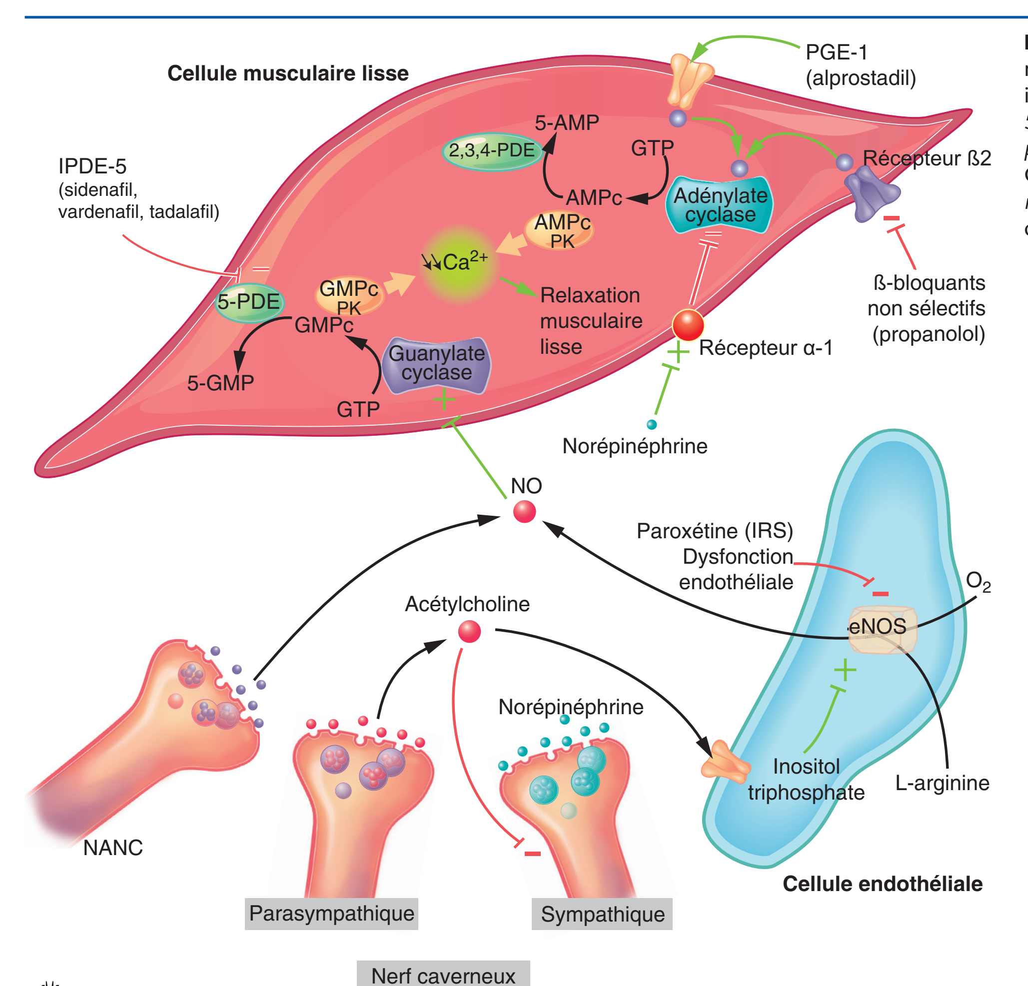


Figure 2. Voies moléculaires cellulaires caverneuses. PGE-1 : prostaglandine E1 ; IPDE-5 : inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 ; 5-AMP : 5-*adenosine monophosphate-activated protein kinase* ; GTP : guanosine triphosphate ; Ca : calcium ; NO : monoxyde d'azote ; NANC : *non-noradrenergic, non-cholinergic* ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

ubiquitaire touchant tout l'endothélium vasculaire. Ces phénomènes sont donc communs entre l'endothélium coronarien et l'endothélium caverneux, ce qui explique pourquoi la dysfonction érectile est un signe avant-coureur et prédictif d'événement cardiovasculaire et un facteur de risque relatif d'augmentation de mortalité globale [17].

Facteurs de risque cardiovasculaires

Il est fortement recommandé de recueillir des renseignements sur l'état cardiovasculaire car la dysfonction érectile peut être le seul motif de consultation chez des hommes par ailleurs asymptomatiques. La troisième conférence de consensus de Princeton a permis de stratifier le risque de déclencher un événement cardiovasculaire lors d'un rapport sexuel en fonction des antécédents, des facteurs de risque cardiovasculaires et de la symptomatologie présentés par le patient. Cette stratification permet de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'emblée d'un traitement pharmacologique et ceux qui devront bénéficier d'une exploration cardiologique complémentaire [4].

Les facteurs de risque cardiovasculaires majeurs (en dehors du genre masculin) pris en compte dans la conférence de Princeton III sont :

- l'âge supérieur à 55 ans ;
- le diabète ;
- l'hypertension artérielle ;
- le tabagisme ;
- la dyslipidémie ;
- la sédentarité (absence d'activité physique soutenue d'une durée de 30 minutes consécutives au moins deux fois par semaine) ;
- l'antécédent familial de maladie coronarienne prématurée.

Un patient présentant moins de trois facteurs de risque cardiovasculaires (sans compter le genre) et totalement asymptomatique sur le plan cardiovasculaire, sans antécédent athéromateux, est un patient à faible risque de déclencher un événement cardiovasculaire. Un patient présentant au moins trois facteurs de risque cardiovasculaires ou un antécédent d'événement cardiovasculaire devra bénéficier d'une exploration cardiologique.

Causes urologiques

On recherchera :

- l'existence de troubles mictionnels, en rapport le plus souvent au-delà de 50 ans avec une hypertrophie bénigne de la prostate ; il est aujourd'hui évoqué que les symptômes du bas appareil urinaire sont un facteur de risque indépendant de la dysfonction érectile. Plus de deux tiers des hommes souffrant de symptômes urinaires du bas appareil ont un certain degré de dysérection en raison de mécanismes physiopathologiques communs [18, 19] ;
- des antécédents abdominopelviens (chirurgie, irradiation, traumatisme avec séquelles neurovasculaires locales).

Causes endocrinologiques et métaboliques

On peut observer :

- une surcharge pondérale, notamment obésité abdominale (périmètre abdominal de 102 cm chez l'homme) ;
- un syndrome métabolique ;
- des signes évocateurs (qu'il est recommandé de rechercher) de déficit androgénique se manifestant essentiellement par :
  - une diminution de la libido,
  - une diminution du nombre et/ou de la qualité des érections nocturnes ou matinales ;
- une endocrinopathie, liée de façon beaucoup plus rare à une dysfonction érectile (hypo- ou hyperthyroïdie, adénome à prolactine, hypercorticisme, déficit androgénique connu) ;
- des pathologies chroniques, hépatiques, rénales, etc. ;

Tableau 1.
Classes thérapeutiques impliquées dans la survenue de dysfonctions sexuelles et de troubles urinaires iatrogènes et médicaments conseillés afin d'éviter ou de limiter la survenue de ces effets indésirables.

Classe thérapeutique	Incontinence	Rétention	Priapisme, excitation sexuelle persistante, hypersexualité	Trouble de la libido	Dysfonction érectile	Trouble de l'orgasme, de l'éjaculation	Médicaments conseillés
Neuroleptiques	+	+	+	+	±	+	Clozapine (Leponex®), olanzapine (Zyprexa®), quiétapine (Seroquel®), arispiprazole (Abilify®)
Antidépresseurs	+	+	+	+	+	+	Mirtazapine (Norset®), tianeptine (Stablon®), moclobémide (Moclamine®), agomélatine (Valdoxan®), duloxétine (Cymbalta®)
Antiépileptiques				+		+	
Antalgiques		+		+	+	±	
Anxiolytiques	+	+	+		+	+	Bupropion et buspirone
Antiparkinsoniens			+				
Antihypertenseurs	+		+		+		Tous sauf diurétiques Thiazidiques, bêtabloquants non sélectifs et spironolactone
Anti-androgènes	±			+	+	+	Anti-androgènes non stéroïdiens
Antiestrogènes, inhibiteurs de l'aromatase				+		+	Tamoxifène

- des troubles du sommeil (apnées du sommeil, insomnie, etc.) pouvant altérer la fonction érectile et dont l'existence est à connaître avant tout traitement d'un déficit androgénique associé à la dysfonction érectile.

Causes neurologiques

Les affections neurologiques telles que la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer, les séquelles d'accidents vasculaires cérébraux ou de traumatisme cérébral sont souvent responsables d'une dysfonction érectile, en prévenant l'initiation de l'érection ou en diminuant la libido. Dans les cas d'un traumatisme médullaire, la dysfonction érectile dépend largement de la nature, de la topographie et de l'extension de l'atteinte [20].

Causes iatrogènes

Une liste exhaustive de tous les traitements pris par le patient doit être établie afin de rechercher ceux qui sont susceptibles d'avoir une action délétère sur la fonction érectile, même si le niveau de preuves est faible, et la responsabilité d'un traitement donné est souvent surestimée (y compris avec les antihypertenseurs) (Tableau 1).

Certaines classes médicamenteuses sont incriminées...

Antihypertenseurs

- Les bêtabloquants non sélectifs (par blocage de l'action vasodilatatrice périphérique des récepteurs β-2) ; les médicaments récents sélectifs des récepteurs β1, quant à eux, ne sont pas responsables de dysfonction érectile. Les alpha-1-bloquants n'ont pas d'effet néfaste sur la fonction érectile.
- Les diurétiques thiazidiques : ils sont responsables de dysérection deux fois plus souvent que le placebo, ou les autres traitements de l'hypertension artérielle. La spironolactone peut être responsable de dysfonction érectile et de diminution de la libido.

Antidépresseurs

Leur rôle est à distinguer de la dysfonction érectile engendrée par l'état dépressif (cf. infra « Interrogatoire ».)

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont aujourd'hui les médicaments du traitement de la dépression. Plus de 50 % des patients traités rapportent des troubles sexuels, mais de façon variable en fonction des produits utilisés. Dans la grande majorité des cas les troubles sexuels induits par l'utilisation des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont des troubles de l'orgasme et du désir. Les antidépresseurs tricycliques, également utilisés pour le traitement de l'éjaculation précoce, semblent impliqués dans des troubles de l'orgasme plutôt que dans la survenue de dysfonction érectile.

Neuroleptiques

L'action antidopaminergique des neuroleptiques peut avoir des effets délétères sur la réponse sexuelle, notamment par le biais de l'hyperprolactinémie. Les actions adrénolytiques, antihistaminiques, anticholinergiques et modulatrices de la réponse

sérotoninergique peuvent également induire des troubles sexuels complexes associant troubles du désir, de l'excitabilité et de l'orgasme [21].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les statines ont montré dans de récentes études une amélioration de la fonction érectile, par une réduction des facteurs de risque cardiovasculaires (étude ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]) [17].

Causes neurobiologiques et psychologiques

Lors d'une première consultation pour dysfonction érectile, une maladie psychiatrique doit être recherchée, mais également toutes les circonstances socio- et psychoaffectives pouvant interférer avec la sexualité et susceptibles de générer ou de pérenniser une dysfonction érectile (accord professionnel fort), comme un trouble d'addiction ou un syndrome dépressif.

Une angoisse quant à la performance sexuelle est très fréquente, particulièrement en cas de personnalité anxieuse, maintenant le cercle vicieux de « l'échec » ; tout comme des événements de vie qu'ils soient négatifs (chômage, décès, infertilité, etc.) ou positifs (promotion, nouvelle rencontre, naissance, etc.), survenus dans les 3 à 6 mois avant l'apparition de la dysfonction érectile.

Il est fortement recommandé au médecin de recueillir des renseignements sur la partenaire : sur son attitude et sa motivation sexuelle, sur l'existence de troubles sexuels (diminution du désir, dyspareunie, anorgasmie), sur ses problèmes gynécologiques éventuels, son statut hormonal (ménopause), ses antécédents chirurgicaux pelviens et sénologiques, le mode de contraception (accord professionnel fort).

Au cours de cette approche, la suspicion d'un trouble de la personnalité, d'une pathologie psychotique ou d'une paraphilie doit faire prendre un avis spécialisé, psychiatrique ou sexologique.

■ Diagnostic positif

Interrogatoire

C'est un diagnostic d'interrogatoire. Celui-ci doit confirmer la plainte du patient. Une question simple est proposée, par exemple : « Donc, vous avez un problème d'érection (ou de manque de rigidité) pendant les rapports ? », dont la valeur diagnostique paraît équivalente à l'utilisation de l'International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5)[1] dans sa version courte, autoquestionnaire validé, largement utilisé dans toutes les études sur le sujet. La réponse à cette question peut être facilitée par l'utilisation du score de rigidité : Hardness Erection Score (HES). Une écoute active, sans préjugé, respectant la confidentialité, paraît essentielle à la bonne conduite de l'interrogatoire, et met en confiance le patient. Une durée minimale de trois mois est admise pour confirmer le diagnostic (en dehors des dysfonctions érectiles dues à un traumatisme ou à une chirurgie pelvienne).

Évaluer le retentissement de la dysfonction érectile

Il est recommandé au praticien d'essayer d'évaluer le retentissement psychologique de la dysfonction érectile chez le patient et sur sa vie de couple, en tenant compte de son vécu sexuel (veuvage, divorce, rencontre récente, etc.).

Diagnostic des autres troubles sexuels

C'est également un diagnostic d'interrogatoire. Il visera à rechercher un trouble du désir, de l'éjaculation, des douleurs pendant les rapports, ou une anomalie morphologique de la verge (courbure, maladie de Lapeyronie).

L'association de la dysfonction érectile avec un autre trouble sexuel est fréquente et est un facteur de complexité pour sa prise en charge. Le patient devra être adressé à un spécialiste, urologue, sexologue, endocrinologue ou psychiatre.

[1] Version française validée du International Index of Erectile Function-6 (IIEF-6).

Caractérisation de la dysfonction érectile

Une fois la dysfonction érectile confirmée, il est recommandé de rechercher la présence d'autres critères diagnostiques et pronostiques :

- le caractère primaire (c'est-à-dire existant depuis le début de la vie sexuelle) ou secondaire, acquis, de la dysfonction érectile ;
- le caractère inaugural ou réactionnel à un autre trouble sexuel ;
- le caractère brutal (où il convient de rechercher une circonstance déclencheuse) en faveur d'une cause psychologique prédominante, ou progressif, pouvant orienter vers une cause organique ;
- le caractère permanent ou situationnel (par exemple, selon la partenaire) ;
- la persistance d'érections nocturnes et/ou matinales spontanées qui évoque en premier lieu une origine psychologique ;
- la sévérité de cette dysfonction érectile :
  - par le délai entre l'apparition du trouble et la consultation (il semble que plus longue est la durée, plus complexe est la prise en charge),
  - par l'existence ou non d'une capacité érectile résiduelle (tumescence ou rigidité suffisante ou non pour une pénétration),
  - par la possibilité d'érections provoquées (masturbation, etc.),
  - par la persistance des érections nocturnes et/ou matinales spontanées. Une dysfonction érectile réactionnelle, situationnelle, associée à la présence d'érections spontanées ou provoquées de bonne qualité évoque une problématique psychogène prédominante. Le maintien d'une capacité érectile résiduelle est a priori un facteur de bon pronostic et peut permettre de rassurer le patient.

Histoire sexuelle

Il convient de questionner le patient sur sa vie sexuelle antérieure, et l'existence éventuelle de difficultés sexuelles lors des premières expériences à l'âge adulte, d'agression sexuelle, notamment dans l'enfance.

Recherche des pathologies et facteurs pouvant favoriser ou aggraver une dysfonction érectile

Il est recommandé de rechercher systématiquement les antécédents ou les symptômes orientant vers une pathologie organique, mais aussi vers des problèmes psychologiques, susceptibles de déclencher ou d'aggraver une dysfonction érectile et pouvant bénéficier d'un traitement spécifique. Une origine iatrogénique sera toujours à rechercher, par la modification d'un traitement pharmacologique ou l'existence d'un antécédent abdominopelvien.



L'interrogatoire peut être complété par l'administration d'un autoquestionnaire qui permet de quantifier la sévérité de la dysfonction érectile et de réévaluer les symptômes au cours du temps.

D'autres autoquestionnaires permettent d'identifier les autres troubles sexuels. Ces questionnaires et les calculateurs ont été regroupés sur une application disponible sur Apple Store (Imale®) et sur un site internet (Imale.org) accessible aux médecins et aux patients.

Examen clinique

Un examen clinique est recommandé chez tous les patients (accord professionnel fort).

Cet examen général comportera :

- un examen urogénital — appréciation des caractères sexuels secondaires : testicules (taille, consistance), pénis (recherche d'un phimosis, d'une maladie de Lapeyronie ou d'autres anomalies morphologiques), toucher rectal après 50 ans (à partir de 45 ans dans les cas d'antécédents familiaux) ; examen des seins ;
- un examen cardiovasculaire — prise de tension artérielle du pouls et des pouls périphériques, recherche d'un souffle artériel, mesure du périmètre abdominal ;
- un examen neurologique orienté : réflexes ostéotendineux et cutanés plantaires, sensibilité des membres inférieurs, en particulier des pieds, et recherche d'une anesthésie en selle (au

moment du toucher rectal), réflexes crémastériens (contraction du muscle crémastérien homolatéral après stimulation sensitive superficielle du tiers supérieur et antéromédial de la cuisse, en remontant vers l'aine) et bulbocaverneux (contraction des muscles bulbocaverneux et bulbospongieux réflexe à une pression du gland).

■ Examens complémentaires à réaliser dans le bilan initial

Le bilan recommandé est essentiellement biologique (accord professionnel fort) :

- glycémie à jeun si le patient n'en a pas eu dans les 12 mois précédents, avec hémoglobine glycosylée (HbA1c) si le patient est diabétique connu ;
- bilan d'une anomalie lipidique (BAL), s'il n'y en a pas eu dans les 12 mois précédents ;
- numération formule sanguine (NFS), ionogramme, créatininémie, bilan hépatique s'il n'y a pas eu de bilan depuis cinq ans, sauf anomalie clinique ;
- recherche d'un déficit androgénique biologique, recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque (existence d'une maladie chronique, corticothérapie au long cours, infertilité, de cryptorchidie opérée, de cure de varicocèle ou d'orchidectomie, notamment pour cancer du testicule, etc.) ou en cas de signes cliniques évocateurs, comme une diminution du désir sexuel ou de la fréquence et de la qualité des érections nocturnes, des troubles de l'éjaculation. Le dosage de la testostéronémie totale et biodisponible est préconisé le matin entre 8 heures et 11 heures. Si le dosage est inférieur à la normale, il est recommandé de le contrôler à nouveau par une deuxième détermination associée à un dosage de la *luteinizing hormone* (LH), grade A, de 2 à 4 semaines après. Le dosage de la prolactine est justifié en cas de taux très bas de testostéronémie et d'orientation clinique, même si la découverte d'un adénome hypophysaire reste exceptionnelle (grade A) ;
- dosage de l'antigène spécifique de la prostate (*prostate specific antigen* [PSA]) total chez les hommes rapportant des troubles mictionnels à partir de 50 ans et à partir de 45 ans en cas d'antécédents familiaux ; a fortiori, si l'on envisage une androgénothérapie, afin de dépister un cancer de la prostate infraclinique.

Aucune autre exploration n'est recommandée en première intention dans la prise en charge initiale d'un patient présentant une dysfonction érectile.

■ Prise en charge initiale de la dysfonction érectile

Il convient d'informer le patient que la prise en charge peut être pluridisciplinaire, en association avec un sexologue, puis le suivi peut être pratiqué par le médecin généraliste.

La participation active de la partenaire doit être incluse dans cette prise en charge, et un dépistage d'une dysfonction sexuelle féminine est recommandé.

Information sexuelle

Une information sexuelle expliquera la physiologie de l'érection, le mécanisme des pannes et celui de l'anxiété de performance ainsi que la prévalence de la dysfonction érectile et l'évolution de la sexualité avec l'âge et apportera, si nécessaire, des informations adaptées sur la sexualité féminine, ses spécificités (physiologie, ménopause, grossesses), ses troubles (sécheresse vaginale, infections urinaires, etc.). Le but est de rassurer et de dédramatiser, de façon adaptée à l'âge et à la demande, en prenant en compte si possible la partenaire (accord professionnel fort).

Conseils d'hygiène de vie

L'intervalle entre l'apparition de la dysfonction érectile et les premiers événements cardiovasculaires (de 3 à 5 ans selon Jackson) permet d'entreprendre une politique de réduction des facteurs de risque cardiovasculaires. Elle permettra une amélioration de la fonction érectile et une meilleure réponse au traitement.

La lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires impose de réguler la pression artérielle, d'équilibrer le diabète et l'hypercholestérolémie. Des règles hygiénodiététiques sont à proposer avec l'arrêt du tabac et de toutes substances addictives, un régime alimentaire, et la lutte contre la sédentarité (grade B). Le patient doit être incité à pratiquer une activité physique modérée de façon régulière. La perte de poids est nécessaire en cas de surpoids.

Modification des traitements iatrogènes pour l'érection

De très nombreux traitements sont susceptibles d'avoir un effet délétère sur l'érection, mais également sur la libido. La première recommandation, avant d'envisager un changement de traitement, est de vérifier le rapport chronologique, notion essentielle, entre la mise en route du traitement et le début des troubles sexuels.

Antihypertenseurs

Si les troubles sexuels sont apparus après l'initiation d'un traitement antihypertenseur (consensus de Princeton II), chez le coronarien avéré ou potentiel comme le diabétique, la décision de changement du traitement n'est envisageable qu'après une évaluation cardiovasculaire par un cardiologue.

Chez l'hypertendu jeune sans facteur de risque :

- le bêtabloquant peut être arrêté avec les précautions habituelles pour une autre molécule (antagonistes calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 1 et 2) sans avis cardiologique préalable ;
- l'arrêt des diurétiques remplacés par un antihypertenseur d'une autre classe pose moins de problème que celui des bêtabloquants et l'avis cardiologique n'est pas indispensable en cas d'hypertension non compliquée.

Si la restauration de la fonction érectile est obtenue après l'arrêt du traitement incriminé, cela laisse présumer de sa responsabilité.

Antidépresseur

L'intrication possible avec des problèmes sexuels induits par le syndrome dépressif rend leur responsabilité difficile à évaluer. Une évaluation des troubles sexuels *avant* traitement est recommandée. Pour ne pas prendre le risque de déstabiliser la dépression en changeant de molécule, il peut être utile d'adjoindre au traitement initial un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (IPDE-5).

Antipsychotiques

En ce qui concerne les antipsychotiques, aucun traitement ne doit être changé ou arrêté sans l'avis du cothérapeute psychiatre. Dans le cas d'une psychose contrôlée et d'une relation de couple stable, il peut se discuter l'intérêt d'introduire un IPDE.

En pratique, la réalité de la responsabilité des médicaments, quelle que soit leur classe thérapeutique, est difficile à évaluer ; de plus, la connaissance par le patient des effets secondaires des traitements augmente leur fréquence d'apparition (effet nocebo). Lorsqu'un patient est ainsi persuadé de la responsabilité d'un traitement, il est possible de proposer un changement pour une autre molécule d'efficacité équivalente.

L'imputabilité de certains médicaments est reportée dans le Tableau 1.

Tableau 2.
Classification du risque de déclencher un événement cardiovasculaire lors d'un rapport sexuel selon la conférence de consensus de Princeton II.

Faible risque	Risque intermédiaire (reclasser après évaluation cardiologique)	Haut risque (réévaluer après bilan et traitement cardiologique)
Asymptomatique et < 3 FDRCV [a] Hypertension contrôlée Angor léger et stable (le traitement antiangineux pourra être sujet à modification) Absence d'ischémie myocardique après revascularisation (ETT nécessaire) Sténose aortique légère Dyspnée de stade I de la NYHA	Asymptomatique et ≥ 3 FDRCV [a] Classe à haut risque de déclencher un événement cardiovasculaire Angor modéré stable (ETT nécessaire) Infarctus du myocarde > 2 semaines et < 6 semaines (risque de nouvel infarcissement et d'arythmie maligne ; ETT nécessaire) Dyspnée de stade II de la NYHA (risque modéré d'aggravation des symptômes) Séquelle d'accident vasculaire non cardiaque (évaluation cardiologique nécessaire)	Angor réfractaire ou instable (augmentation du risque d'infarctus du myocarde) Hypertension non contrôlée (augmentation du risque d'événement cardiovasculaire) Dyspnée de stade III ou IV de la NYHA (augmentation du risque de décompensation cardiaque) Infarctus récent (< 2 semaines) Arythmies cardiaques à haut risque (risque de mort subite) Cardiopathies hypertrophiques obstructives Valvulopathie sévère à modérée

FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire ; ETT : échographie transthoracique ; NYHA : New York Heart Association.
[a] Genre exclu.

Abord sexothérapeutique de la dysfonction érectile

La prise en charge psychologique de la dysfonction érectile comporte de nombreux volets : interprétation psychodynamique de transfert d'anxiété, désensibilisation systématique, concentration sensorielle, thérapie de couple, thérapie cognitivo-comportementale, éducation sexuelle, exercice de masturbation, etc. Il n'est pas démontré qu'une technique soit meilleure qu'une autre, seule ou combinée. Leur bénéfice permettrait une amélioration de la qualité de la relation de couple ainsi que de leur sexualité. La psychothérapie sexuelle se définit selon quatre axes :

- éliminer ou réduire l'anxiété de performance ;
- comprendre le contexte dans lequel la relation sexuelle a lieu ;
- permettre une éducation psychosexuelle et une modification des schémas sexuels ;
- identifier et prévenir les abandons prématurés de thérapie médicamenteuse.

Toutefois, de larges études randomisées et contrôlées démontrant l'efficacité de ces thérapies manquent encore. Elles sont à recommander particulièrement en cas de conjugopathie.

Traitement médicamenteux d'aide à l'érection

Traitement oral : inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5

Les IPDE-5 représentent actuellement le traitement oral de référence en première intention dans la dysfonction érectile (grade A).

Ils ont pour rôle de prolonger la relaxation musculaire lisse secondaire à l'action de la voie nitrergique de la guanosine monophosphate (GMP) cyclique.

Quels que soient le mode d'administration et la molécule, des taux d'efficacité entre 65 et 85 % sont généralement retenus sur l'ensemble des études. Les effets secondaires de ces molécules sont d'intensité minime à modérée : essentiellement des bouffées vasomotrices, des céphalées, des sensations vertigineuses, une altération de la vision des couleurs, une dyspepsie, des palpitations, une congestion nasale, des douleurs dorsales. Le respect strict de leurs contre-indications, dont la principale est la prise de dérivés nitrés ou de donneurs de NO et de leurs précautions d'emploi, en particulier les interactions médicamenteuses, est indispensable avant l'instauration du traitement.

Avant d'établir un traitement d'aide à l'érection, le consensus de Princeton doit être respecté (Tableau 2).

- Chez tous les patients ayant ou non une pathologie cardiovasculaire connue, avant l'instauration d'un traitement d'aide à l'érection quel qu'il soit, il est recommandé de vérifier l'aptitude à l'exercice physique que représente le rapport sexuel. Le patient doit être capable de faire facilement soit la montée de deux étages (un étage pour une partenaire habituelle, car le travail cardiaque dans le cadre d'un rapport extraconjugal est presque multiplié par deux), soit 20 minutes de marche par jour. Si le patient est jugé « inapte » à l'activité sexuelle, et après contrôle cardiovasculaire, un programme d'exercices graduels peut être proposé, qui permet une réévaluation ultérieure en vue d'un traitement.
- S'il n'y a pas de maladie coronarienne connue, chez un patient actif et asymptomatique à l'occasion d'efforts réguliers, avec peu ou pas de facteurs de risque cardiovasculaire (< 3 facteurs de risque), les IPDE-5 sont autorisés sans exploration cardiologique préalable.
- Chez un patient sédentaire et/ou présentant plus de trois facteurs de risque, les IPDE-5 ne doivent pas être prescrits sans un avis cardiologique ; c'est le cardiologue qui jugera de la nécessité d'un test d'effort.
- Chez un patient coronarien connu, un avis cardiologique est nécessaire avant d'initier le traitement.

Il est recommandé au médecin d'expliquer au patient les modalités de prise : il s'agit d'un traitement facilitateur de l'érection, à la demande, ou en prise quotidienne, une fois par jour au même moment de la journée, nécessitant une stimulation sexuelle, dont l'effet peut être visible dès la première prise, mais dont les résultats peuvent encore s'améliorer au fil du traitement ; ce qui nécessite un minimum de quatre à six essais.

Cet encadrement de prescription est indispensable, puisque l'on sait qu'une cause fréquente d'échec du traitement oral est l'absence d'explications (prescription « sèche »).

Pour un traitement à la demande, il est recommandé de prendre le comprimé environ une heure avant le rapport. En dehors des cas particuliers, il faut prescrire le dosage le plus faible (prise concomitante d'un traitement agissant sur le cytochrome P450 : kétoconazole, érythromycine, cimétidine, etc., insuffisance hépatique ou rénale sévère). Le traitement quotidien permet de limiter l'anxiété liée à la nécessité de préméditer les rapports sexuels et la fréquence des effets secondaires. Cependant, il doit être pris tous les jours et peut être plus onéreux que le traitement à la demande chez des couples ayant moins de huit rapports sexuels par semaine.

Les IPDE-5 ne sont pas remboursés par l'assurance-maladie.

Les produits disponibles sont le sildénafil (Viagra® 25, 50 et 100 mg), le vardenafil (Lévitra® 10 mg, orodispersible, et 20 mg) et le tadalafil (Cialis® 10 et 20 mg à la demande, 2,5 et 5 mg en prise quotidienne). La forme de tadalafil 5 mg en prise quotidienne possède également une indication dans les troubles urinaires du bas appareil avec ou sans dysfonction érectile.

Traitements locaux

Injections intracaverneuses de prostaglandine E1

Sauf exception, elles ne font pas partie de la prise en charge de première intention. La prostaglandine E1 (PGE-1) est un

agent inducteur de l'érection : la stimulation de récepteurs intracaverneux provoque une relaxation du muscle lisse par augmentation de la concentration de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (Fig. 1). Les injections intracaverneuses (IIC) de PGE-1 permettent une érection dans 55 à 93 % des cas, selon l'étiologie. Les indications des IIC sont principalement l'échec du traitement oral, la chirurgie carcinologique pelvienne et ces injections sont remboursées par l'assurance-maladie chez les diabétiques (avec complication neurologique), après chirurgie ou radiothérapie abdominopelvienne, dans les maladies neurologiques et en cas de séquelles de priapisme si la prescription est faite sur une ordonnance dite d'exception.

Les produits disponibles en France sont l'Edex® (10 et 20 µg) et le Caverjectdual® (10 et 20 µg).

Les principaux effets secondaires sont :

- des douleurs, pouvant intéresser jusqu'à 29 % des patients, essentiellement au début du traitement, et qui s'amendent en général progressivement au fil des injections ;
- un hématome au point de ponction, sans caractère de gravité ;
- des érections pharmacologiquement prolongées, voire un priapisme, rapporté dans 1 ou 2 % des cas ;
- une fibrose localisée des corps caverneux (de 0,8 à 23,3 % des cas).

Le respect strict des contre-indications est nécessaire avant instauration de ce traitement. En raison du passage de l'alprostadil dans le sperme et le liquide séminal, le traitement devra être évité chez un patient dont la partenaire est enceinte ou susceptible de l'être. Les IIC ne sont pas contre-indiquées dans les pathologies cardiovasculaires, ni en cas de traitement anticoagulant.

Prostaglandine E1 intra-uréthrale

C'est le même mécanisme d'action que les IIC. La voie intra-uréthrale évite l'injection.

Il n'est pas remboursé, quelle que soit la pathologie à l'origine de la dysfonction érectile. La diffusion de la PGE-1 par cette voie (Muse® 500 et 1000 µg) est moins efficace que par IIC (environ 50 %). Les effets secondaires sont essentiellement l'apparition de douleurs, dans 5 à 32,7 % des cas, une baisse très modérée de la tension artérielle systolique et diastolique dans 0 à 3,6 % des cas et des vertiges dans 1 à 5,5 % des cas.

Vacuum

Il s'agit d'un système mécanique permettant une érection passive du fait de la dépression induite par une pompe à vide reliée à un cylindre dans lequel est placée la verge. Le remplissage sanguin obtenu est maintenu en place grâce à un anneau élastique compressif placé à la base du pénis. Son efficacité est de 40 à 80 % dans la littérature en fonction de l'expérience du thérapeute. Il n'y a aucun remboursement de l'appareil.

Traitement chirurgical : implants péniens

Il s'agit de la mise en place chirurgicale de deux implants, un dans chaque corps caverneux, entraînant une érection mécanique. Ils sont indiqués en cas d'échec des autres thérapeutiques ou si le patient ne souhaite pas poursuivre les IIC ou l'utilisation d'un vacuum. Ils se substituent de façon définitive au tissu érectile : il s'agit donc d'un traitement de troisième « ligne ».

Chez les patients présentant une prothèse fonctionnelle, chez des couples sélectionnés, et parfaitement informés, le taux de satisfaction est très élevé allant de 79 à 98 % [22].

Le médecin généraliste doit connaître leur existence pour savoir, le cas échéant, orienter son patient vers l'urologue spécialisé dans cette chirurgie.

Traitements hormonaux du déficit androgénique

Une hormonothérapie substitutive par les androgènes ne doit être entreprise qu'en cas d'indication claire, c'est-à-dire devant des signes cliniques évocateurs de déficit androgénique confirmés biologiquement par deux dosages de testostéronémie inférieurs à la normale (grade A).

La prescription initiale de testostérone est aujourd'hui réservée aux endocrinologues, urologues et gynécologues pour toutes les formes et tous les produits. Le respect strict des contre-indications est indispensable, avant l'instauration d'une androgénothérapie substitutive. Il s'agit d'un traitement au long cours, nécessitant une surveillance clinique et biologique régulière. Cette surveillance est une responsabilité partagée : le médecin doit insister auprès du patient sur la nécessité de bilans périodiques de ce traitement (PSA, NFS), instauré a priori à vie.

Un algorithme décisionnel de prise en charge est proposé en Figure 3.

■ Conclusion

La dysfonction érectile est la plupart du temps plurifactorielle, et altère la qualité de vie. Une bonne connaissance de la physiopathologie et un interrogatoire précis couplé à un examen clinique adapté permettent la plupart du temps de faire la lumière sur les étiologies. La prise en charge doit être en fonction des attentes du patient : il est important de lui expliquer de façon objective les tenants et les aboutissants des différents traitements qui peuvent lui être proposés. En cas de situation complexe (pathologie psychiatrique sous-jacente, malformation anatomique ou d'autres troubles sexuels associés), il devra être orienté vers un spécialiste urologue, psychiatre ou endocrinologue selon le trouble. Enfin, il est essentiel pour le médecin généraliste de dépister une dysfonction érectile chez ses patients, en raison du risque d'événement cardiovasculaire dans les trois ans suivant l'apparition d'une dysfonction érectile, qui peut être évité moyennant une correction des facteurs de risque cardiovasculaire, permettant de façon efficace de diminuer l'incidence d'événements graves en cas de prise en charge précoce.

“ Points essentiels

- L'interrogatoire est fondamental : la présence d'érections nocturnes et matinales avec absence d'érection lors des rapports évoque très fortement une origine psychogène, mais une étiologie organique est toujours à rechercher.
- Le bilan de base de la dysfonction érectile doit comprendre la recherche des facteurs de risque cardiovasculaires, une glycémie à jeun, un bilan d'exploration lipidique et testostérone totale.
- L'échographie Doppler pénienne ne fait pas partie du bilan de base de la dysfonction érectile.
- La présence de plus de deux facteurs de risque cardiovasculaires (sans compter le genre) doit conduire à une consultation cardiologique afin de démasquer une insuffisance coronaire sous-jacente.
- Un trouble sexuel associé doit être recherché et doit faire conduire à une consultation spécialisée en fonction du trouble associé (urologue : malformation anatomique ou pathologie des organes génitaux externes ; endocrinologue : hypogonadisme périphérique ou hypogonadotrope ; sexologue : trouble du désir ou de l'éjaculation, etc.).
- Les inhibiteurs de la 5-phosphodiestérase favorisent le maintien de l'érection, mais une stimulation sexuelle est nécessaire à son initiation, et ils restent non remboursés.

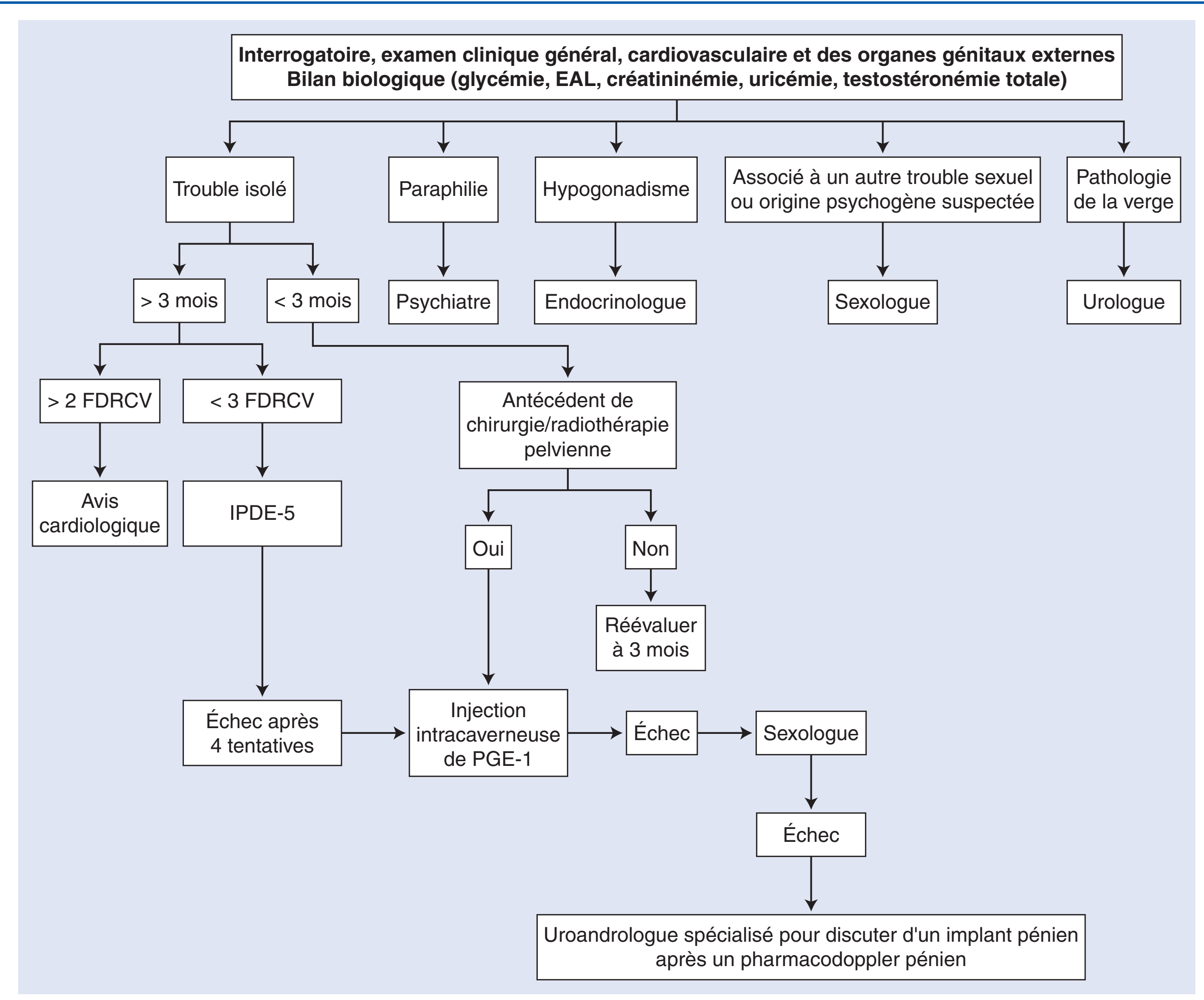


Figure 3. Arbre décisionnel. Conduite à tenir devant une plainte pour dysfonction érectile. FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire ; IPDE-5 : inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 ; PGE-1 : prostaglandine E1.



■ Références

[1] Droupy S. Epidemiology and physiopathology of erectile dysfunction. *Ann Urol* 2005;**39**:71–84.

[2] Giuliano F, Chevret-Measson M, Tsatsaris A, Reitz C, Murino M, Thonneau P. Prevalence of erectile dysfunction in France: results of an epidemiological survey of a representative sample of 1004 men. *Eur Urol* 2002;**42**:382–9.

[3] Meuleman EJ, Hatzichristou D, Rosen RC, Sadovsky R. Diagnostic tests for male erectile dysfunction revisited. Committee Consensus Report of the International Consultation in Sexual Medicine. *J Sex Med* 2010;**7**:2375–81.

[4] Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al. The Princeton III Consensus Recommendations for the Management of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc* 2012;**87**:766–78.

[5] Cour F, Fabbro-Peray P, Cuzin B, Bonierbale M, Bondil P, de Crecy M, et al. Recommendations to general practice doctors for first line management of erectile dysfunction. *Prog Urol* 2005;**15**:1011–20.

[6] Alsaid B, Bessede T, Diallo D, Karam I, Uhl JF, Delmas V, et al. Computer-assisted anatomic dissection (CAAD): evolution, methodology and application in intra-pelvic innervation study. *Surg Radiol Anat* 2012;**34**:721–9.

[7] Alsaid B, Bessede T, Diallo D, Moszkowicz D, Karam I, Benoit G, et al. Division of autonomic nerves within the neurovascular bundles distally into corpora cavernosa and corpus spongiosum components: immunohistochemical confirmation with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol* 2011;**59**:902–9.

[8] Alsaid B, Bessede T, Karam I, Abd-Alsamad I, Uhl JF, Benoit G, et al. Coexistence of adrenergic and cholinergic nerves in the inferior hypogastric plexus: anatomical and immunohistochemical study with 3D reconstruction in human male fetus. *J Anat* 2009;**214**:645–54.

[9] Alsaid B, Karam I, Bessede T, Abdlsamad I, Uhl JF, Delmas V, et al. Tridimensional computer-assisted anatomic dissection of posterolateral prostatic neurovascular bundles. *Eur Urol* 2010;**58**:281–7.

[10] Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;**7**(1Pt2):445–75.

[11] Stenzl A. Pelvic neuroanatomy and recovery of potency. *Eur Urol* 2009;**55**:284–6.

[12] Priviero FB, Leite R, Webb RC, Teixeira CE. Neurophysiological basis of penile erection. *Acta Pharmacol Sin* 2007;**28**:751–5.

[13] Jackson G, Boon N, Eardley I, Kirby M, Dean J, Hackett G, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 2010;**64**:848–57.

[14] Jackson G. The importance of risk factor reduction in erectile dysfunction. *Curr Urol Rep* 2007;**8**:463–6.

[15] Ryan JG, Gajraj J. Erectile dysfunction and its association with metabolic syndrome and endothelial function among patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2012;**26**:141–7.

[16] Ahmed MH. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction and associated high proportions of erectile dysfunction in men: innocent bystanders or accessories to the crime? *Diabetes Res Clin Pract* 2007;**75**:370–1.

[17] Bohm M, Baumhakel M, Teo K, Sleight P, Probstfield J, Gao P, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 2010;**121**:1439–46.

[18] McVary K, Foley KA, Long SR, Sander S, Curtice TG, Shah H. Identifying patients with benign prostatic hyperplasia through a diagnosis of, or treatment for, erectile dysfunction. *Curr Med Res Opin* 2008;**24**:775–84.

[19] McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006;**97**(Suppl. 2):23–8 [discussion 44–5].
[20] Everaert K, de Waard WI, Van Hoof T, Kiekens C, Mulliez T, D'Herde C. Neuroanatomy and neurophysiology related to sexual dysfunction in male neurogenic patients with lesions to the spinal cord or peripheral nerves. *Spinal Cord* 2011;**48**:182–91.
[21] Westheide J, Cvetanovska G, Albrecht C, Bliesener N, Cooper-Mahkorn D, Creutz C, et al. Prolactin, subjective well-being and sexual dysfunction: an open label observational study comparing quetiapine with risperidone. *J Sex Med* 2008;**5**:2816–26.
[22] Bettocchi C, Palumbo F, Spilotros M, Lucarelli G, Palazzo S, Battaglia M, et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. *J Sex Med* 2009;**7**(1Pt1):304–9.

L. Ferretti (Ludovic.ferretti@gmail.com).
G. Babin.
V. Queruel.
Département d'urologie, CHU Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France.

S. Droupy.
Département d'uro-andrologie, CHU Carémeau, place du Professeur-Robert-Debré, 30000 Nîmes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Ferretti L, Babin G, Queruel V, Droupy S. Dysfonction érectile. EMC - Urologie 2013;6(2):1-10 [Article 18-700-A-10].



■ 18-710-A-10

Éjaculation et ses troubles

B. Cuzin

Les troubles de l'éjaculation font partie des troubles sexuels les plus fréquents chez l'homme. Ils s'étendent de l'éjaculation prématurée à l'éjaculation retardée, dont le degré extrême est l'anéjaculation, en passant par l'éjaculation rétrograde. La réponse sexuelle est généralement conceptualisée en plusieurs étapes interactives : le désir, l'excitation, l'orgasme et la résolution. Durant l'activité sexuelle, des niveaux croissants d'excitation sexuelle permettent d'atteindre un seuil déclenchant la réponse éjaculatoire qui typiquement clôt l'épisode sexuel chez l'homme. Si la fonction éjaculatoire est indispensable à la survie de l'espèce, elle ne l'est pas pour l'individu. D'un point de vue évolutionniste, on peut penser que l'orgasme couplé à l'éjaculation permet d'assurer au mieux cette perpétuation de l'espèce humaine. Cependant, au cours de l'évolution, l'importance et l'influence des hormones et des phéromones sur le comportement sexuel a diminué. Au contraire, l'importance des récompenses est devenue majeure. Chez l'être humain, le but du comportement sexuel n'est plus le coït vaginal mais la recherche des plaisirs érotiques, et surtout de l'orgasme, procurés par la stimulation du corps et des zones érogènes. C'est pourquoi l'homme module et ralentit généralement son éjaculation. Si, au cours de ces dernières années, l'étude des dysfonctions sexuelles s'est plus intéressée à la dysfonction érectile, les connaissances sur les troubles de l'éjaculation ont progressé également, s'appuyant sur l'approche expérimentale, basée sur une organisation structurelle anatomique commune chez les mammifères dont l'homme.

Mots-clés : Troubles de l'éjaculation ; Étiologie ; Épidémiologie ; Diagnostic ; Traitement médicamenteux ; Psychothérapies associées

Plan

■ Éjaculation

Réponse éjaculatoire périphérique

Le sperme est constitué des spermatozoïdes en provenance de l'épididyme et des sécrétions des glandes bulbo-urétrales, de la prostate et des vésicules séminales. L'ensemble des organes et des structures anatomiques impliqués dans la survenue de l'éjaculation reçoit à la fois une innervation sympathique et parasympathique. Les observations cliniques ainsi que les données anatomiques et pharmacologiques ont fourni une vision globale du contrôle autonome périphérique de l'émission : les mécanismes parasympathiques cholinergiques participent au contrôle de la sécrétion épithéliale des glandes sexuelles accessoires et les mécanismes sympathiques adrénergiques sont responsables de la contraction des fibres musculaires lisses du tractus séminal et du col vésical. Les contractions des muscles striés pelvipérinéaux sont commandées par les efférences somatomotrices émergeant de la moelle épinière sacrée chez l'homme et atteignant les muscles striés pelvipérinéaux via le nerf honteux. L'innervation afférente du tractus séminal n'a pas fait l'objet de beaucoup de travaux et son rôle fonctionnel demeure mal connu. Il apparaît cependant que plusieurs voies afférentes projetant vers les niveaux thoracolombaire et lombosacré aient un rôle activateur sur la réponse

Volume 7 > n°1 > janvier 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)41646-1

éjaculatoire. Les deux phases de l'éjaculation sont médiées par des réflexes organisés aux étages spinaux thoracolombaire et lombosacré [1].

Contrôle central de l'éjaculation

Les centres spinaux sympathiques thoracolombaires, parasympathique et somatique moteur sacrés jouent un rôle primordial dans l'éjaculation. La modulation cérébrale des centres spinaux thoracolombaires et sacrés fait intervenir des neurones du tronc cérébral (notamment du noyau paragigantocellulaire [PGi]) exerçant un tonus inhibiteur sur le réflexe d'expulsion comprenant des stimuli sensoriels d'origine pénienne comme branche afférente et des messages moteurs à destination des muscles striés pelvipérinéaux comme branche efférente [2]. Le réseau cérébral fait partie d'un plus ample réseau participant au contrôle des différentes composantes de la réponse sexuelle (notamment l'érection) et regroupe des structures cérébrales corticales, thalamiques et hypothalamiques intégratives, et des centres moteurs hypothalamiques et pontins. Parmi ces différentes structures, l'aire préoptique médiane (APOM) via ses projections sur le PGi et le noyau paraventriculaire (NPV) via ses projections sur les neurones préganglionnaires autonomes des centres spinaux de l'éjaculation jouent un rôle essentiel dans le processus éjaculatoire [3]. L'étendue du réseau cérébral responsable de la réponse éjaculatoire implique la participation de différents neurotransmetteurs et neuromodulateurs. Parmi ceux-ci, la dopamine, la 5-hydroxytryptamine (5-HT) et l'ocytocine (OT) jouent un rôle particulièrement important.

■ Neuropharmacologie de l'éjaculation

De nombreuses données expérimentales montrent le rôle activateur de la dopamine dans la réponse éjaculatoire.

L'effet proéjaculateur de la dopamine semble être médié par les sous-types D2/3 des récepteurs dopaminergiques de l'APOM mais aussi du NPV [4]. L'effet inhibiteur de la 5-HT cérébrale sur la réponse éjaculatoire est bien documentée mais son action est rendue complexe par l'existence de multiples sous-types de récepteurs sérotoninergiques qui peuvent avoir un rôle opposé selon leur nature pré- ou postsynaptique [5]. Chez l'homme, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui augmentent le tonus sérotoninergique, ont un effet inhibiteur sur l'éjaculation et les récents essais cliniques montrent que leur utilisation représente une stratégie pharmacologique efficace dans le traitement de l'éjaculation prématurée (EP) [6]. Enfin, des résultats expérimentaux indiquent que l'OT, au niveau cérébral, possède une activité facilitatrice sur le processus éjaculatoire [2, 7–10].

■ Éjaculation prématurée

Pathophysiologie

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs études ont suggéré que l'éjaculation prématurée primaire (EPP) et acquise pouvaient être en lien avec des troubles somatiques et/ou des désordres neurobiologiques. Les facteurs somatiques identifiés sont l'hypersensibilité du gland [11], une représentation corticale plus importante du nerf honteux [12], des désordres de la neurotransmission sérotoninergique centrale [13, 14], la dysfonction érectile [15], les prostatites chroniques [16, 17], certaines molécules (par exemple raboxétine [18], citalopram [19]) ou les drogues [19, 20], les douleurs pelviennes chroniques [21], la varicocèle [22], et les troubles de la thyroïde [23, 24]. Il est à noter toutefois qu'aucune de ces étiologies n'est établie par des études à grandes échelles et solides. Des études récentes ont suggéré que chez certains hommes, des variations neurobiologiques et génétiques pourraient participer à la pathophysiologie de l'EPP et que ce trouble pourrait être influencé et maintenu par des facteurs psychologiques et environnementaux [25, 26]. Des auteurs [27] font l'hypothèse que l'EPP chez l'homme pourrait être expliquée soit par une hyposensibilité des récepteurs 5-HT2C et/ou une hypersensibilité des récepteurs 5-HT1A [27]. La dysrégulation en sérotonine comme hypothèse étiologique de l'EP n'expliquerait que 2 à 5 % des plaintes d'EP de la population générale [25]. En conclusion, l'étiologie exacte de l'EP n'est pas connue. Une revue récente de la littérature [28] a montré que la qualité des études soutenant les étiologies biologiques et psychologiques n'étaient pas suffisantes. Il existe en revanche des résultats suffisants concernant le rôle de l'arrêt des substances opioïdes, de la prostatite chronique et de la thyroïde dans l'éjaculation prématurée acquise (EPA) en association avec des facteurs psychogènes. Il semble donc que les déterminants de l'EP soient complexes et multifactoriels, déterminants que la réaction individuelle de la partenaire frustrée par la dysfonction sexuelle peut certainement exacerber et perpétuer. Il est donc important de comprendre l'étiologie au niveau individuel afin de proposer un traitement approprié pouvant combiner plusieurs approches.

Définition

L'EP est considérée comme la dysfonction sexuelle masculine la plus fréquente. Sa définition a cependant longtemps été plutôt floue.

Des études observationnelles rigoureuses du comportement éjaculatoire humain ont été menées ces années. Elles nous permettent maintenant de disposer de références objectives. L'utilisation du chronomètre a montré que 90 % des hommes qui consultent pour EP primaire éjaculent dans la minute qui suit la pénétration (40 % le font dans les 15 secondes et 70 % dans les 30 secondes). Parmi les hommes qui éjaculent en une à deux minutes après la pénétration, 10 % seulement réclament un traitement. Par ailleurs, si la précision de l'évaluation par chronomètre est indispensable pour la recherche, et pour l'évaluation des résultats des essais cliniques, il s'est avéré que l'estimation subjective de la latence éjaculatoire par l'homme ou sa partenaire étaient très bien corrélées à l'évaluation chronométrée et suffisaient en pratique clinique. Ces éléments ont amené l'International Society for Sexual Medicine (ISSM) [29] à identifier le besoin d'une nouvelle définition de l'EP basée sur les preuves. L'EP est caractérisée par :

- une éjaculation qui survient toujours, ou presque toujours, avant la pénétration vaginale, ou au cours de la minute qui la suit ;
- une incapacité à retarder l'éjaculation lors de toutes ou presque toutes les pénétrations vaginales ;
- des conséquences personnelles négatives, telles que frustration, soucis, souffrance psychologique et/ou l'évitement de l'intimité sexuelle.

Actuellement, l'Association américaine de psychiatrie élabore de nouvelles définitions des pathologies mentales et comportementales (DSM-V) et une proposition a été faite pour l'EP (Tableau 1), qui prend en compte la physiopathologie et les propositions thérapeutiques [25].

Prévalence

Il manque des données fiables sur la prévalence de l'EP primaire ou acquise dans la population générale. Les données disponibles sont hétérogènes car les patients sont issus de sous-populations, avec des définitions variables et qui sont mesurées de manière variable (basées sur le praticien ou autorapportées). D'autre part, les variations locales ou régionales de prévalence doivent être considérées comme influencées par la culture et/ou la politique. Enfin, elles peuvent varier selon l'ethnie et le statut social [30]. Les études montrent une prévalence variant de 3 à 30 %

Dans l'étude Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors (GSSAB), une enquête internationale réalisée chez 27 500 hommes et femmes âgés de 40 à 80 ans, mesurée par la méthode subjective de l'autodéclaration, environ 30 % des patients ont déclaré avoir une EP tous âges confondus [31, 32]. La perception de l'éjaculation « normale » peut varier selon les pays et selon qu'elle est évaluée par le patient ou sa partenaire [33]. Dans l'étude Premature Ejaculation Prevalence and Attitude Survey réalisée chez des patients

Tableau 1.
Proposition de classification des différents types d'EP pour le DMS V et prise en charge [25].

	EP primaire	EP acquise	EP variable	Dysfonction éjaculatoire semblable à EP
1	Latence très courte	(Très) courte latence	Latence normale	Latence normale ou longue
2	Neurobiologique Génétique	Médical Psychologique	Variation normale	Psychologique
3	Médicament	Médicament Psychothérapie	Rassurer	Psychothérapie
4	Faible prévalence	Faible prévalence	Prévalence élevée	Prévalence élevée

EP : éjaculation précoce.

de 18 à 70 ans et autodéclarée, la prévalence était de 22,7 %. Elle était similaire selon les pays et les groupes d'âge [34] (24,0 % aux États-Unis, 20 % en Allemagne et en Italie).

Des résultats similaires par tranches d'âge ont été rapportés au Brésil : Brazilian Sexual Life Study, où la prévalence de l'EP était 25,8 % chez 3332 hommes [35].

Dans une étude canadienne ayant utilisé la classification du DSM III dans une population d'hommes âgés de 18 à 60 ans, la prévalence n'est retrouvée qu'à 16 % chez les hommes et entre 9 et 14 % quand elle rapportée par leur partenaire [36]. En appliquant uniquement le critère de temps de la définition de l'ISSM (latence de l'éjaculation intravaginale [IELT], de une minute) dans une cohorte de 500 hommes avec mesure à l'aide d'un chronomètre, seuls 1 à 3 % des hommes auraient ce diagnostic [37, 38], sans tenir compte du contrôle ou de la détresse. Cette prévalence est plus en accord avec le nombre d'hommes recherchant un traitement pour leur EP. Cependant, une réponse clinique doit être apportée, même aux hommes ne présentant pas les critères de l'ISSM, même si la réelle prévalence est difficile à apprécier en pratique clinique [37]. Une étude récente rapporte une IELT médiane de 5,4 minutes (extrêmes : 0,55 à 44,1 minutes) dans le cadre d'une enquête multinationale (Pays-Bas, Royaume-Uni, États-Unis, Espagne, Turquie) [11]. L'IELT médiane décroît significativement avec l'âge de 6,5 minutes dans le groupe d'âge 18 à 30 ans, à 4,3 minutes dans le groupe d'âge supérieur à 51 ans ; elle est indépendante de l'utilisation d'un préservatif et de la présence d'une circoncision (sauf en Turquie). Une étude similaire conduite un peu après rapporte des résultats concordants avec une IELT médiane de six minutes (extrêmes : 0,1–15,2) [38].

■ Approche clinique

Étapes du diagnostic

Le diagnostic d'EP passe par plusieurs étapes [39, 40] :

- l'interrogatoire général et sexualité ;
- la classification du symptôme selon le mode de début et le type (primaire ou acquis, variable (ou situationnel) ou constant, amélioration de la performance sexuelle), la chronologie (avant ou après pénétration) ;
- l'identification des autres symptômes sexuels associés (par exemple dysfonction érectile) ;
- l'identification des étiologies et facteurs de risque sous-jacents (endocriniens, urologiques, psychosexuels, psychorelationnels) ;
- l'examen clinique urogénital ;
- la discussion des options de traitement selon les besoins du patient et de sa partenaire.

Intégrer la dimension de la partenaire et du couple

Les partenaires des hommes présentant des EP rapportent significativement plus de dysfonctions sexuelles avec satisfaction réduite, détresse augmentée, difficultés personnelles et troubles de l'orgasme que celles des patients sans EP [41, 42]. La dimension de couple doit donc être encouragée et intégrée si possible dans la prise en charge, en utilisant des approches individuelles et de couples, et en associant les types de thérapeutiques (pharmacologiques, psychologiques, sexologiques, comportementales).

Importance du suivi

Le suivi est important et permet [43] :

- de valider le diagnostic ;
- d'évaluer la progression du patient, l'efficacité des traitements et la tolérance des traitements pharmacologiques ;
- d'ajuster ou de modifier le traitement ;
- de s'assurer de l'adhésion du patient/couple au projet thérapeutique ;
- de s'assurer de l'adéquation de ce projet à la demande et aux connaissances du patient/couple.

La fréquence et la durée du suivi est proportionnelle à la complexité du trouble (associations d'autres symptômes sexuels chez le patient et/ou sa partenaire). La présence de la partenaire doit être évoquée et encouragée car elle permet d'apporter une prise en charge globale de couple. L'écoute individuelle du patient souffrant doit cependant être respectée.

■ Traitements

Les traitements médicamenteux susceptibles d'améliorer l'EP ont fait l'objet de méta-analyses récentes. Seule la dapoxétine a l'autorisation de mise sur la marché (AMM) en Europe dans certains pays, les autres médicaments sont prescrits « hors AMM ».

Dapoxétine

La dapoxétine (30 mg et 60 mg) a été évaluée dans cinq études randomisées en double aveugle versus placebo chez 6081 hommes âgés de plus de 18 ans [45]. Les paramètres mesurés étaient l'IELT, les questionnaires PEP (*premature ejaculation profile*) et CGIC (*clinical global impression of change*) et les effets secondaires. L'IELT moyenne et tous les items du PEP et du CGIC étaient augmentés de manière significative avec les deux dosages de dapoxétine versus placebo ($p < 0,001$). Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées (11,0 % pour 30 mg, 22,2 % pour 60 mg), les étourdissements (5,9 % pour 30 mg, 10,9 % pour 60 mg), les maux de tête (5,6 % pour 30 mg, 8,8 % pour 60 mg).

Tramadol

Une méta-analyse récente de sept publications [44] a montré que le tramadol pouvait augmenter la IELT de trois minutes environ (différence moyenne : 2,77 minutes ; intervalle de confiance [IC] [95 %] : 1,12–4,47 ; $p = 0,001$) et que les patients avaient significativement plus d'effets secondaires qu'avec le placebo (odds ratio [OD] : 2,89 ; IC (95 %) : 1,88–4,43 ; $p < 0,0001$).

Anesthésiants locaux

Le produit TEMPE (PSD 502)® est appliqué cinq minutes avant les relations sexuelles. Chez 537 patients, l'IELT est passé de 0,58 minute à 3,17 minutes au cours du traitement de trois mois en double aveugle, correspondant à une augmentation de 3,3 fois le délai avant éjaculation versus placebo ($p < 0,001$) [46]. Le produit a aussi amélioré de manière significative le contrôle éjaculatoire,

Tableau 2.
Traitement médicamenteux de l'EP [48].

Médicament	Dose	Mode d'utilisation	Effets secondaires	Augmentation relative de l'IELT (minutes)
ISRS avec AMM				
– dapoxetine	30–60 mg	À la demande	Nausées Diarrhées Maux de tête Étourdissements	2,5–3,0
Clomipramine	12,5–50 mg	À la demande Quotidien	Nausées Étourdissements Bouche sèche Hypotension Fatigue	4
ISRS sans AMM		Quotidien		
– escitalopram	20–40 mg		Fatigue	2
– fluoxetine	20–40 mg		Nausées	5
– fluvoxamine	25–50 mg		Diarrhées bâillements	1,5
– paroxetine	10–40 mg		Diaphorèse	8
– sertraline	50–200 mg		DE	5
			Libido diminuée	
Anesthésiants locaux – EMLA® – SS crème® – TEMPE (PSD 502)®	Crème crème Spray	À la demande	Pertes et pertes de sensibilité du vagin Irritation peau DE	4–8
IPDE5 – vardénafil	10 mg	À la demande	Maux de tête « Flush » Nausées	3
Tramadol	50 mg	À la demande	Étourdissements Somnolence Nausées Constipation	3,6–7,0

IELT : latence de l'éjaculation intravaginale ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; EP : éjaculation précoce ; DE : dysfonction érectile.

la satisfaction sexuelle et la détresse avec peu ou pas d'effet systémique et des effets secondaires minimes chez la partenaire (perte de sensibilité).

Inhibiteurs des 5-phosphodiestérase

Une méta-analyse récente [47] a évalué l'efficacité des inhibiteurs des 5-phosphodiestérase (IPDE5) dans l'EP. Les modes d'action potentiels de ces molécules sur l'éjaculation sont l'augmentation de la confiance en soi, de la perception du contrôle de l'éjaculation, de la satisfaction sexuelle globale et la diminution de la période réfractaire postorgasmique permettant l'obtention d'une deuxième érection plus rapide. Concernant l'efficacité, il existe un effet global positif, toutefois les études n'ont pas un design rigoureux, n'utilisent pas la même définition de l'EP ni des critères de jugement appropriés. Les résultats ne sont donc pas suffisants pour valider l'utilisation des IPDE5 dans cette indication.

Les données sur la pharmacothérapie sont résumées dans le Tableau 2.

Sexothérapies, thérapies comportementales et psychothérapies

Les thérapies les plus utilisées sont à visée comportementale (*stop and go* principalement), elles visent à faire ressentir au patient son point de non-retour. Le patient apprend progressivement à contrôler son excitation au cours de plusieurs types d'exercice.

Les psychothérapies visent à renforcer la confiance du patient en sa performance sexuelle, à diminuer l'anxiété de performance, à améliorer la communication du couple et la qualité de la relation de couple, avec éventuellement des corrections des facteurs précipitants ou de maintien.

La plupart des études publiées sont de mauvaise qualité méthodologique et, récemment, une revue de la Cochrane [49] n'a retenu que quatre études comme étant acceptables (randomisées), dont deux démontrant l'efficacité de la thérapie comportementale.

Dans une étude [50], les auteurs ont comparé la thérapie comportementale à l'attente et ont observé une augmentation significative du contrôle de l'éjaculation des patients traités versus non traités avec multiplication de l'IELT par huit (différence moyenne : 407,90 secondes, IC [95 %] : 302,42–513,38).

Une autre étude [51] a montré que la combinaison de chlorpromazine avec une thérapie comportementale était supérieure à la chlorpromazine seule pour améliorer l'IELT (différence moyenne : 1,11, IC [95 %] : 0,82–1,40).

Les auteurs concluent que les premiers succès de Master et Johnson (97,8 %) n'ont pas été reproduits et que des études randomisées à plus grande échelle sont nécessaires pour préciser l'efficacité de ces prises en charge. Ces thérapies sont recommandées par la plupart des auteurs en association avec la pharmacothérapie [52].

La prise en charge de l'EP s'appuie sur la pharmacothérapie et les sexothérapies qui peuvent être associées. Cette association et les outils choisis dépendent du sexothérapeute et de sa maîtrise des différents outils. Le Tableau 1 propose une prise en charge selon le type d'EP, mais les recommandations de l'ISSM proposent de laisser le choix au patient entre pharmacothérapie, sexothérapies et traitements associés, ce qui semble une bonne option.

■ Autres troubles de l'éjaculation

Définition

L'éjaculation retardée et l'anéjaculation sont regroupés sous la même terminologie d'éjaculation retardée (ER). La deuxième consultation sur la médecine sexuelle a défini l'ER comme une difficulté persistante ou récidivante de difficultés, retard à ou absence à atteindre l'orgasme après stimulation sexuelle suffisante causant

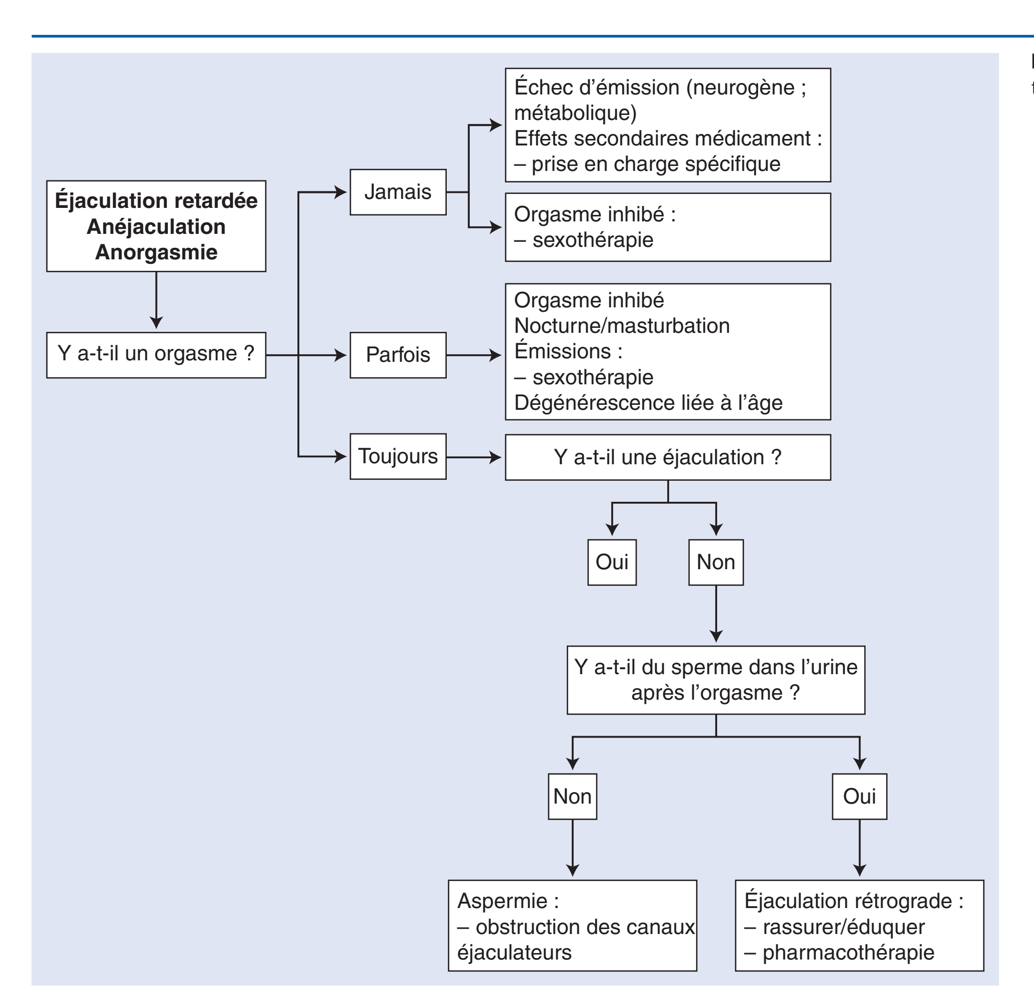


Figure 1. Arbre décisionnel. Prise en charge des troubles de l'éjaculation [54].

une détresse personnelle. Il n'existe pas de définition précise de l'ER en termes de temps, en partant du principe que la plupart des hommes éjaculent après 4 à 10 minutes, on peut estimer que les hommes rapportant des latences au-delà de 25 à 30 minutes accompagnée d'une détresse ou d'un arrêt de l'activité sexuelle entrent dans ce cadre diagnostique [53].

Prévalence

La prévalence de l'ER n'est pas claire en raison de l'absence de résultats concernant l'IELT « normale » et d'étude à large effectif ayant séparé les différents types de troubles de l'éjaculation. La fréquence de l'ER est généralement rapportée autour de 3 % dans la littérature. Elle augmente avec l'âge. Vingt-cinq pour cent des patients présentent une ER primaire et 75 % une secondaire. L'ER, comme les autres dysfonctions sexuelles, peut entraîner une détresse, une insatisfaction sexuelle, une anxiété de performance. Les patients ont une moindre fréquence de relations sexuelles et des sensations d'excitation sexuelles moindres que les autres hommes [53].

Causes de l'éjaculation retardée

Les causes d'ER sont résumées dans le Tableau 3.

Traitements

Le traitement médicamenteux de l'ER reste difficile, car aucun médicament n'a l'autorisation de mise sur le marché et les résultats restent limités : parmi les molécules disponibles, on peut citer la yohimbine (5,4 mg trois fois par jour), la ciproheptadine (4–12 mg, 3–4 heures avant les relations), la minodrine (doses ≤ 30 mg en 3 à 4 prises) dans le traitement de l'anéjaculation ou éjaculation rétrograde dans le traitement de l'infertilité [53].

Tableau 3.
Causes d'ER [54].

Cause	Troubles
Psychogène	Éjaculation inhibée
Congénitale	Kyste canal de Müller Anomalie du canal de Wolf Syndrome de Prune-Belly
Anatomique	Résection transuréthrale de prostate Incision cervicoprostatique
Neurogènes	Neuropathie diabétique autonome Sclérose multiple Blessés médullaires Prostatectomie totale Colectomie Sympathectomie bilatérale Cure anévrysme aorte abdominale Lymphadénectomie para-aortique
Infectieuses	Urétrite Tuberculose génito-urinaire Schistosomiase
Endocrinienne	Hypogonadisme Hypothyroïdie
Médicamenteuse	Alpha-méthyl-dopa Diurétiques thiazidiques Antidépresseurs tricycliques inhibiteurs de recapture de sérotonine Phénothiazine
Alcool	

ER : éjaculation retardée.

Les sexothérapies visent à améliorer l'éducation sexuelle, réduire l'anxiété de performance, augmenter les stimulations génitales, travailler sur la masturbation, les scénarios érotiques.

Prise en charge

La Figure 1 [54] résume la prise en charge.

Conclusion

Les troubles de l'éjaculation sont une dysfonction sexuelle fréquente dont la connaissance a bénéficié d'une recherche clinique importante ces dernières années, essentiellement en ce qui concerne l'EP, permettant de mieux cerner les sous-populations cliniques, les attentes des patients, en intégrant la dimension de couple. Cette recherche a également comporté un versant sur la pharmacologie des molécules capables de modifier la rapidité de l'éjaculation. Une AMM européenne pour la dapoxétine, avec une commercialisation dans un certain nombre de pays dont la France a été obtenue. Ces connaissances ont également souligné l'importance d'une approche multidisciplinaire afin de proposer au patient un traitement qui associe pharmacologie et sexothérapie réalisant une thérapie combinée, qui semble actuellement l'approche la plus efficace.

Références

[1] Clément P, Giuliano F. Neurophysiologie et neuropharmacologie de l'érection et de l'éjaculation. *Louvain Med* 2007;**126**:S78–87.
[2] Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation differentially inhibits pudendal motoneuron reflex inputs. *Neuroreport* 1998;**9**:341–5.
[3] Giuliano F, Clément P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu Rev Sex Res* 2005;**16**:190–216.
[4] Hull EM, Muschamp JW, Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. *Physiol Behav* 2004;**83**:291–307.
[5] Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol* 2006;**50**:454–66.
[6] Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;**368**:929–37.
[7] Arletti R, Bazzani C, Castelli M, Bertolini A. Oxytocin improves male copulatory performance in rats. *Horm Behav* 1985;**19**:14–20.
[8] Bitran D, Hull EM. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1987;**11**:365–89.
[9] Vergoni AV, Bertolini A, Mutulis F, Wikberg JE, Schioth HB. Differential influence of a selective melanocortin MC4 receptor antagonist (HS014) on melanocortin-induced behavioral effects in rats. *Eur J Pharmacol* 1998;**362**:95–101.
[10] Xu C, Giuliano F, Yaici ED, Conrath M, Trassard O, Benoît G, et al. Identification of lumbar spinal neurons controlling simultaneously the prostate and the bulbospongiosus muscles in the rat. *Neuroscience* 2006;**138**:561–73.
[11] Xin Z, Choi Y, Rha K. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1997;**158**:451–5.
[12] Fanciullacci F, Colpi G, Beretta G. Cortical evoked potentials in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia* 1988;**20**:326–30.
[13] Waldinger M, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;**92**:111–8.
[14] Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007;**30**:79–84.
[15] Chia S. Management of premature ejaculation: a comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction. *Int J Androl* 2002;**25**:301–5.
[16] Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;**58**:198–202.
[17] Xing JP, Fan JH, Wang MZ, Chen XF, Yang ZS. Survey of the prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003;**9**:451–3.
[18] O'Flynn R, Michael A. Reboxetine-induced spontaneous ejaculation. *Br J Psychiatry* 2000;**177**:567–8.
[19] Adson D, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 2003;**37**:1804–6.
[20] Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function: a review. *J Psychoactive Drugs* 2001;**33**:223–32.
[21] Gonen M, Kalkan M, Cenker A, Ozkardes H. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *J Androl* 2005;**26**:601–3.
[22] Lotti F, Corona G, Mancini M, Biagini C, Colpi GM, Innocenti SD, et al. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: possible mechanisms. *J Sex Med* 2009;**6**:2878–87.
[23] Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:6472–9.
[24] Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004;**46**:615–22.
[25] Waldinger M, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med* 2008;**5**:1079–87.
[26] Jern P, Santtila P, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, von der Pahlen B, et al. Premature and delayed ejaculation: genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med* 2007;**4**:1739–49.
[27] Waldinger M. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 1998;**168**:2359–67.
[28] Buvat J. Pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;**8**(Suppl. 4):316–27.
[29] McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;**5**:1590–606.
[30] Waldinger M, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer D, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;**2**:292–7.
[31] Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women andmen aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005;**17**:39–57.
[32] Nicolosi A, Laumann E, Glaser D, Moreira E, Paik A, Gingell C, Global study of sexual attitudes and behaviours investigator's group. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology* 2004;**64**:991–7.
[33] Montorsi F. Prevalence of premature ejaculation: a global and regional perspective. *J Sex Med* 2005;**2**(Suppl. 2):96–102.
[34] Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007;**51**:816–24.
[35] Abdo C. *Estudo da Vida Sexual do Brasileiro*. São Paulo: Bregantini; 2004.
[36] Brock G, Benard F, Casey R, Elliott S, Gajewski J, Lee J. Canadian male sexual health council survey to assess prevalence and treatment of premature ejaculation in Canada. *J Sex Med* 2009;**6**:2115–23.
[37] Jannini E, Lenzi A. Epidemiology of premature ejaculation. *Curr Opin Urol* 2005;**15**:399–403.
[38] Waldinger M, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. *J Sex Med* 2009;**6**:2888–95.
[39] Jannini EA, Maggi M, Lenzi A. Evaluation of premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;**8**(Suppl. 4):328–34.
[40] Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M, McMahon CG, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2010;**7**:2947–69.
[41] Graziottin A, Althof S. What does premature ejaculation mean to the man, the woman, and the couple? *J Sex Med* 2011;**8**(Suppl. 4):304–9.
[42] Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005;**2**:358–67.
[43] Moncada I. The importance of follow-up in patients with premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;**8**(Suppl. 4):353–9.
[44] Wu T, Yue X, Duan X, Luo D, Cheng Y, Tian Y, et al. Efficacy and safety of tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Urology* 2012;**80**:618–24.
[45] McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011;**8**:524–39.

[46] Wyllie MG, Powell JA. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. *BJU Int* 2012;**110**(11PtC):E943–8.

[47] Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agrò E, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase Type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012;**9**: 2404–16.

[48] Mohee A, Eardley I. Medical therapy for premature ejaculation. *Ther Adv Urol* 2011;**3**:211–22.

[49] Melnik T, Althof S, Atallah AN, Puga ME, Glina S, Riera R. Psychosocial interventions for premature ejaculation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD008195.

[50] de Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation. *J Sex Marital Ther* 2006;**32**:97–114.

[51] Li P, Zhu GS, Xu P, Sun LH, Wang P. Interventional effect of behaviour psychotherapy on patients with premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;**12**:717–9.

[52] Rowland D, Cooper S. Practical tips for sexual counseling and psychotherapy in premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;**8**(Suppl. 4):342–52.

[53] Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2010;**7**:1668–86.

[54] McMahon CG, Jannini E, Waldinger M, Rowland D. Standard operating procedures in the disorders of orgasm and ejaculation. *J Sex Med* 2013;**10**:204–29.

B. Cuzin (beatrice.cuzin@chu-lyon.fr).
Service d'urologie et de la transplantation, Groupe hospitalier E.-Herriot, 69437 Lyon cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Cuzin B. Éjaculation et ses troubles. EMC - Urologie 2014;7(1):1-7 [Article 18-710-A-10].



Prise en charge sexologique des dysfonctions érectiles

M. Bonierbale, M.-H. Colson

Les bénéfices des sexothérapies sont l'amélioration des relations générales des couples et de l'anxiété anticipatoire ou réactionnelle associée à la dysfonction érectile, la correction des concepts erronés sur la sexualité moteurs de fonctionnement dysfonctionnels, l'entraînement à la communication corporelle sensuelle. Associées à la prescription de médicaments sexoactifs, elles amplifient et complètent les thérapies pharmacologiques sous formes de thérapies combinées qui permettent une efficience accrue de la prise en charge des dysfonctions érectiles dans la vie réelle. L'évaluation reste la pièce maîtresse des indications et des résultats obtenus afin de centrer les prises en charge soit sur les comorbidités dont la prise en charge pharmacologique améliore la dysérection, soit sur les éléments cibles habituels des sexothérapies quand le contexte et les éléments personnels et relationnels sont au devant de la scène.

Mots-clés : Sexothérapies ; TCC ; Thérapies combinées ; Communication ; Sexualité ; Dysérection

Plan

Introduction

La dysfonction érectile (DE) est l'affection la plus fréquente en termes de pathologie sexuelle masculine. Elle touche de nombreux individus dans le monde, et la plupart des études épidémiologiques s'accordent sur une incidence d'environ 20 % de la population masculine adulte [1, 2]. Cette incidence augmente de manière très importante avec l'âge, jusqu'à concerner près de 40 % de la population des plus de 40 ans [3], et 80 % des plus de 80 ans [4]. On estime habituellement qu'à l'horizon 2025 quelques 322 millions d'hommes seront affectés par une DE [5].

Les études les plus récentes nous ont aussi appris que certains processus pathologiques affectant la fonction endothéliale, comme le diabète, les maladies cardiovasculaires ou le syndrome métabolique, pouvaient largement en accroître la fréquence [6].

Cette actualisation des connaissances des facteurs comorbides et de l'âge sur la prévalence de la dysérection a été un temps un moteur pour les indications de traitement pharmacologique au long cours. Mais l'évaluation de l'évolution de la DE dans certaines études de cohorte longitudinales parmi les plus sérieuses, comme la Massachusetts Male Aging Study depuis 1987, démontrent qu'une rémission spontanée est possible dans 35 % des cas [7]. Il semble donc que les facteurs contextuels ou personnels tiennent une place non négligeable dans le devenir d'une DE.

La dysfonction érectile, quelle qu'en soit l'origine ou l'environnement comorbide, est une affection qui atteint en profondeur l'individu dans ce qu'il porte en lui de plus identitaire et de plus intime. Les protocoles de prise en charge ne doivent donc pas en négliger les aspects psychologiques et relationnels.

L'avantage d'une prise en charge sexologique de la DE est de pouvoir y associer la prescription de médicaments de l'érection dans une stratégie thérapeutique unique, utilisant des protocoles codifiés applicables à tous, et active sur l'ensemble des complications émotionnelles et psychorelationnelles de la DE, quelle qu'en soit l'étiologie de départ.

Volume 6 > n°2 > avril 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(13)30746-8

■ Historique

Les prises en charge sexologiques actuelles sont issues des premières approches dites « sexothérapiques » développées par Masters, gynécologue-obstétricien, et Johnson, sage-femme, dès 1966 aux États-Unis. Cette prise en charge a ensuite été révolutionnée par l'arrivée des premiers traitements pharmacologiques au début des années 1980.

■ Prise en charge sexologique de la dysfonction érectile : l'individu et le couple tout autant que le symptôme

L'originalité de l'approche sexologique est de s'appuyer sur un modèle d'intervention thérapeutique basé non pas sur les causes de la DE (organique ou psychogène), mais sur le « symptôme dysérection » et ses conséquences cliniques, beaucoup plus reproductibles. Cette approche clinique a d'ailleurs été utilisée avec succès dans d'autres maladies complexes associant elles aussi des paramètres de nature différente [8]. Il en découle une thérapie de type intégratif, positivement centrée sur l'individu lui-même et sur la résolution de l'ensemble des problèmes posés par la DE.

Une démarche clinique originale

En traitant les conséquences comportementales et émotionnelles de la DE, quelle qu'en soit l'étiologie, il devient enfin possible d'agir efficacement sur les « cercles vicieux » observés cliniquement, et qui engagent durablement l'individu tout autant que sa partenaire dans une dynamique d'échec et d'impossibilité thérapeutique [9]. Ce sont eux qui représentent le principal caractère de gravité de la DE, et la cible principale à atteindre pour les prises en charge sexologiques. L'anxiété, tout particulièrement, joue un rôle majeur dans le renforcement de la DE et dans son maintien. Elle en représente une complication déterminante par son incompatibilité physiologique avec l'érection, ainsi que Wolpe l'avait démontré dès 1958 [10], et justifie une prise en charge spécifique.

Complications anxieuses de la DE et cercles vicieux

L'existence ou le niveau de gravité d'un contexte organique de départ intervient peu dans la genèse ou dans l'importance des troubles anxieux et dépressifs du patient souffrant de DE. C'est le déficit érectile en lui-même qui peut être générateur d'anxiété, de troubles de l'humeur et de la lignée dépressive [11, 12]. Corona démontre en 2006 le fort taux d'anxiété flottante et d'attente anxieuse des hommes atteints de DE [13], et leur implication dans le maintien de la symptomatologie [14]. Des scores élevés aux échelles de dépression sont fréquemment obtenus dans de nombreuses études, par exemple dans 32 % des cas de DE pour Sugimori et al. en 2005 [15]. En 1998, Shabsig et al. retrouvent une incidence significativement plus importante de dépressions dans la population des hommes consultant pour DE que dans celle consultant pour hypertrophie bénigne de la prostate [16].

La difficulté d'érection, quelle qu'en soit l'étiologie, introduit une fracture dans le comportement sexuel habituel du sujet, qui va progressivement se désarticuler et se réduire à un comportement anxieux, vidé de tout contenu érotique. La gravité de la DE s'accroît avec l'installation et le renforcement progressif de comportements inadaptés, soutenus par des perturbations émotionnelles d'ordre anxieux et par des cognitions négatives comme le sentiment de découragement ou de conviction d'incurabilité [17].

Lorsque la conviction d'incurabilité est au premier plan des perturbations émotionnelles, le comportement sexuel, porté par le sentiment d'impossibilité de l'action en cours et l'anticipation de l'échec, devient peu à peu régressif. Le découragement est au premier plan, amenant le désengagement, l'inhibition de l'action, une conduite de refus et d'évitement face à la relation sexuelle. L'abandon rapide de l'action sexuelle en cours, dès le moindre signe de perte d'érection, devient la règle. Pour illustration, dans une étude rétrospective, Riley note que seulement 1,6 % des couples continuent à pratiquer des cunilingus et 2,3 % des fellations après l'installation de la DE, et des jeux amoureux en règle générale [18].

Ce type de comportement n'est pas sans rappeler celui observé dans la phobie sociale, comme en fait le parallèle Barlow dès 1988 [19]. L'ensemble de ce type de réactions face à un événement stressant en général a été rattaché par Cloninger en 1986 au déficit en sérotonine [20].

Quelquefois, c'est un sentiment de menace qui est prédominant, responsable d'une focalisation excessive sur la performance à accomplir, portée par un sentiment d'obligation de l'érection. Il en résulte une mise en état d'alerte de tout l'organisme, un « qui vive sensoriel », illustré par l'autosurveillance de l'érection et sa vérification permanente. L'activation neurovégétative qui en résulte renforce le blocage de l'érection, par le biais des neuromédiateurs noradrénergiques et apparentés [10].

Seidman retrouve en 2002 [11] deux fois plus de risques de DE dans une population présentant un sentiment de colère important évalué par l'échelle de Spielberger, que dans une population à faible score de colère. Heiman de son côté avait noté en 2002 combien l'anxiété de performance pouvait être un facteur déterminant de maintien de la DE [21].

L'anxiété de performance, au sens de « la peur de ne pas y arriver », est responsable non seulement une dégradation des réponses physiques mais aussi de leur perception. Fichten et al. démontrent en 1988 [22] la diminution du sens critique des hommes atteints de DE, qui ont tendance à surestimer la gravité de leur dysérection, et de ce fait à souffrir d'un défaut de perception des stimuli sexuels avec distanciation de soi-même et sentiment d'être spectateur de la relation sexuelle. Les habiletés sexuelles en sont fortement diminuées, ce qui entretient et renforce le cercle vicieux de l'anxiété.

Estime de soi, identité virile

La perte du sentiment d'identité virile, de l'estime de soi et de la confiance en soi sont souvent signalées, elles aussi, comme facteurs de renforcement de la DE [23, 24], et ce, indépendamment de l'âge [25].

Les répercussions des troubles de l'humeur sur la vie quotidienne, relationnelle et professionnelle s'avèrent à terme tellement importantes qu'elles peuvent altérer durablement non seulement la qualité de vie, mais aussi la réponse aux traitements pharmacologiques de la DE [26].

Au-delà du simple symptôme de perte d'érection, le véritable objectif d'une prise en charge sexologique est bien d'aider le patient à se retrouver, à renouer avec une sexualité à nouveau inspirée par le plaisir partagé et l'échange, et non plus par l'anxiété et ses cercles vicieux.

Avantage des stratégies thérapeutiques impliquant le couple

Le couple, quand il existe, subit fortement le contrecoup de la perturbation de l'érection, mais plus encore celui des comportements inadaptés qu'elle suscite. La plupart des hommes ont du mal à conserver une sexualité centrée sur l'échange de plaisir lorsqu'ils sont confrontés à une panne sexuelle [27], et 25 % seulement y arrivent en pratique [28]. Pour les autres, la perte de l'érection, même si elle n'est objectivement que circonstancielle, signe la fin de la sexualité, et engendre des comportements d'échec provoquant l'enracinement de la difficulté et sa reproduction à l'infini. Le repli sur soi, l'impossibilité à communiquer, provoquent des dissensions et des incompréhensions dans le couple, pouvant aller jusqu'à l'infidélité, la rupture et le divorce [29–31].

Il a été aujourd'hui démontré que la DE provoque chez la partenaire des perturbations importantes du désir et du plaisir [32], mais qu'elle peut aussi s'avérer consécutive à une difficulté sexuelle

féminine, troubles du désir ou vaginisme [33]. L'absence de prise en compte de la difficulté féminine dans la stratégie thérapeutique risque fort d'aboutir à un échec, quel que soit le traitement pharmacologique utilisé.

C'est pour cela que, sur les traces de Masters et Johnson, les prises en charge sexologiques ont toujours intégré dans leurs protocoles la gestion des perturbations relationnelles, et la résolution des conflits conjugaux et des dysfonctions de couple.

■ Démarche clinique : reconstruire la fonction sexuelle

L'essentiel des prises en charges psychosexuelles de la DE repose sur des thérapies de type intégratif alliant de manière dynamique et interactive à la fois les traitements pharmacologiques existants, mais aussi une démarche de type cognitif et comportemental centrée sur la résolution des difficultés sexuelles et la prise en charge du couple.

Bilan de gravité et objectif thérapeutique

La première étape d'une prise en charge sexologique est de dresser un bilan clinique de gravité, dont les grandes règles font l'objet d'un consensus [34], et qui évalue l'atteinte des différents paramètres de la fonction sexuelle. Une alliance thérapeutique s'établit alors entre le patient et le thérapeute. C'est là un prédicteur important du succès de la thérapie [35]. Le contrat thérapeutique [36] qui en découle fixe un objectif thérapeutique (guérison ou soins palliatifs) et des moyens d'y arriver (Quel médicament ? Pourquoi ? Pour combien de temps ? etc.). L'originalité de l'alliance thérapeutique réside dans le fait que le patient devient ainsi proactif de son traitement, première étape de sa progression vers une logique de guérison.

Transformer l'expérience émotionnelle de la DE

Pour guérir, le patient doit modifier la perception qu'il a de sa DE. Cette étape s'appuie principalement sur l'apprentissage de conséquence développé par Skinner [37] et Wolpe [38] dès la deuxième partie du XXe siècle. Les mêmes causes produisent toujours les mêmes effets : la répétition des mêmes comportements anxieux inspirés par l'anticipation de l'échec aggravent indéfiniment la DE. Le patient va ici apprendre progressivement à gérer les perturbations émotionnelles qui l'assaillent afin de modifier son comportement sexuel durablement.

Prendre le temps de la relation, s'interdire tout comportement d'échec (abandon, précipitation, inhibition de l'action, repli sur soi, non-communication avec la partenaire, etc.), apprendre à partager du plaisir autrement que par une pénétration hâtive, permettent de retrouver un comportement amoureux centré sur le plaisir et non plus sur la recherche de l'érection. Fonctionner au moins une fois autrement permet de faire l'expérience du changement et de mieux comprendre comment retrouver son efficacité face à la difficulté [39], et sa confiance en soi.

Importance des stratégies alternatives

Continuer à partager du plaisir sans rechercher obligatoirement la pénétration peut être une solution alternative provisoire satisfaisante facilitant la reconstruction de la fonction sexuelle. L'orgasme, tout particulièrement, est le plus souvent accessible, même sans érection, même sans éjaculation, et le patient doit en être prévenu. Il s'agit là d'un excellent moyen de ne pas s'éloigner l'un de l'autre charnellement.

Le thérapeute va autoriser l'élargissement des scripts sexuels, et aider à la définition par le couple de nouvelles normes sexuelles tenant compte des difficultés sexuelles. Les couples qui conservent une sexualité même en l'absence d'érection, par exemple dans les suites d'un cancer de la prostate, disent aussi avoir une meilleure qualité de vie et une plus grande entente entre partenaires [40].

Dans de très nombreux cas, continuer à partager de l'intimité dans l'adversité, même sans érection, permet une satisfaction sexuelle retrouvée [41], ainsi que la reprise de la fréquence antérieure des relations sexuelles [42]. Maintenir l'intimité charnelle du couple semble bien, dans les publications les plus récentes, être le véritable enjeu de la restauration sexuelle [43].

Des exercices de *shaping*, technique du façonnement du comportement [44], et de reprogrammation sensorielle peuvent être proposés, en particulier avec le *sensate focus*, technique d'exploration sensorielle mutuelle et de partage de plaisir sans pénétration qui permet au couple de se retrouver en oubliant la crainte de la perte d'érection.

Une progression par étapes

La fonction sexuelle se reconstruit progressivement. La prise en charge sexologique s'appuie pour cela sur les bases des thérapies cognitivocomportementales (TCC) qui ont largement prouvé leur efficacité dans le déconditionnement d'un comportement inadéquat. La reprogrammation du comportement sexuel (retrouver un comportement amoureux débarrassé de ses peurs et centré sur le plaisir à partager) s'opère par étapes successives, par une mise en situation d'expositions graduées de difficultés croissantes, d'abord avec la possibilité d'érection retrouvées seul, puis à côté de sa partenaire, et enfin pour une pénétration. Les attitudes de précipitation sont à interdire car elles conduisent à des échecs répétitifs.

Il s'agit là d'une véritable rééducation fonctionnelle spécialisée destinée à retrouver pleinement sa fonction sexuelle, objectif après objectif. Le rôle du thérapeute est de faire accepter cette progressivité, de savoir gérer les perturbations émotionnelles qui surgissent tout au long de la prise en charge (sentiment d'échec, d'impossibilité) et, en cas de rechute, d'aider aussi la partenaire, quand elle existe, à s'impliquer davantage pour retrouver sa place au sein de la relation sexuelle.

Pour exemple, dans les DE consécutives à une prostatectomie totale, la continence retrouvée et la confiance en soi qui l'accompagne constituent les première étapes de la reconstruction. Ce n'est qu'ultérieurement qu'il sera possible de retrouver peu à peu la sensibilité de sa verge, puis un orgasme, et enfin seulement une érection progressivement plus durable et plus rigide. Une attitude passive qui se contenterait d'attendre le retour des érections pour relancer les relations intimes est contre-productive, et retarde la récupération sexuelle.

Gestion des perturbations émotionnelles et des pensées dysfonctionnelles

Tout au long de la sexothérapie, le découragement, les comportements de précipitation et de focalisation sur l'érection, viennent systématiquement perturber l'adhésion du patient à la prise en charge. Ils sont nourris par un large choix de pensées dysfonctionnelles, qui sont à repérer et à modifier tout au long de la prise en charge.

L'aide à la gestion des perturbations émotionnelles est un temps important de la thérapie. Elle a pour objet de faire cesser les comportements d'échec qui en sont la résultante. Elle passe par l'apaisement des peurs et des tensions, la mise à distance du sentiment d'obligation de réussite, la gestion de l'attente anxieuse et du souci de performance.

L'entraînement à la correction des comportements inadaptés, en particulier de découragement ou d'impatience, se fait à la fois par l'information et l'apprentissage d'une autre logique de la sexualité, ainsi que par l'exploration du corps, avec lequel on se familiarise et que l'on apprend peu à peu à s'approprier.

La restructuration cognitive est une étape-clé de la prise en charge. Les pensées dysfonctionnelles verrouillent durablement les difficultés émotionnelles et comportementales. L'aide à la prise de conscience permettant un changement qualitatif s'appuie en particulier sur l'information pédagogique et l'éducation à la santé. Elle peut s'aider d'exemples simples (méthode analogique) et de

questionnements (méthode socratique), en particulier en suggérant que les convictions du patient ne sont peut-être que des hypothèses et qu'un autre type de fonctionnement est peut-être possible.

Place des traitements pharmacologiques de l'érection

Les prises en charge sexologiques n'excluent pas les traitements pharmacologiques de l'érection. Bien au contraire, elles les intègrent au sein de protocoles thérapeutiques structurés où ils trouvent une place de choix. Par leur action concrète sur l'érection, ils constituent un premier niveau d'action sur le cercle vicieux anxieux constitué autour de la DE. Ils contribuent à l'apaisement des perturbations émotionnelles générées par la perte d'érection [45], avec souvent une reprise de confiance en soi et en ses aptitudes sexuelles, déterminante pour la modification du comportement sexuel, créant ainsi les conditions d'une possible guérison.

Ils jouent ainsi un rôle de « détonateur de sens », et l'adhésion au protocole thérapeutique s'en trouve renforcée, avec à terme de meilleures chances de guérison [46, 47]. Il ne faut pas oublier d'expliciter au patient quelle est la place du traitement pharmacologique, ses limites, son mécanisme symptomatique qui libère de l'inhibition anxieuse du processus érectile, ce qui lui permet de travailler plus librement sur ses attentes, son couple, et les facteurs de maintien et de déclenchement éventuels de son problème.

Un suivi jusqu'à la satisfaction

La progression thérapeutique demande du temps et le patient doit en être averti. Les hommes souffrant de DE ont besoin d'être encouragés, rassurés, voire « nursés » car trop souvent en proie au découragement.

En règle générale, la première consultation permet de dresser le cadre thérapeutique et de jeter les bases d'une logique de guérison. Mais un grand nombre d'informations sont perdues et oubliées, et les consignes sont réitérées à la deuxième consultation, puis par la suite, aussi souvent que nécessaire. La deuxième consultation permet aussi de mieux faire le point sur les ressources dont disposent l'individu et le couple, et la manière dont chacun a appliqué ou non les consignes dispensées.

Le suivi est à assurer jusqu'à la satisfaction du patient. Les perspectives de sevrage pharmacologique doivent être discutées dès le début de la prise en charge et mises en place dès que possible. Nous manquons malheureusement aujourd'hui de données publiées concernant les possibilités de sevrage des inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5 (IPDE-5) chez les patients satisfaits de l'utilisation d'un médicament de l'érection. Ces données se confirment pourtant dans la pratique clinique, lorsqu'une prise en charge sexologique est mise en place. Ce constat devrait donner lieu dans l'avenir à d'intéressantes perspectives de développement.

Implication de la partenaire dans la stratégie thérapeutique

L'absence d'implication de la partenaire dans le protocole thérapeutique est une cause fréquente d'abandon d'un traitement de l'érection (cf. supra) [48]. Les raisons en sont multiples. La prescription d'un IPDE-5 à un homme dont la partenaire est elle-même porteuse d'une dysfonction sexuelle semble assez systématiquement vouée à l'échec [33]. Mais cela est vrai aussi lorsqu'elle s'avère peu motivée par la prise en charge [49] ou trop passive face à son partenaire en difficulté [28]. Une partenaire qui se sent trop peu informée du traitement, voire tenue à l'écart, peut s'avérer facilement hostile à sa mise en œuvre, comme cela a été plusieurs fois démontré [50, 51].

Il peut arriver aussi que la DE masculine ne soit qu'un révélateur d'une dysfonction de couple plus ancienne [52]. Une étude qualitative récente démontre la fréquence des difficultés de couples et des conflits non réglés (alcoolisme ou violences du partenaire, etc.) lors de nombre de résistance aux traitements pharmacologiques de l'érection [53].

Les sexothérapies ont aujourd'hui fait la preuve de la supériorité d'une prise en charge du couple face à une prise en charge centrée sur le seul symptôme perte d'érection. Plusieurs études récentes démontrent bien que l'implication de la partenaire dans la prise en charge des déficits sexuels masculins liés au cancer de la prostate améliore significativement les chances de guérison [54, 55].

L'évaluation de l'attitude de la partenaire face à la DE masculine fait partie de celle, plus générale, qui permet en début de prise en charge de dresser le bilan des ressources permettant la résolution des difficultés. Les partenaires positives sont bien entendu celles qui permettent d'espérer les meilleures chances de guérison [56]. Elles sont aussi les plus fréquentes (70 % des femmes pour Lording en 2000 [57]). Souvent rassurantes et bienveillantes, elles ont cependant besoin de l'aide du thérapeute pour apprendre à devenir davantage proactives du traitement, et pour dissiper leurs craintes éventuelles face aux traitements pharmacologiques. Il faut aussi quelquefois les soutenir dans la gestion des attitudes masculines négatives qui constituent autant de freins à la guérison.

Quelquefois, la partenaire est surprotectrice, anxieuse, inquiète pour la santé de son conjoint, principalement lorsque le contexte organique est au premier plan, comme après un cancer de la prostate par exemple. Dans une étude récente menée auprès d'hommes avec DE consécutive à un cancer de la prostate, Letts et al. constatent que la partenaire est souvent plus affective et amoureuse, mais avec aussi une plus grande distance sexuelle et physique [58]. L'essentiel de la prise en charge est alors centré sur la gestion des comportements anxieux ou de maternage nuisant à la bonne marche du traitement.

Une partenaire démotivée sexuellement, souvent porteuse d'une dysfonction de désir plus ancienne, relève d'une prise en charge plus spécifique. Il n'est pas rare que la démotivation sexuelle féminine s'appuie soit sur une carence personnelle d'identité dans un couple où le rôle masculin est prédominant, soit aussi sur des scripts sexuels peu élaborés, une sexualité maladroite, manquant de diversité ou de sensualité. La prise en charge sexologique représente alors dans de nombreux cas une réelle chance pour le couple de faire l'expérience d'une sexualité plus riche et plus gratifiante.

La prise en charge doit se faire prudente face à une partenaire hostile. Certains conflits jamais réglés, alimentant une attitude féminine faite de reproches, de sarcasmes, de mépris ou de besoin de revanche, ne constituent pas un cadre propice à la guérison d'une DE. La prise en charge de la conjugopathie est alors la priorité. Il arrive quelquefois que le conflit repose sur des carences affectives anciennes, des différences d'attentes ou des traits de fonctionnement ne permettant pas la résolution des difficultés.

Quelquefois aussi, la partenaire est absente, et le patient est un homme ayant arrêté son activité sexuelle depuis longtemps, ou encore ayant eu très peu d'expérience sexuelle et redoutant d'en avoir un jour. La prise en charge sexologique est alors davantage centrée sur l'individu et ses difficultés relationnelles.

Enfin, la prise en charge du couple n'est pas toujours possible, un nombre non négligeable d'hommes ne souhaitant pas mettre leur partenaire au courant de leur prise de traitement (entre 40 [59] et 47 % [60]), souvent lorsque la relation est récente ou en cas de partenaires multiples, et il faut savoir respecter ce choix.

■ Évaluation des résultats

Depuis Masters et Johnson, les concepts ont changé, tout autant que l'évaluation des résultats de la prise en charge sexologique qui en découle, ce qui en complique l'interprétation.

Dans les années 1960 à 1970, où les prises en charge sont plutôt centrées sur l'« homme impuissant », les évaluations et questionnaires utilisés ciblent davantage des facteurs individuels psychogènes, interrelationnels et cognitifs. La plupart des études utilisent des entretiens semi-directifs, ou sont des rapports de cas. Ils portent souvent sur de petites populations et sans groupe

témoin. Les questionnaires et tests utilisés à cette époque évaluent les attitudes, la personnalité du patient et souvent de sa partenaire, le lien du couple, en même temps que les données sexuelles fonctionnelles.

L'apparition des médicaments vasoactifs bouleverse cette approche. Il n'est plus question d'apprécier les résultats thérapeutiques obtenus sur un homme ou un couple en difficulté, mais plutôt d'évaluer l'efficacité pharmacologique sur l'érection des différentes substances mises progressivement sur le marché. L'évaluation devient celle de la molécule sur une capacité érectile dont la partenaire est témoin en termes de satisfaction sexuelle individuelle. De très nombreux tests et questionnaires ont été validés dans cet esprit depuis les 20 dernières années, la plupart centrés exclusivement sur des paramètres numériques de l'érection, principalement sa rigidité.

Évaluation des premières sexothérapies des années 1970 à 1990

L'adaptation dès 1970 des sexothérapies selon Masters et Johnson se solde par des résultats très satisfaisants, avec près de deux tiers de résultats positifs pour les couples consultant pour divers symptômes sexuels, toutes publications confondues, en particulier celles de Bancroft et Coles [61] ou de Hawton [62, 63], portant sur les patients consultant le National Health Service britannique.

Aux États-Unis, Masters et Johnson avaient obtenu un fort taux de succès, avec 59 % d'amélioration de DE primaires, stables après deux à cinq ans de suivi, et 74 % pour les DE acquises, stables à 69 % après deux à cinq ans. Ils ont été par la suite remis en doute dans les années 1980, en raison des conditions bien particulières de la prise en charge, difficilement reproductibles depuis lors [64]. Les résultats obtenus par la suite n'ont jamais atteint ces chiffres, mais approchent dans les études de Heiman et LoPiccolo les chiffres britanniques de deux tiers de satisfaction [65].

Les études complémentaires ont mis en évidence l'intérêt d'un suivi pour la consolidation des résultats [66]. Les résultats peuvent en être étonnants. Il apparaît par exemple dans une étude de Watson et Brockman [67] un très fort taux de séparation pour les couples ayant obtenu de mauvais résultats thérapeutiques et des bénéfices pour seulement la moitié de ceux qui avaient bien répondu au traitement.

Mais la majorité des études à long terme souffraient de problèmes méthodologiques comme des taux insuffisants de retour, des échantillons biaisés (les couples admis au suivi étaient ceux qui avaient eu une bonne réponse au traitement), une évaluation rétrospective du résultat du traitement, etc.

Une revue de littérature de O'Donohue et al. de 1999 [68] sur l'évaluation des thérapies psychosexuelles concernant les difficultés sexuelles masculines s'appuyant sur des méthodologies valides (inclusion, population comparative) de 1970 à 1999 note d'emblée que seules 19 des 98 publications qu'ils ont répertoriées et analysées étaient éligibles.

Les études qui utilisaient seulement des interventions médicalisées étaient exclues et les causes de non éligibilité étaient :

- étude de cas incontrôlée (20 articles) ;
- manque de groupe contrôle (13 études) ;
- inclusion de diagnostics mélangés (sujets masculins et féminins) et sans analyse séparée (dix études) ;
- non-utilisation de procédures aléatoires pour l'inclusion (cinq études) ;
- aucunes données de résultats rassemblées (27 articles).

Ainsi, on voit combien il y a peu méthodologiquement d'études saines dans ce secteur comme l'avaient déjà souligné d'autres critiques, Kilmann et Auerbach en 1979, LoPiccolo en 1985, LoPiccolo et Stock en 1986, Mills et Kilmann en 1982, St Lawrence et Madakasira en 1992.

Cette analyse amène O'Donohue et de nombreux auteurs à conclure que donner des traitements médicaux sans tenir compte des facteurs psychologiques n'est pas suffisant.

Il faut noter que, à cette époque, aucune étude n'utilise ni les critères de classification du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ni une autre classification standard, ce qui rend les comparaisons entre les études impossibles et met en évidence le besoin de repères diagnostiques de même nature pour la recherche ultérieure.

Bénéfices des sexothérapies

Les bénéfices des sexothérapies reposent sur l'amélioration des relations générales des couples, même si la relation sexuelle est la première demande justifiant la thérapie, ce que l'on peut interpréter par l'amélioration des troubles relationnels associés aux difficultés sexuelles [66, 69–71].

Hawton et al. en 1986 [63, 72] avaient montré dans une investigation prospective sur 140 couples suivis de un à six ans après une sexothérapie pour des dysfonctionnements sexuels variés que, si les rechutes étaient fréquentes, leurs relations étaient améliorées et les couples avaient acquis des capacités à surmonter leurs difficultés.

Almås et Landmark ont fait en 2010 une analyse de quatre revues de la littérature systématiques fondées elles-mêmes sur l'analyse de 63 études et 17 études randomisées avec groupe contrôle, soit un total de 80 articles publiés entre 1970 et 2008 sur les traitements non pharmacologiques des problèmes sexuels [73].

Les méthodes de traitement sont organisées en différents groupes : thérapies psychodynamique, comportementale, cognitive, cognitivocomportementale, éducative, de couple, de groupe ; hypnose ; sexothérapie ; bibliothérapie.

Traitement psychologique non précisé

Pour Ravart et Cote [74], le traitement des problèmes sexuels doit s'appuyer sur des méthodes psychothérapeutiques structurées et Devan [75] conclut en 1995 que « la psychothérapie seule n'est nécessaire que dans un petit nombre de cas sélectionnés ».

Wylie et al. [76], étudiant en 2003 le bénéfice potentiel des érecteurs à dépression (vacuums) en complément d'une thérapie psychosexuelle d'une DE, concluent que cette association donne de meilleurs résultats thérapeutiques. Melnik et al. montrent en 2008 qu'il y a des preuves qui permettent d'affirmer qu'une sexothérapie de groupe ciblée améliore le traitement des dysfonctions érectiles [77].

Thérapies comportementales

Parmi les méthodes comportementales utilisées en thérapie sexuelle, on retrouve une liste de techniques centrées sur l'entraînement à la communication verbale ou corporelle, à l'affirmation de soi ou aux compétences sociales, des programmes psychoéducatifs, des thérapies à médiation corporelle, la désensibilisation systématique, l'exécution de liste d'instructions.

Alors que la désensibilisation systématique a été particulièrement utilisée dans le traitement des dysfonctions orgasmiques chez les femmes avec comme résultats une augmentation significative des orgasmes et de la satisfaction sexuelle générale [78], une meilleure acceptation de soi et du plaisir sexuel, dans le cadre de la DE la désensibilisation systématique comme traitement de l'absence d'érection n'a qu'un effet thérapeutique limité [79].

Thérapies cognitivocomportementales

Un certain nombre de TCC guidées par des manuels ont été conçues sur le modèle de la psychoéducation. Les interventions cognitives ont pour cible la réduction de l'anxiété sexuelle, l'évaluation et la modification des scripts, la résolution des conflits, l'amélioration des relations et l'entraînement à la prévention des rechutes.

Ainsi, Munjack et al. en 1984 [80] trouvent une réduction significative de l'anxiété sexuelle et une augmentation des tentatives de rapports sexuels chez des hommes ayant une DE et soumis à une thérapie rationnelle émotive. Concernant la persistance des résultats après 6 à 9 mois, les gains de tentatives de rapports réussis ont été partiellement perdus.

Dans un autre groupe, Banner (en 2000 [81] et 2007 [82]) a comparé sildénafil et TCC sur deux groupes, un avec sildenafil, un avec sidenafil et TCC. Les deux groupes ont montré une amélioration du fonctionnement érectile, mais les patients sous

sidenafil et TCC ont montré une meilleure capacité érectile et ont moins abandonné l'essai que ceux sous sidenafil seul. Melnik [83] trouve en 2005 le même résultat en faveur du groupe de thérapie combinée.

Citons deux études comparatives intéressantes sur des hommes ayant une dysérection psychogène, avec prise en charge par des injections intracaverneuses et/ou sexothérapies, celles de Baum et al. [84], et de Van DerWindt et al. [85], qui montrent des bénéfices similaires des deux approches en faveur des sexothérapies du fait de leur moindre coût et d'une tendance à la préférence des sexothérapies par les patients.

Thérapie de couple et entraînement à la communication

Zimmer [86] en 1987, se posant comme objectif de savoir si la thérapie de couple améliore l'efficacité d'un traitement de dysfonctions sexuelles, confirme cette hypothèse.

> **" Points essentiels**
>
> - Les bénéfices des sexothérapies sont l'amélioration des relations générales des couples et de l'anxiété, la correction des concepts erronés sur la sexualité moteurs de fonctionnement dysfonctionnels, l'entraînement à la communication corporelle sensuelle.
> - L'évaluation reste la pièce maîtresse des indications et des résultats obtenus afin de centrer les prises en charge soit sur les comorbidités dont la prise en charge pharmacologique améliore la dysérection, soit sur les éléments cibles habituels des sexothérapies quand le contexte et les éléments personnels et relationnels sont au devant de la scène [87].
> - Les thérapies combinées agissent sur le système d'équilibre dont l'érection est la qualité émergente et permettent que le patient devienne de plus en plus acteur de sa propre prise en charge : la sexothérapie associée permet au patient d'intégrer les rouages de son trouble et de trouver des solutions, d'abandonner ses attentes irréalistes d'une performance sexuelle qui serait supérieure à ses capacités antérieures.
> - Les sexothérapies amplifient et complètent les thérapies pharmacologiques, et le travail en réseau permet une efficience accrue des traitements combinés.

Conclusion

Le bouleversement lié à l'apparition de médicaments sexoactifs a modifié le champ des sexothérapies en retentissant sur les critères d'évaluation des indications de prise en charge par l'appauvrissement de la prise en compte d'éléments contextuels personnels et relationnels au profit d'investigations de la capacité de rigidité, d'efficacité sexuelle et de satisfaction personnelle. D'autre part, l'apparition d'internet a amené une surinformation sur la sexualité modifiant les attentes sexuelles. La vente de médicaments dits sexoactifs non contrôlée sur internet, la facilitation des appariements de couples sexuels éphémères, l'explosion d'addictions sexuelles, de paraphilies et de sexualités compulsives, les changements des concepts et évaluations médicales, rendent difficile l'évaluation des systèmes thérapeutiques de la prise en charge des dysérections dans toutes leurs dimensions.

On voit se différencier un nouveau courant de prise en charge des DE avec le développement des techniques de communication, solution de problèmes et réduction de l'anxiété, pratiquées par des sexologues de formation médicale ou non, travaillant en réseau avec des médecins prescrivant des thérapies combinées. Ce nouveau ciblage de l'érection dans son contexte est lié à l'analyse de l'importance des abandons de thérapies à prescriptions pharmacologiques sexoactives isolées et à la prise en compte de l'efficience des thérapies combinées [87].

Références

[1] Laumann EO, Glasser DB, Neves RC, Moreira Jr ED, GSSAB Investigators' Group. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. *Int J Impot Res* 2009;**21**:171–8.

[2] Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med* 2007;**120**:151–7.

[3] May M, Gralla O, Knoll N, Fenske S, Spivak I, Rönnebeck C, et al. Erectile dysfunction, discrepancy between high prevalence and low utilization of treatment options: results from the "Cottbus Survey" with 10 000 men. *BJU Int* 2007;**100**:1110–5.

[4] Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Med J Aust* 1999;**171**:353–7.

[5] Aytaç IA, Araujo AB, Johannes CB, Kleinman KP, McKinlay JB. Socioeconomic factors and incidence of erectile dysfunction: findings of the longitudinal Massachusetts Male Aging Study. *Soc Sci Med* 2000;**51**:771–8.

[6] Hyde Z, Flicker L, Hankey GJ, Almeida OP, McCaul KA, Chubb SA, et al. Prevalence and predictors of sexual problems in men aged 75–95 years: a population-based study. *J Sex Med* 2012;**9**:442–53.

[7] Travison TG, Shabsigh R, Araujo A, Kupelian V. The natural progression and remission of erectile dysfunction; results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2007;**177**:241–6.

[8] Chadwick P, Birchwood M, Trower P. *Cognitive therapy for delusions, voices and paranoia*. Toronto: Wiley; 1996.

[9] Colson MH. Approche cognitivocomportementale de la sexualité. *Prat Psychol* 1998;**4**:15–23.

[10] Wolpe J. *Psychotherapy by reciprocal inhibition*. Stanford: Stanford University Press; 1958.

[11] Seidman SN. Exploring the relationship between depression and erectile dysfunction in aging men. *J Clin Psychiatry* 2002;**63**(suppl5):5–12.

[12] Bonierbale M, Lançon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003;**19**:114–24.

[13] Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Balercia G, Giommi R, et al. Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions. *J Androl* 2006;**27**:86–93.

[14] Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Petrone L, Fisher AD, et al. Association between psychiatric symptoms and erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;**5**:458–68.

[15] Sugimori H, Yoshida K, Tanaka T, Baba K, Nishida T. Relationships between erectile dysfunction, depression, and anxiety in Japanese subjects. *J Sex Med* 2005;**2**:390–6.

[16] Shabsigh R, Klein LT, Seidman S. Increased incidence of depressive symptoms in men with erectile dysfunction. *Urology* 1998;**52**:848–52.

[17] Colson MH. L'impuissant, les injections intracaverneuses, et le sexologue : pour une prise en charge globale. *Andrologie* 1995;**5**:82–9.

[18] Riley A, Riley E. Behavioural and clinical findings in couples where the man presents with erectile disorder: a retrospective study. *Int J Clin Pract* 2000;**54**:220–4.

[19] Barlow D. *Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic*. New York: Guilford Press; 1988.

[20] Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev* 1986;**3**:167–226.

[21] Heiman RJ. Sexual dysfunction: overview of prevalence, etiological factors, and treatments. *J Sex Res* 2002;**39**:73–8.

[22] Fichten CS, Libman E, Takefman J, Brendler W. Self-monitoring and self-focus in erectile dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1988;**14**:120–8.

[23] Intili H, Nier D. Self-esteem and depression in men who present with erectile dysfunction. *Urol Nurs* 1998;**18**:185–7 [208].

[24] Swindle RW, Cameron AE, Lockhart DC, Rosen RC. The psychological and interpersonal relationship scales: assessing psychological and relationship outcomes associated with erectile dysfunction and its treatment. *Arch Sex Behav* 2004;**33**:19–30.

[25] Smith JF, Breyer BN, Eisenberg ML, Sharlip ID, Shindel AW. Sexual function and depressive symptoms among male North American medical students. *J Sex Med* 2010;**7**:3909–17.

[26] Dunn ME, Althof SE, Perelman MA. Phosphodiesterase type 5 inhibitors' extended duration of response as a variable in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007;**19**:119–23.

[27] Colson MH. Couple, conjugalité et dysfonction érectile (Couple, ways of couples coping, and erectile dysfunction). *Gynecol Obstet Fertil* 2007;**35**:129–34.
[28] Colson MH. Les femmes face à la dysfonction érectile : problème d'homme, regards de femme. *Prog Urol* 2005;**15**:710–6.
[29] Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. *J Epidemiol Community Health* 1999;**53**:144–8.
[30] Speckens AE, Hengeveld MW, Lycklama A, Nijeholt G, van Hemert AM, Hawton KE. Psychosexual functioning of partners of men with presumed non-organic erectile dysfunction: cause or consequence of the disorder? *Arch Sex Behav* 1995;**24**:157–72.
[31] Corona G, Petrone L, Mannucci E, Magini A, Lotti F, Ricca V, et al. Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: psycho-biological correlates of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction. *J Androl* 2006;**27**:795–801.
[32] Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, Sand M, Goldstein I. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: the female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. *J Sex Med* 2005;**2**:675–84.
[33] Greenstein A, Abramov L, Matzkin H, Chen J. Sexual dysfunction in women partners of men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006;**18**:44–6.
[34] Cour F, Fabbro PP, Cuzin B, Bonierbale M, Bondil P, Crecy M, et al. Recommandations aux médecins généralistes pour la prise en charge de première intention de la dysfonction érectile. *Prog Urol* 2005;**15**:1011–20.
[35] Horvath AO, Symonds BD. Relation between working alliance and outcome in psychotherapy: a meta-analysis. *J Counsel Psychol* 1991;**38**:139–49.
[36] Cottraux J. *Les thérapies comportementales : stratégies du changement*. Paris: Masson; 1979.
[37] Skinner BF. *Science and human behavior (1953)*. London: The Macmillan Company; 1965.
[38] Wolpe J. Experimental neuroses as learned behavior. *Br J Psychol* 1952;**43**:243–68.
[39] Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 1977;**84**:191–215.
[40] Walker LM, Robinson JW. The unique needs of couples experiencing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Sex Marital Ther* 2010;**36**:154–65.
[41] Beck AM, Robinson JW, Carlson LE. Sexual intimacy in heterosexual couples after prostate cancer treatment: what we know and what we still need to learn. *Urol Oncol* 2009;**27**:137–43.
[42] Flynn KE, Jeffery DD, Keefe FJ, Porter LS, Shelby RA, Fawzy MR, et al. Sexual functioning along the cancer continuum: focus group results from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS®). *Psychooncology* 2011;**20**:378–86.
[43] Manne SL, Kissane DW, Nelson CJ, Mulhall JP, Winkel G, Zaider T. Intimacy-enhancing psychological intervention for men diagnosed with prostate cancer and their partners: a pilot study. *J Sex Med* 2011;**8**:1197–209.
[44] Van Hasselt, Vincent B, Hersen M. *Sourcebook of psychological treatment manuals for adult disorders*. Paris: Springer; 1996, 732p.
[45] Bocchio M, Pelliccione F, Mihalca R, Ciociola F, Necozione S, Rossi A, et al. Treatment of erectile dysfunction reduces psychological distress. *Int J Androl* 2009;**32**:74–80.
[46] Colson MH, Bonierbale M. Une thérapie comportementale par injections intracaverneuses. *Sexologies* 1992;**1**:18–21.
[47] Colson MH. Injections intracaverneuses et prise en charge globale des dysfonctions érectiles. *Sexologies* 1996;**5**:11–24.
[48] Colpo LM. Evaluation, treatment, and management of erectile dysfunction: an overview. *Urol Nurs* 1998;**18**:100–6.
[49] Intili H. Impotence and perceived partner support. *Urol Nurs* 1998;**18**:279–80 [287].
[50] O'Connor EJ, McCabe MP, Conaglen HM, Conaglen JP. Attitudes and experiences: qualitative perspectives on erectile dysfunction from the female partner. *J Health Psychol* 2012;**17**:3–13.
[51] McCabe MP, Conaglen H, Conaglen J, O'Connor E. Motivations for seeking treatment for ED: the woman's perspective. *Int J Impot Res* 2010;**22**:152–8.
[52] Wylie KR. Treatment outcome of brief couple therapy in psychogenic male erectile disorder. *Arch Sex Behav* 1997;**26**:527–45.
[53] Conaglen HM, Conaglen JV. Couples' reasons for adherence to, or discontinuation of, PDE type 5 inhibitors for men with erectile dysfunction at 12 to 24-month follow-up after a 6-month free trial. *J Sex Med* 2012;**9**:857–65.
[54] Chambers SK, Schover L, Halford K, Clutton S, Ferguson M, Gordon L, et al. ProsCan for Couples: randomised controlled trial of a couples-based sexuality intervention for men with localised prostate cancer who receive radical prostatectomy. *BMC Cancer* 2008;**8**: 226.
[55] Colson MH, Lechevallier E, Rambeau JJ, Alimi JC, Faix A, Gravis G, et al. Sexuality and prostat cancer. *Prog Urol* 2012;**22**: S71–92.
[56] Hawton J, Catalan K, Fagg J. Sex therapy for erectile dysfunction: characteristics of couples, treatment outcome, and prognostic factors. *Arch Sex Behav* 1992;**21**:161–75.
[57] Lording DW, McMahon CG, Conaglen JY. Partners of affected men: attitudes to erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000;**12**:S16.
[58] Letts C, Tamlyn K, Byers ES. Exploring the impact of prostate cancer on men's sexual well-being. *J Psychosoc Oncol* 2010;**28**:490–510.
[59] Mirone V, Gentile V, Zizzo G, Terry M, Longo N, Fusco F, et al. Did men with erectile dysfunction discuss their condition with partner and physicians? A survey of men attending a free call information service. *Int J Impot Res* 2002;**14**:256–8.
[60] Klotz T, Mathers M, Klotz R, Sommer F. Patients responding to phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy-what do their sexual partners know? *J Sex Med* 2007;**4**:162–5.
[61] Bancroft J, Coles L. Three year's experience in a sexual problem clinic. *Br Med J* 1976;**1**:1575–7.
[62] Hawton K. The behavioural treatment of sexual dysfunction. *Br J Psychiary* 1982;**140**:94–101.
[63] Hawton K, Catalan J. Prognostic factors in sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;**24**:377–85.
[64] Zilbergeld C, Evans M. The inadequacy of Masters and Johnson. *Psychol Today* 1980;**14**:29–43.
[65] Heiman JR, LoPiccolo J. Clinical outcome of sex therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1983;**40**:443–9.
[66] Crowe MJ, Gillan P, Golombek S. Form and content in the conjoint treatment of sexual dysfunction: a controlled study. *Behav Res Ther* 1981;**19**:47–54.
[67] Watson JP, Brockman B. A follow-up of couples attending a psychosexual problems clinic. *Br J Clin Psychol* 1982;**21**:143–4.
[68] O'Donohue T, Swingen DN, Dopke CA, Regev LG. Psychotherapy for male sexual dysfunction: a review. *Clin Psychol Rev* 1999;**19**: 591–630.
[69] Chesney AP, Blakeney PE, Chan FA, Coley CM. The impact of sex therapy on sexual behaviors and marital communication. *J Sex Marital Ther* 1981;**7**:70–9.
[70] Dekker J, Everaerd W. A long-term follow-up study of couples treated for sexual dysfunctions. *J Sex Marital Ther* 1983;**9**:99–113.
[71] Tullman GM, Gilner FH, Kolodny RC, Dombush RL, Tullman GD. The pre- and post-therapy measurement of communication skills of couples undergoing- sex therapy at the Masters and Johnson Institute. *Arch Sex Behav* 1981;**10**:95–109.
[72] Hawton K, JCatalan J, Martin P, Fagg J. Long term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;**24**:665–75.
[73] Almås E, Landmark B. Traitements non pharmacologiques des problèmes sexuels. Revue de la littérature de recherche (1970–2008). *Sexologies* 2010;**19**:243–9.
[74] Ravart M, Cote H. Sexo-analysis - a new insight-oriented treatment approach for sexual disorders. *J Sex Marital Ther* 1992;**18**:128–40.
[75] Devan GS. An overview of sexual counselling. *Ann Acad Med Singapore* 1995;**24**:732–4.
[76] Wylie KR, Jones RH, Walters S. The potential benefit of vacuum devices augmenting psychosexual therapy for erectile dysfunction: a randomized controlled trial. *J Sex Marital Ther* 2003;**29**:227–36.
[77] Melnik T, Soares BG, Nasello AG. The effectiveness of psychological interventions for the treatment of erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis, including comparison to sildenafil treatment, intracavernosal injection, and vacuum devices. *J Sex Med* 2008;**5**:2562–74.
[78] Munjack D, Cristol A, Goldstein A, Phillips D, Goldberg A, Whipple K, et al. Behavioral treatment of orgasmic dysfunction - controlled study. *Br J Psychiatry* 1976;**129**:497–502.
[79] Kockott G, Dittmar F, Nosselt L. Systematic desensitization of erectile impotence: a controlled study. *Arch Sex Behav* 1975;**4**:493–500.
[80] Munjack DJ, Schlaks A, Sanchez VC, Usigli R, Zulueta A, Leonard M. Rational-emotive therapy in the treatment of erectile failure: an initial study. *J Sex Marital Ther* 1984;**10**:170–5.
[81] Banner LL. *The effects of collaborative care in the treatment of erectile dysfunction (ED): an integrative treatment protocol (ITP)*. The Fielding Institute; 2000.

[82] Banner LL, Anderson RU. Integrated sildenafil and cognitive-behavior sex therapy for psychogenic erectile dysfunction: a pilot study. *J Sex Med* 2007;**4**:1117–25.
[83] Melnik T. Psychogenic erectile dysfunction: comparative study of three therapeutic approachs. *J Sex Marital Ther* 2005;**31**:243–55.
[84] Baum N, Randrup E, Junot D, Hass S. Prostragandin E1 versus sex therapy in the management of psychogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000;**12**:191–4.
[85] Van Der Windt F, Dohle GR, Van Der Tak J, Slob AK. Intracavernosal injections therapy with or without sexological counselling in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2002;**89**: 901–4.
[86] Zimmer D. Does marital therapy enhance the effectiveness of treatment for sexual dysfunction? *J Sex Marital Ther* 1987;**13**:193–209.
[87] Bonierbale M. De la difficulté sexuelle à la dysfonction sexuelle (DS). *Sexologies* 2009;**18**:28–31.

M. Bonierbale, Médecin sexologue (mireille.bonierbale@wanadoo.fr).
M.-H. Colson, Médecin sexologue.
CRIR AVS, Service du Pr Lançon, Centre hospitalier universitaire Sainte-Marguerite, 270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bonierbale M, Colson MH. Prise en charge sexologique des dysfonctions érectiles. EMC - Urologie 2013;6(2):1-8 [Article 18-730-A-10].



Infertilité masculine : définition et physiopathologie

J. Schlosser, I. Nakib, F. Carré-Pigeon, F. Staerman

L'infertilité masculine, comme facteur isolé ou non, est présente dans plus de 50 % des infertilités du couple. Son diagnostic nécessite une approche méthodique et rigoureuse, reposant sur la connaissance des mécanismes anatomophysiologiques et des causes potentielles d'infertilité.

Mots clés : Testicule ; Infertilité masculine ; Spermatozoïde

Plan

■ Introduction

Pour l'Organisation mondiale de la santé, l'infertilité est définie par l'absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés [1]. En France, la prévalence de l'infertilité est de l'ordre de 15 %, ce qui signifie qu'un couple sur six consultera au cours de sa vie reproductive pour des difficultés à concevoir [2]. Le terme de « stérilité » doit être réservé à l'incapacité totale et définitive de concevoir, diagnostic qui ne peut être posé que devant une cause évidente et non curable d'infertilité. Trois à 4 % des couples sont stériles [2].



Dans environ un tiers des cas, l'infertilité du couple est d'origine masculine et dans un autre tiers d'origine mixte.

Les causes d'infertilité masculine sont variées et souvent multifactorielles, se traduisant dans 61 % des cas par une anomalie quantitative et/ou qualitative du sperme [3].

■ Rappels anatomophysiologiques

Testicule

Ébauchée à la quatrième semaine de développement embryonnaire, la gonade primitive se différencie selon le sexe génétique au cours de la septième semaine, sous le contrôle pivot du gène SRY localisé sur le chromosome Y. Son activation permet la différenciation des cellules de Sertoli, productrices d'hormone antimüllerienne (AMH) et inductrices de la stéroïdogenèse testiculaire [4].

Le futur testicule contient alors la lignée germinale, destinée à produire les spermatozoïdes (fonction exocrine), en étroite interaction avec la lignée somatique, destinée à fournir le tissu de soutien, les composants nourriciers et sécréteurs d'hormones de la gonade (fonction endocrine). À ce stade embryonnaire, la production hormonale du testicule va permettre la régression des canaux de Müller, les réarrangements des tubes mésonéphrotiques et du canal de Wolff, et la différenciation masculine des organes sexuels externes.

Fonction exocrine

Elle est assurée par les tubes séminifères, dont la fusion à l'une de leurs extrémités est à l'origine du rete testis, drainé par les canaux efférents d'origine mésonéphrotique. Les tubes séminifères se creusent au sixième mois embryonnaire, mais les spermatogonies, cellules souches de la lignée germinale, restent quiescentes jusqu'à la puberté [4].

À l'âge adulte, les testicules contiennent 200 à 300 lobules (représentant 85 à 90 % du volume testiculaire), constitués eux-mêmes de deux ou trois tubules séminifères d'environ 50 cm de long [5]. Le tubule est alors le siège de la spermatogenèse, avec six stades successifs de différenciation cellulaire germinale.

Les spermatogonies, cellules diploïdes 46,XY, se multiplient par mitose, assurant ainsi la réserve de cellules souches et la production de cellules pouvant entrer dans le cycle méiotique. La première division méiotique réductionnelle transforme les spermatocytes primaires, cellules à 4n acide désoxyribonucléique (ADN) contenant 46 chromosomes haploïdes, appariés deux à deux sous forme de bivalents, en spermatocytes secondaires, cellules haploïdes à 23 chromosomes composés de deux chromatides sœurs ($2n$ ADN). C'est au cours de la prophase de la première division méiotique qu'ont lieu les *crossing over*, permettant des échanges au hasard entre le patrimoine génétique paternel et maternel. La deuxième division méiotique, équationnelle, aboutit au stade de spermatides primitives, cellules haploïdes (23 chromosomes et n ADN). Pendant la phase de spermiogenèse d'une durée de 23 jours, les réarrangements cellulaires des spermatides primitives rondes mènent aux spermatides tardives flagellées, finalement différenciées en spermatozoïdes. Ces derniers sont libérés dans la lumière des tubules séminifères au cours de la spermiation [4, 5].

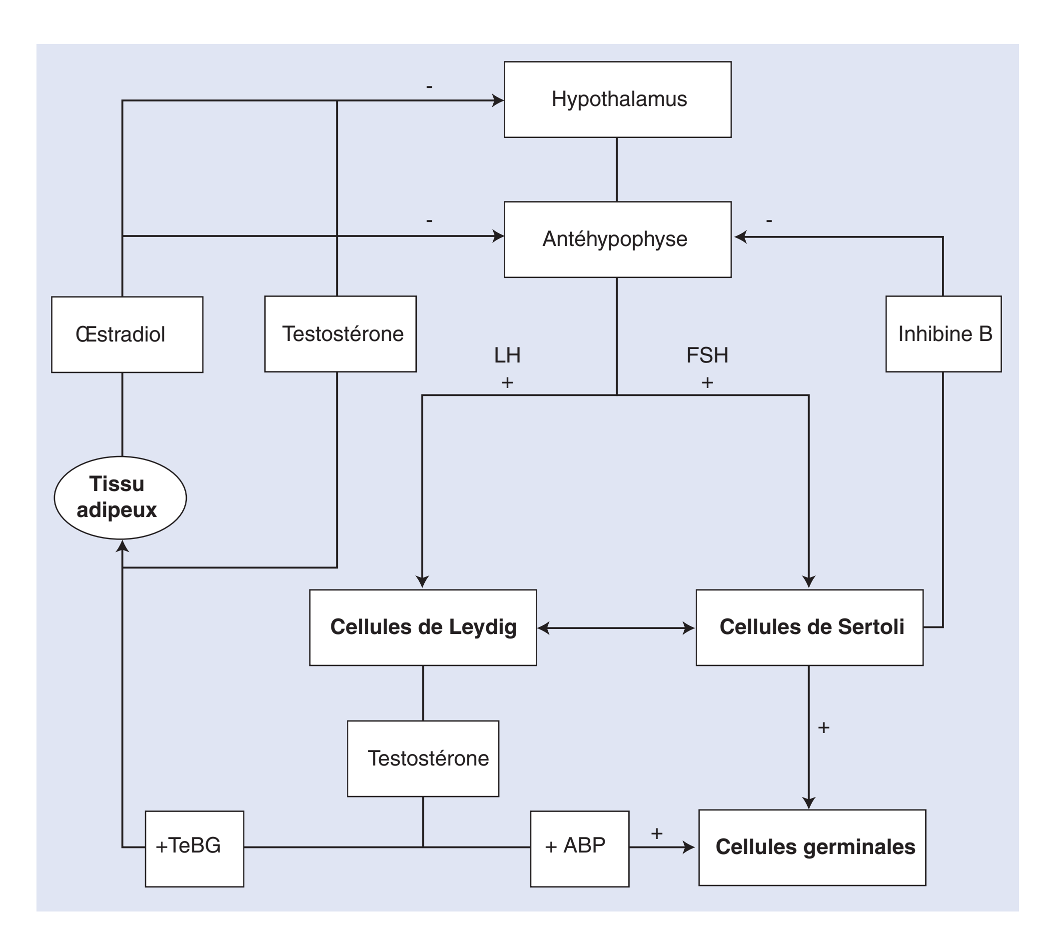


Figure 1. Régulation hypothalamohypophysaire schématique des fonctions endocrines et exocrines de l'homme adulte.
LH : *luteinizing hormone* ; FSH : *follicle stimulating hormone* ; ABP : *androgene binding protein* (synthèse sertolienne) ; TeBG : *testicular binding globuline* (synthèse hépatique).

Chez l'homme, la spermatogenèse se déroule physiologiquement à une température de 32 à 35 °C, au cours d'un cycle spermatogénétique de 74 jours [4]. La *follicle-stimulating hormone* (FSH) stimule la division des spermatogonies. Les androgènes intratesticulaires agissent lors de la méiose et de la spermiogenèse par l'intermédiaire des cellules de Sertoli.

Fonction endocrine

Cellules de Sertoli

Lors de l'embryogenèse, les cellules de Sertoli sécrètent l'AMH, maximale à la huitième semaine, assurant ainsi la régression de l'ébauche müllerienne. Leur prolifération, sous le contrôle du gène SRY, s'arrête à la puberté. Leur nombre final est corrélé à la fonction exocrine de l'adulte [4].

Situées dans toute l'épaisseur des tubules séminifères et au contact du compartiment interstitiel périphérique, les cellules de Sertoli assurent après la puberté un soutien structural et trophique à l'égard des cellules germinales, la synthèse du plasma séminal primitif, une activité paracrine sur la fonction leydigienne, un rétrocontrôle sur l'activité hypothalamohypophysaire, la synthèse de l'*androgen binding protein* (ABP), transporteur local des stéroïdes testiculaires, et la phagocytose de l'excédent cytoplasmique des spermatides lors de la spermiation [4, 5]. L'ABP, impliquée dans l'initiation de la méiose et la spermiation, est régulée positivement par la FSH, la testostérone, les cellules péritubaires et germinales [4].

Cellules de Leydig

Au stade embryonnaire, leurs progéniteurs commencent à proliférer et à se différencier sous l'effet de l'hormone humaine choriogonadotrophique (hCG) d'origine placentaire. Le nombre de cellules de Leydig est maximal au cinquième mois fœtal, puis régresse jusqu'à la naissance.

Pendant la vie embryonnaire et fœtale, ces cellules participent à la masculinisation du canal de Wolff (septième semaine), à la différenciation du sinus urogénital en urètre, prostate, verge et scrotum (troisième-quatrième mois, en présence de 5 alpha-réductase) et à la migration du testicule (septième mois) avec régression fibreuse du mésonéphros qui formera le gubernaculum testis [4].

À la puberté, les cellules de Leydig, sous le contrôle de la *luteinizing hormone* (LH), élaborent de la testostérone, du 17β-œstratiol, de la dihydrotestostérone (DHT), de la déshydroépiandrostérone (DHEA) et de l'androstènedione [4].

La DHT, DHEA, l'androstènedione et le 17β-œstradiol plasmatiques proviennent majoritairement de la conversion périphérique de la testostérone et des synthèses surrénaliennes. En revanche, 95 % de la testostérone plasmatique est d'origine testiculaire. Elle circule dans le plasma sous forme libre (2 %) ou faiblement liée à l'albumine 38 %) (formes dites biodisponibles), et sous forme inactive (60 %) liée à la *testicular binding globuline* (TeBG) [5]. La synthèse hépatique de TeBG est stimulée par les œstrogènes, la carence androgénique, le déficit en hormone de croissance et l'hyperthyroïdie. Elle est diminuée en cas d'apport d'androgènes, d'hormone de croissance, de glucocorticoïdes, d'acromégalie, d'obésité et d'hypothyroïdie [5]. Les concentrations intratesticulaires en testostérone sont 50 à 100 fois supérieures à celles du plasma. La testostérone y maintient la spermatogenèse par son action sur les cellules de Sertoli et les cellules péritubaires [5].

Régulation hypothalamohypophysaire de la spermatogenèse

À la puberté, le noyau arqué de l'hypothalamus sécrète de manière pulsatile la *gonadotrophin releasing hormone* (Gn-RH), transportée vers l'antéhypophyse qui sécrète les glycoprotéines LH et FSH. Au niveau de leurs cibles respectives, la LH et la FSH augmentent le cholestérol intracellulaire et son transport intramitochondrial, première étape de la stéroïdogenèse leydigienne et des synthèses sertoliennes [5].

La testostérone, l'inhibine B et le 17β-œstradiol assurent un rétrocontrôle long sur l'axe hypothalamohypophysaire, complémentaire et synergique pour le maintien de la spermatogenèse (Fig. 1). Les rétrocontrôles courts sont assurés par la cellule de Sertoli sur la stéroïdogenèse des cellules de Leydig [4, 5].

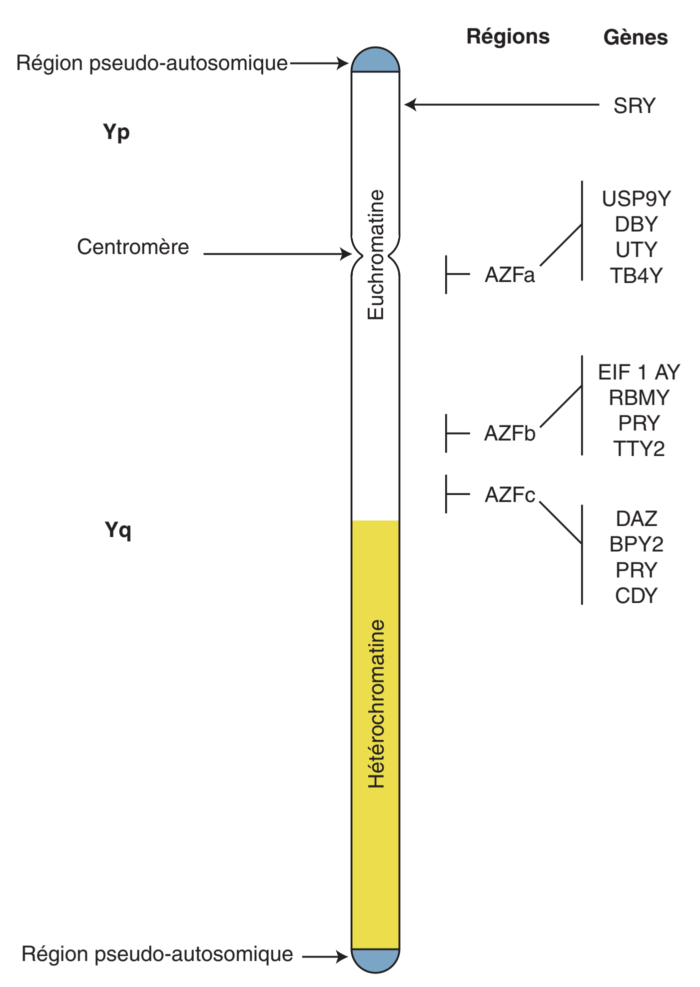


Figure 2. Représentation schématique du chromosome Y, des loci AZF et de gènes impliqués dans l'infertilité masculine [6].

Rôle du chromosome Y dans la fertilité masculine

Le chromosome Y est le plus petit chromosome humain. Il n'est pas essentiel à la survie, mais son information (gène SRY) est nécessaire au déterminisme sexuel masculin.

Le chromosome Y a été divisé schématiquement en trois parties (Fig. 2) [6] :

- la région pseudo-autosomique, située aux deux extrémités du chromosome Y, nécessaires à l'appariement des chromosomes X et Y lors de la méiose ;
- la région péricentromérique contenant : le gène SRY ; des gènes exprimés dans de nombreux tissus et également présents sur le chromosome X ; des gènes exprimés spécifiquement ou de manière prépondérante dans le testicule ;
- une grande région hétérochromatique, très variable d'un homme à l'autre.

Dans la région euchromatinienne péricentromérique se situent, non exclusivement, plus de 30 gènes ou familles de gènes indispensables à une spermatogenèse normale. La région AZF (Yq11), divisée en trois sous-domaines a, b et c, contient de nombreux gènes impliqués dans l'infertilité masculine. D'autres gènes autosomiques (Tableau 1) [5, 7, 8] interviennent également dans la spermatogenèse et sa régulation [5, 6].

Organes génitaux internes

Épididyme

Dérivé des tubes mésonéphrotiques (canaux efférents et tête épididymaire) et du canal de Wolff (corps et queue épididymaires) [4], cet organe androgéno- et thermodépendant concentre le sperme, permet au spermatozoïde de condenser sa chromatine, d'acquérir sa mobilité et son pouvoir fécondant [9]. Le transit épididymaire des spermatozoïdes est d'environ 15 jours. La carnitine libre, l'alpha 1-4 glucosidase, la glycérophosphorylcholine sont les marqueurs biochimiques habituellement dosés et spécifiques de l'épididyme [4, 9].

Prostate et vésicules séminales

Dérivée du sinus urogénital, la prostate est responsable d'une sécrétion acide, riche en zinc, magnésium, acide citrique et phosphatases acides. Les sécrétions des vésicules séminales sont basiques, riches en fructose et prostaglandines. Ces deux sécrétions possèdent des propriétés antibactériennes et antioxydantes [9, 10].

Plasma séminal

Il est constitué des sécrétions du testicule, de l'épididyme, de la prostate, des vésicules séminales et des glandes de Littré et de Cooper. Il représente neuf dixièmes du volume de l'éjaculat dont la viscosité initiale facilite l'expulsion [9]. La première fraction de l'éjaculat, riche en spermatozoïdes, est constituée essentiellement des sécrétions épididymaires (5 % du volume de l'éjaculat) et prostatiques acides (30 %). La deuxième fraction contient les sécrétions vésiculaires (60 %) [9]. Le plasma séminal permet la maturation progressive des spermatozoïdes en leur assurant une protection anti-infectieuse et immunologique dans l'appareil génital masculin et féminin. La carence androgénique diminue, alors que l'inflammation et l'infection génitale augmentent les sécrétions génitales.

■ Causes d'infertilité masculine

L'enquête étiologique est une étape fondamentale car le pronostic et les options thérapeutiques en dépendent. On reconnaît cinq grands mécanismes d'altération de la fertilité masculine : les troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels, les causes endocriniennes, les causes testiculaires, les causes obstructives séminales et les altérations fonctionnelles des spermatozoïdes. Plusieurs facteurs d'infertilité peuvent coexister chez un même patient, et certains facteurs agissent sur la fertilité par des mécanismes différents (Tableau 2) [1, 5, 11, 13].

Troubles érectiles, éjaculatoires et sexuels

L'incapacité de mener à terme un rapport sexuel avec une éjaculation intravaginale interdit toute fécondation à partir des spermatozoïdes déposés dans la glaire cervicale, en période périovulatoire féminine. À l'insuffisance érectile, l'anéjaculation ou l'éjaculation rétrograde s'ajoutent les troubles ballistiques de l'éjaculation dus aux malformations péniennes et pelviennes importantes.

Causes endocriniennes

L'axe hypothalamohypophysaire induit et entretient la spermatogenèse à l'âge adulte par l'intermédiaire des gonadotrophines FSH et LH. Son atteinte congénitale génétique, anatomique tumorale, traumatique, ischémique (drépanocytose) ou toxique (dépôts ferriques de la β-thalassémie, drépanocytose ou hémochromatose) est responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique.

Cet axe régulateur est particulièrement sensible à l'effet freinateur de nombreux médicaments (Tableau 3) [1, 5, 12], des œstrogènes (d'origine tumorale ou élevés en cas d'hyperthyroïdie, d'obésité et d'éthylisme chronique), des androgènes (origine tumorale, hyperplasie congénitale des surrénales, hypothyroïdie) et de la prolactine (origine tumorale ou hypothyroïdie primaire avec élévation de la *thyrotropin-releasing hormone*).

Causes testiculaires

Le testicule peut être soumis à des lésions traumatiques et ischémiques (torsion du cordon spermatique, chirurgie,

Tableau 1.
Exemples de causes génétiques d'infertilité chez des patients de phénotype masculin [5, 7, 8].

Mécanismes et causes génétiques d'infertilité	Caryotype ou gène pathologique et son locus	Fréquence chez les nouveaux-nés
Hypothalamique		
Syndrome de Kallmann de Morsier	KAL1(Xp22.3)-KAL2(8p11.2)	1/30 000
Hypoplasie congénitale surrénalienne	DAX-1 (Xp21)	rare
Syndrome de Prader-Willi	dél 15q11-13 (75%)	1/20 000
Hypophysaire		
Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit en 21-hydroxylase (90% des HCS)	6p21.3	1/5000
Mutation du gène récepteur à la GnRH	4q21.2	rare
Dysplasie septo-optique	HESX1 (3p21.1)	rare
Déficit isolé en LH	LH β (19q13.3)	rare
Déficit isolé en FSH	FSH β (11p13)	rare
Déficit antéhypophysaire combiné	PROP-1 (5q35)	rare
βthalassémie	11p15	1/20-30
Drépanocytose	11p15.5	1/600
Testiculaire		
Anomalies du nombre de chromosomes		
Syndrome de Klinefelter	47XXY ou 46XY-47XXY	1/500
Dysgénésie gonadique mixte	45XO/46XY	1/1500
Syndrome du mâle XYY	XYY	1/1000
Anomalies de structures chromosomiques ou géniques		
Délétion, translocation, inversion, duplications chromosomiques		1/600-1/1000
Microdélétions AZF a, b, c	Yq11	1/4000
Syndrome du mâle XX	Translocation SRY (75%)	1/20 000
Mutation du récepteur aux androgènes	Xq11-12	1/60 000
Mutation de la 5 alpha-réductase 2	2p23	rare
Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase (type IV)	1p11-13	rare
Déficit en récepteurs en LH ou FSH	2p21	rare
Dyskinésies ciliaires primitives (Kartagener et Usher)	1p35.1	1/30 000
Syndrome de Noonan	PTPN11 (12q24)	1/2000
Maladie de Steinert	19q13.2	1/8000
Post-testiculaire		
Agénésie vésiculodéférentielle bilatérale	CFTR (7p31.2)	1/2500
Syndrome de persistance des canaux mullériens	AMH (19p13.3) ou récepteur AMH (12q13)	Rare
Syndrome de Young	?	1/1000

varicocèle) pouvant altérer définitivement sa fonction exocrine. Cette dernière est également sensible à l'hyperthermie, aux rayonnements ionisants, aux toxiques environnementaux voire médicamenteux, au stress oxydant associé à de nombreuses situations pathologiques (varicocèle, infection, inflammation génitale) [10].

Parmi les causes les plus sévères d'infertilité masculine, certaines sont d'origine génétique et les progrès de la biologie moléculaire permettent de mieux les identifier. Les anomalies chromosomiques constitutionnelles sont présentes chez 5,8 % des hommes infertiles contre 0,5 % dans la population générale [7]. À l'échelle du gène, les anomalies les mieux connues, mises en évidence après amplification de cette région du génome, sont celles portées par le locus AZF du chromosome Y. Les microdélétions étendues sur plusieurs sous-domaines et celles touchant AZFa ou b sont fréquemment causes d'azoospermie et associées à des lésions testiculaires sévères [6].

Causes obstructives séminales

L'obstruction des voies génitales est un mécanisme d'infertilité fréquent. L'agénésie vésiculodéférentielle congénitale bilatérale est considérée comme une forme génitale de mucoviscidose [7]. Elle est due à des mutations du gène CFTR menant le plus souvent au statut génotypique d'hétérozygote composite avec une mutation de sévérité modérée [7]. Des mutations du gène CFTR peuvent également être retrouvées chez les patients azoospermiques porteurs d'une agénésie déférentielle unilatérale [7] ou dans les rares cas d'obstruction bilatérale des canaux éjaculateurs avec deux déférents normaux [14]. L'obstruction acquise peut être de nature tumorale, infectieuse ou iatrogène, principalement après chirurgie de la bourse ou de l'aine.

Altérations fonctionnelles des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes, bien qu'excrétés en nombre, peuvent présenter des anomalies congénitales structurales (dyskinésies ciliaires primitives, syndrome de Young) [7] ou acquises (toxiques médicamenteux, auto-immunisation agglutinante, immobilisante ou cytotoxique anti-spermatozoïde d'origine infectieuse génitale, traumatique ou obstructive) limitant leur mobilité et leur pouvoir fécondant.

■ Conclusion

Les causes d'infertilité masculine sont multiples et parfois plurielles chez un même individu, justifiant une enquête clinique et paraclinique méthodique pour les reconnaître et agir sur chacune d'elles.

Tableau 2.
Causes non médicamenteuses ou génétiques d'infertilité masculine [1, 5, 11, 12].

Troubles de la libido et de l'érection	Alcoolisme chronique Tabac Hyperthyroïdie et hypothyroïdie Hypercortisolisme (syndrome de Cushing)
Troubles de l'éjaculation (anéjaculation, éjaculation rétrograde, troubles ballistiques)	Lésions médullaires et neurologiques: spina bifida, sclérose en plaques, traumatisme Diabète sucré Séquelles chirurgicales (résection et incision prostatique, curage rétropéritonéal) Exstrophie vésicale Syndrome de Prune-Belly Malformations péniennes (hypospadias postérieur, épispadias)
Troubles de la spermatogenèse par atteinte de l'axe hypothalamohypophysaire	Dopage à la testostérone et stéroïdes anabolisants Intoxication éthylique chronique Tumeur pituitaire avec ou sans hyperprolactinémie Insuffisance pituitaire médicale, postchirurgicale ou traumatique Tumeurs testiculaires et surrénaliennes sécrétantes de stéroïdes Dysthyroïdies sévères et prolongées
Troubles de la spermatogenèse par atteinte anatomique et/ou fonctionnelle du testicule	Castration, anorchidie, malpositions, tumeurs testiculaires Hypotrophie séquellaire d'ectopie, traumatisme, torsion, chirurgie inguinale Orchites virales (ourliennes, échovirus, arbovirus B) Toxiques environnementaux et professionnels (chaleur, radiations ionisantes, métaux lourds, herbicides, pesticides et apparentés, phyto-œstrogènes ...) Varicocèle
Causes post-testiculaires	Obstructions postchirurgicales et infectieuses Auto-immunisation Obstructions tumorales des voies séminales : kystes épididymaires, utricule prostatique, kyste prostatique ...

Tableau 3.
Exemple de causes médicamenteuses d'infertilité masculine avec leurs mécanismes [1, 5, 12].

Classes médicamenteuses	Toxicité gonadique	Freinateur de l'axe hypothalamohypophysaire	Baisse de la libido	Dysérection	Troubles de l'éjaculation	Fertilisant (spermatozoïdes)
Antihypertenseurs						
Thiazidiques				+		
Spironolactone		+	+	+		
Propranolol			+	+		
Inhibiteurs calciques						+
α-Méthyldopa		+			+	
Psychotropes						
Neuroleptiques(phénothiazines)		+	+	+		
Antidépresseurs tricycliques		+	+	+		
Antidépresseurs antisérotoninergiques		+	+	+	+	
Inhibiteur monoamine oxydase				+	+	
Sels de lithium			+	+		
Chimiothérapie						
Alkylants, poisons du fuseau mitotique, antimétabolites	+					
Hormones						
Anabolisants stéroïdes	+	+		+		
Testostérone		+		+		
Antiandrogènes		+	+	+		
Œstrogènes		+	+	+		
Corticoïdes à haute dose		+	+	+		
Antibiotiques						
Nitrofurantoïne	+	+				
Érythromycine	+					
Tétracyclines						+
Gentamicine	+					
Divers						
Cimétidine		+	+	+		
Colchicine						+
Allopurinol						+
Sulfasalazine	+	+				
Métoclopramide	+	+	+	+		
Drogues						
Alcoolisme chronique	+	+	+	+		
Tabagisme	+					
Marijuana	+					
Opiacés		+	+			
Cocaïne				+		



Références

[1] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. *WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge University Press; 2000 (91p).

[2] Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod* 1986; **1**:111-5.

[3] Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main cause of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;**6**:811-6.

[4] Hubert J, Pascal V, Cormier L, Gérard H. Exploration clinique et paraclinique du testicule. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-601-C-10, 1997 : 15p.

[5] Jockenhövel F. *Male hypogonadism*. Uni-Med Science; 2004 (188p).

[6] Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2000;**22**:226-39.

[7] Turek PJ, Pera RA. Current and future genetic screening for male infertility. *Urol Clin North Am* 2002;**29**:767-92.

[8] Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi-Yanicostas N, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003;**33**:463-5.

[9] Staerman F, Hermabessiere J. *Guide pratique de l'infertilité masculine. Progrès en urologie, monographie*. 1993.

[10] Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002;**29**:817-27.

[11] Barthelemy C. Indications de la recherche des anticorps anti-spermatozoïdes. *Andrologie* 2003;**13**:70-80.

[12] Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;**59**:375-82.

[13] Burrows PJ, Schrepferman CG, Lipshultz LI. Comprehensive office evaluation in the new millennium. *Urol Clin North Am* 2002;**29**: 873-94.

[14] Meschede D, Dworniczak B, Behre HM, Kliesch S, Claustres M, Nieschlag E, et al. CFTR gene mutations in men with bilateral ejaculatory-duct obstruction and anomalies of the seminal vesicles. *Am J Hum Genet* 1997;**61**:1200-2.

J. Schlosser (jschlosser@chu-reims.fr).
Service d'urologie et d'andrologie, Hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

I. Nakib.
Service de génétique et biologie de la reproduction - CECOS de Reims, Hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognac-Jay, 51092 Reims cedex, France.
Service d'endocrinologie-maladies métaboliques-médecine interne (Pr Caron), Hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

F. Carré-Pigeon.
Service de génétique et biologie de la reproduction - CECOS de Reims, Hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognac-Jay, 51092 Reims cedex, France.

F. Staerman.
Service d'urologie et d'andrologie, Hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-10, 2007.



Infertilité masculine : bilan

J. Schlosser, I. Nakib, F. Carré-Pigeon, F. Staerman

Le diagnostic d'une infertilité masculine nécessite une approche méthodique, tout d'abord clinique, dans le but d'identifier tous les facteurs potentiels d'infertilité. Les examens biologiques et radiologiques permettent de conforter le ou les diagnostic(s), d'évaluer le pronostic et les possibilités de traitement de l'infertilité.

Mots clés : Testicule ; Infertilité masculine ; Spermatozoïde

Plan

■ Introduction

Les explorations pour infertilité sont proposées rapidement s'il existe des antécédents ou des facteurs de risque chez l'un des deux partenaires, en tenant compte également de leur anxiété et de leur âge au moment de la prise en charge. Dans l'idéal, le bilan clinique des deux conjoints permet d'orienter les examens complémentaires. Au final, tout avis pronostique et toute décision thérapeutique chez l'homme infertile ne peuvent être formulés qu'à la fin des investigations du couple.

■ Bilan clinique

Interrogatoire

L'interrogatoire doit être méthodique, éventuellement structuré par l'utilisation d'un questionnaire-type, pour identifier tous les facteurs potentiels d'infertilité [1]. Il précise tout d'abord la nature de l'infertilité : primaire ou secondaire en cas de paternité antérieure, sa durée, l'âge de la partenaire et les résultats des explorations et traitements déjà réalisés. Les conditions et la qualité de la sexualité du couple doivent également être étudiées : contexte psychologique et social, fréquence des rapports sexuels au moment de l'ovulation, présence ou non de troubles érectiles et/ou éjaculatoires, utilisation de lubrifiants potentiellement toxiques pour les spermatozoïdes [2].

Les antécédents familiaux d'infertilité, de fausses couches spontanées à répétition ou d'anomalies chromosomiques, les antécédents médicaux et chirurgicaux personnels, peuvent orienter vers une cause congénitale ou génétique. Les prises médicamenteuses passées et actuelles peuvent modifier la libido, l'éjaculation et la spermatogenèse de manière plus ou moins définitive. Enfin, certaines expositions professionnelles ou toxiques environnementales (tabagisme, intoxication éthylique chronique, cocaïne, marijuana, etc.) sont à risque pour la fertilité masculine.

Examen clinique

L'inspection recherche des signes de carence androgénique et de dysfonction endocrinienne (répartition gynoïde des graisses, raréfaction de la pilosité pubienne et thoracique, gynécomastie, galactorrhée), ainsi que les cicatrices chirurgicales abdominales et inguinales.

L'examen, réalisé sur le patient allongé puis debout, doit évaluer tout l'appareil génital : verge, testicule, épididyme, déférent, prostate. Le volume testiculaire est corrélé à la spermatogenèse [3]. Chez les patients minces, sans anomalies annexielles volumineuses, il peut être évalué par l'orchimètre de Prader (système de boulier), l'orchimètre de Takihara (disques pleins évidés de taille croissante) ou un pied à coulisse (méthode de Sigman). Un testicule est dit hypotrophique pour un volume compris entre 6 et 15 ml, atrophique en deçà de 6 ml. L'asymétrie entre deux testicules est significative lorsqu'elle dépasse 30 % [4].

L'absence uni- ou bilatérale de déférents et a fortiori de la queue de l'épididyme évoque d'emblée une malformation congénitale liée au gène CFTR. Le toucher rectal doit être systématique : une petite prostate peut être due à un déficit androgénique ; une induration ou des douleurs à une prostatite chronique. La recherche d'une varicocèle, presque exclusivement gauche, se réalise sur le patient couché puis debout, avec une manœuvre de Valsalva. Les petites varicocèles (grade I) ne sont palpées que debout, à la manœuvre de Valsalva, alors que les varicocèles de grade II sont spontanément palpables, celles de grade III visibles sous la forme d'une dilatation du scrotum.

> **Point fort**
>
> À l'issue du premier bilan clinique, on est en mesure de déterminer s'il existe réellement un problème d'infertilité dans le couple, de dépister des causes simples d'infertilité masculine et de pratiquer un bilan orienté, dans la mesure du possible, par les données cliniques.

Bilan de première intention non orienté

Spermogramme et spermocytogramme

Cet examen est un premier élément incontournable d'appréciation de la fertilité masculine. Le recueil du sperme doit être réalisé après de 2 à 5 jours d'abstinence, par masturbation au laboratoire, pour éviter les artefacts liés au transport. Le récipient doit être adapté au recueil et être obligatoirement stérile en cas de manipulation ou conservation des gamètes. L'éjaculation doit être précédée d'une miction et d'une toilette au savon de la verge décalottée. L'examen du recueil, qu'il est conseillé de maintenir à l'étuve au gaz carbonique à 37 °C, est réalisé environ 30 minutes après l'éjaculation, après la liquéfaction du plasma séminal [1].

Des valeurs de référence ont été définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1]. Ce ne sont pas des seuils de « normalité », car des grossesses spontanées peuvent être obtenues avec des valeurs inférieures.

> **Points essentiels**
>
> **Valeurs de référence définies par l'OMS**
> - Volume d'éjaculat supérieur à 2 ml
> - pH de l'éjaculat supérieur ou égal à 7,2
> - Absence d'autoagglutinats de spermatozoïdes dans l'éjaculat
> - Concentration des spermatozoïdes supérieure à 20 millions/ml ou nombre total de spermatozoïdes par éjaculat supérieur à 40 millions
> - Mobilité suffisante des spermatozoïdes, appréciée en quantité et qualité dans l'heure suivant l'éjaculat. L'OMS a défini quatre grades de mobilité :
>   - (a) mobilité normale, rapide et progressive
>   - (b) mobilité diminuée, lente ou faiblement progressive
>   - (c) mouvements sur place, non progressifs
>   - (d) spermatozoïdes immobiles
>
> Le sperme doit contenir au moins 50 % de spermatozoïdes à mobilité progressive (a+ b) ou plus de 25 % à mobilité normale (a)
> - Vitalité, appréciée par des colorants, supérieure à 75 % à la première heure
> - Morphologie des spermatozoïdes normale dans plus de 30 % des cas. La classification de David et al. est la plus utilisée. Elle précise le pourcentage, la localisation et le type des anomalies morphologiques des spermatozoïdes (tête, pièce intermédiaire ou flagelle), qu'elles soient isolées ou associées entre elles

L'interprétation du spermogramme doit tenir compte du contexte clinique (épisode fébrile, maladie ou prise médicamenteuse dans les 3 à 6 mois précédant l'examen). À l'échelle individuelle, l'augmentation de l'abstinence augmente le nombre de formes immobiles, alors que des éjaculats rapprochés diminuent leur volume et la concentration des spermatozoïdes [5]. Dans les cas douteux, l'examen est renouvelé, compte tenu des variabilités individuelles, de l'imprécision des mesures et parfois des difficultés de recueil [4] (Tableau 1).

Tableau 1.
Anomalies du spermogramme et du spermocytogramme.

Hypospermie	volume éjaculatoire complet inférieur à 2 ml
Aspermie	volume éjaculatoire nul
Hyperspermie	volume éjaculatoire supérieur à 6 ml
Oligozoospermie	concentration en spermatozoïdes < 20 millions/ml
modérée	de 5 à 20 millions/ml
sévère	de 2 à 5 millions/ml
extrême	inférieure à 2 millions/ml
Polyzoospermie	concentration de spermatozoïdes supérieure à 250 millions/ml
Azoospermie	absence de spermatozoïdes sur l'éjaculat « frais » centrifugé à 3 000 *g* pendant 15 minutes, examiné à fort grossissement (× 400)
Cryptozoospermie	quelques spermatozoïdes sur le culot de centrifugation examiné à fort grossissement (× 400), mais pas sur l'examen de l'éjaculat « frais »
Asthénozoospermie	diminution de mobilité de spermatozoïdes
Akinétospermie	mobilité nulle de tous les spermatozoïdes du recueil
Tératozoospermie	nombre de spermatozoïdes anormaux supérieur à 70 %
Nécrozoospermie	baisse de vitalité des spermatozoïdes

Test postcoïtal de Hühner

Ce test n'est pas réalisé systématiquement et n'a de signification qu'en cas de spermogramme normal. Simple de réalisation, cet examen étudie le comportement des spermatozoïdes dans la glaire cervicale, étape préalable à la fécondation. Il doit être réalisé en période ovulatoire immédiate ou sous glaire optimisée par la prise d'œstrogènes, après une abstinence sexuelle de 2 à 3 jours [4].

Il apprécie, idéalement de 8 à 12 heures après un rapport sexuel, la qualité de la glaire (abondance, filance, transparence, cristallisation), le degré de dilatation du col et le nombre moyen de spermatozoïdes à mobilité progressive par champ. Le test est considéré comme positif si la glaire est normale et s'il y a au moins cinq spermatozoïdes à mobilité progressive par champ (× 400). Ce test seul n'a d'intérêt que positif. Il permet parfois le dépistage de troubles érectiles ou éjaculatoires, non évoqués lors de l'interrogatoire du couple.

> **Point fort**
>
> Au terme de ce bilan, un test de Hühner positif associé à un spermogramme normal permet a priori d'écarter une infertilité d'origine masculine [6]. L'exploration du sperme peut alors être arrêtée en attendant la fin des investigations féminines.

Examens complémentaires de seconde intention ou orientés

Recherche d'une éjaculation rétrograde

Elle est réalisée sur des urines alcalinisées après un orgasme. Le recueil peut être fractionné en deux parties. L'éjaculation

rétrograde est suspectée si le nombre de spermatozoïdes retrouvés dans les urines est supérieur à celui de l'éjaculat ou s'il existe des spermatozoïdes dans la deuxième partie de la miction [1]. Cet examen différencie l'anéjaculation de l'éjaculation rétrograde complète en cas d'aspermie. L'éjaculation rétrograde partielle doit être recherchée en cas d'hypospermie.

Bilan d'auto-immunisation antispermatozoïde

L'auto-immunisation est recherchée en cas d'autoagglutinats spontanés du sperme, d'asthénozoospermie, de nécrozoospermie, de stérilité inexpliquée, de test postcoïtal négatif ou de mauvaise qualité, d'antécédents de chirurgie urogénitale, d'obstruction congénitale ou acquise, d'infection ou inflammation génitale, d'échec de fécondation in vitro [5]. La réaction d'agglutination mixte (MAR-test), très sensible, permet le dépistage de l'auto-immunisation de surface. Le test de fixation d'immunobilles (IBT) différencie le type d'immunoglobulines (A, G ou M) de surface et la partie du spermatozoïde recouverte par les anticorps. Le rôle de l'auto-immunisation dans l'infertilité est probable si plus de 40 % des spermatozoïdes mobiles sont recouverts d'anticorps sur au moins un échantillon. Le facteur limitant la réalisation de ces deux tests est le nombre de spermatozoïdes mobiles dans l'éjaculat [7]. Le titrage des anticorps antispermatozoïdes séminaux et sériques peut alors être réalisé (immunobilles en technique indirecte) mais présente moins d'intérêt pour le pronostic de l'infertilité masculine [4, 7]. La présence d'anticorps antispermatozoïdes cytotoxiques sériques peut être également présente.

Biochimie du plasma séminal

Le dosage des marqueurs séminaux, quantifiés par éjaculat, permet de préciser le niveau d'une obstruction en cas d'azoospermie, la topographique et l'évolution sous traitement d'une atteinte infectieuse et/ou inflammatoire du tractus génital. La carence androgénique diminue le volume de l'éjaculat. Une baisse du fructose associée à un pH acide est le signe d'une agénésie des vésicules séminales ou d'une obstruction des canaux éjaculateurs. La carnitine libre et l'alphaglucosidase sont diminuées en cas de lésion épididymaire ou d'obstacle en aval.

Spermoculture

La spermoculture est de réalisation et d'interprétation délicates. L'examen nécessite un lavage des mains, de la verge et du prépuce, ainsi qu'une miction avant le recueil dans un récipient stérile [4]. Elle est indiquée en cas de pH basique, d'hyperspermie, de leucospermie (plus de 1 million de leucocytes par millilitre), d'asthéno-térato-zoospermie et d'antécédents infectieux. La culture est positive si la concentration en germes est significative (> 10^3/ml) et associée à une leucospermie [4]. Les leucocytes spermatiques sont identifiés parmi les cellules germinales rondes immatures par coloration immunohistochimique ou anticorps monoclonaux. Cet examen peut être complété par la recherche de *Chlamydiae* urinaires ou spermatiques par amplification génique (*polymerase chain reaction*), ou un test de Meares et Stamey après massage prostatique [1].

Bilan endocrinien

Il est réalisé en cas d'azoospermie ou d'oligo-asthénozoospermie sévère (< 5 millions/ml), de troubles érectiles avec baisse de la libido ou de signes cliniques d'endocrinopathie.

Les dosages de la testostéronémie matinale et de la *follicle stimulating hormone* (FSH) plasmatique permettent de classer en première intention les oligo- et azoospermies en hypo- (diminution de la FSH, diminution de la testostérone), normo- et hypergonadotrophiques (augmentation de la FSH, diminution de la testostérone) [1, 6].

Les dosages de l'hormone lutéinisante (LH) et de la prolactinémie sont indiqués en cas de baisse de la testostéronémie avec une FSH normale ou diminuée. Le dosage de la prolactinémie étant très sensible au *stress* et à l'effort, une hyperprolactinémie doit être confirmée par un deuxième dosage [1]. Elle fait rechercher une cause médicamenteuse, une hypothyroïdie et une anomalie morphologique de l'axe pituitaire.

Les tests dynamiques par stimulation à la *gonadotropine releasing hormone* (GnRH) ou l'hormone humaine choriogonadotrophique (hCG) permettent d'évaluer le niveau d'atteinte hypothalamohypophysaire ou un manque de réserve endocrine. Le dosage de l'inhibine B, corrélé à la spermatogenèse intratesticulaire [8], a essentiellement une valeur pronostique avant biopsie testiculaire pour évaluer les possibilités d'extraction de spermatozoïdes [8, 9].

Les dosages de précurseurs stéroïdiens surrénaliens ou testiculaires, de la dihydrotestostérone (DHT), de l'œstradiol et de l'androstènediol n'ont pas d'intérêt en première intention pour le diagnostic du mécanisme de l'infertilité [1], mais pour en identifier sa cause. L'androgénorésistance par anomalie du récepteur aux androgènes se traduit par une augmentation de l'œstradiolémie, régulant négativement la LH et la testostéronémie. Ce diagnostic est posé par culture de fibroblastes scrotaux et mesure de la fonction du récepteur aux androgènes [2]. L'androgénorésistance par mutation de la 5 alpha-réductase associe une élévation modérée de la testostéronémie à une ambiguïté sexuelle [3].

Bilan génétique

Son intérêt est diagnostique, mais également pronostique, permettant d'établir un conseil génétique, lorsqu'on envisage une fécondation in vitro avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

Le caryotype est indiqué en cas d'oligozoospermie sévère (< 10 millions/ml) ou de signes cliniques évoquant une anomalie chromosomique. Il est anormal chez 4,6 à 6 % des oligozoospermiques [10-12] et chez 13 à 21 % des azoospermiques [10, 12, 13]. Les caryotypes anormaux les plus fréquents sont : le syndrome de Klinefelter 47, XXY (de 7 à 13 % des azoospermies), le syndrome du double Y (47,XYY) et les anomalies de structure dont la plus fréquente est la translocation robertsonnienne équilibrée [12-14].

La recherche de microdélétions des régions AZF est indiquée en cas d'oligozoospermie sévère (< 5 millions/ml) et avant ICSI. Les séquences nucléotidiques étudiées permettent le dépistage de microdélétions en AZFa, b ou c, dont les bornes sont déterminées lors d'une seconde étude. Si 0,4 % des patients fertiles sont porteurs de microdélétions Y, les valeurs augmentent à 8,2 % d'une population générale d'hommes infertiles, 14,3 % chez les patients oligozoospermiques sévères « idiopathiques » (< 5 millions/ml), 18 % chez les patients azoospermiques « idiopathiques » et 34,5 % chez les patients porteurs d'une aplasie de la lignée germinale [14].

L'étude du gène CFTR est indiquée en cas d'agénésie congénitale bilatérale ou unilatérale des déférents, d'azoospermie obstructive inexpliquée et avant ICSI pour un conseil génétique. L'étude du gène CFTR porte sur ses mutations et, par une analyse spécifique, sur le polymorphisme de l'intron 8, site accepteur d'épissage, où le polymorphisme 5T (au lieu de 7T ou 9T) est associé à une réduction de la protéine fonctionnelle CFTR. Une trentaine de mutations sur plus de 1 000 connues sont explorées en routine. La mutation Δ508 est considérée comme sévère et représente 70 % des mutations du CFTR dans la population caucasienne [2]. Certaines mutations semblent spécifiques des agénésies déférentielles [15]. Avec les tests habituels, une mutation des deux allèles CFTR est retrouvée dans 47,6 % des agénésies bilatérales contre 71 % en cas d'étude poussée [16]. Dans le cas d'agénésie déférentielle unilatérale, les allèles CFTR sont mutés dans environ 38 % des cas [15].

Biopsies testiculaires

À l'heure de l'ICSI, les biopsies testiculaires ne sont plus simplement un acte diagnostique ou pronostique, mais également un geste thérapeutique [1, 17]. Elles doivent être couplées

à une extraction et cryopréservation des spermatozoïdes, ce qui implique au préalable un bilan génétique. Les biopsies testiculaires ne sont réalisées qu'en cas d'azoospermie de mécanisme incertain et de recours programmé à une ICSI, sans contre-indication d'ordre génétique. La recherche de carcinome in situ est réalisée en cas de facteur de risque. Le fixateur de Davidson modifié (mélange de formaldéhyde, éthanol, acide acétique et eau distillée) permet une meilleure analyse histologique et immunohistochimique des biopsies testiculaires que le liquide de Bouin ou le formol qui n'est pas recommandé [18]. Les anomalies de la spermatogenèse regroupent les hypospermatogenèses, les arrêts de maturation de la spermatogenèse, l'aplasie germinale focale ou complète (*Sertoli only cell syndrom* ou syndrome de Del Castillo).

Examens radiologiques

L'échographie transrectale permet l'exploration du carrefour vésiculoprostatique dans les cas d'hypospermie, d'anomalie du toucher rectal, d'oligoasthénozoospermie ou d'antécédents infectieux. Cet examen apprécie l'échogénicité de la zone transitionnelle prostatique, permet le diagnostic d'agénésie des vésicules séminales et des ampoules déférentielles. L'obstruction des canaux éjaculateurs peut se révéler par leur dilatation (> 2,3 mm) et par celle des vésicules séminales (> 15 mm), mais aussi par la mise en évidence d'une cause (utricule prostatique, kyste, tumeur, séquelles de prostatite) [19]. Elle est affirmée par la ponction et l'injection des vésicules séminales. Le diagnostic d'obstruction des canaux éjaculateurs repose alors sur la présence de spermatozoïdes intravésiculaires, les images d'obstruction de la vésiculographie ou l'absence de passage dans l'urètre du colorant injecté dans les vésicules séminales [19]. L'examen en imagerie par résonance magnétique du carrefour prostato-vésiculo-déférentiel avec antenne endorectale est une alternative diagnostique à l'échographie transrectale [1].

L'échographie-doppler couleur scrotale permet une évaluation précise du volume et du contenu testiculaire, la recherche d'une varicocèle infraclinique (veines mesurant plus de 3 mm de diamètre, refluantes à la manœuvre de Valsalva) et d'anomalies annexielles. L'échographie rénale recherche une hypoplasie ou agénésie, observée chez 5 à 11 % des patients ayant une agénésie bilatérale des déférents et chez 26 à 41 % des patients avec une agénésie déférentielle unilatérale [15, 20, 21]. La découverte d'une agénésie rénale associée à une agénésie uni- ou bilatérale congénitale des déférents peut être associée à une anomalie du gène CFTR [15]. La vésiculodéférentographie n'a pas d'indication isolée. Elle est réalisée avec des moyens microchirurgicaux, dans le premier temps d'une tentative de reperméabilisation chirurgicale des voies séminales pour localiser l'obstacle déférentiel.

Autres explorations spécialisées

Étude vidéographique assistée par ordinateur des spermatozoïdes

Elle permet l'étude du mouvement et le diagnostic de certaines dyskinésies. Elle étudie, outre la concentration en spermatozoïdes, leur vitesse de déplacement, la forme des trajectoires, l'amplitude de débattement latéral de la tête, etc. Très sensible aux conditions d'analyse, cet examen peut être mis en défaut en cas de faible ou trop forte concentration en spermatozoïdes [2].

Tests de migration-survie

Réalisés en cas d'oligo-asthéno-tératozoospermie, ils permettent la sélection des spermatozoïdes mobiles et viables qui pourront être utilisés en assistance médicale à la procréation. Les deux principales méthodes de sélection sont la centrifugation sur gradient de densité et la migration ascendante (*swim-up*) avec ou sans centrifugation [22]. La survie à 24 heures des spermatozoïdes sélectionnés est un facteur pronostique favorable pour la fécondance du sperme [2].

Test hypo-osmotique

Il étudie l'intégrité physique et fonctionnelle de la membrane cellulaire du spermatozoïde. Il est utilisé en ICSI pour distinguer parmi les spermatozoïdes immobiles, ceux vivants et ceux qui sont morts [2].

Étude ultrastructurale des spermatozoïdes

Elle décèle les anomalies de structure du flagelle, en cas de dyskinésies flagellaires, de tératozoospermies isolées, d'asthénozoospermies isolées sévères et présente également un intérêt dans certaines stérilités inexpliquées.

Autres tests

Les tests de pénétration croisée in vitro du mucus d'origine bovine ou humaine, les tests de fécondance du sperme (aptitude à la réaction acrosomique, fonction fusiogène, qualité de la condensation nucléaire, fragmentation de l'acide désoxyribonucléique et autres) étudient les mécanismes d'infertilité. Ils permettent également de définir des facteurs pronostiques avant fécondation in vitro [2].

■ Conclusion

L'interrogatoire du couple, l'examen clinique et le spermogramme sont les éléments incontournables du bilan de l'infertilité masculine. Ils orientent les examens complémentaires qui vont identifier une ou plusieurs causes d'infertilité, traitées dans la mesure du possible de manière spécifique. Dans le cas contraire, les éléments pronostiques fournis par le bilan permettent de choisir la technique adéquate d'aide médicale à la procréation.

■ Références

[1] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. *WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge University Press; 2000 (91p).

[2] Burrows PJ, Schrepferman CG, Lipshultz LI. Comprehensive office evaluation in the new millennium. *Urol Clin North Am* 2002;**29**: 873-94.

[3] Jockenhövel F. *Male hypogonadism*. Uni-Med Science; 2004 (188p).

[4] Staerman F, Hermabessiere J. *Guide pratique de l'infertilité masculine*. Progrès en urologie, monographie 1993.

[5] Barthelemy C. Indications de la recherche des anticorps anti-spermatozoïdes. *Andrologie* 2003;**13**:70-80.

[6] Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997;**50**:659-64.

[7] De Almeida M. Anticorps anti-spermatozoïdes : techniques de dépistage et interprétation des résultats. *Andrologie* 2003;**13**:63-9.

[8] Von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, et al. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**:2496-501.

[9] Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2004;**172**:1944-7.

[10] Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;**70**:397-411.

[11] Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**:152-6.

[12] Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; **11**(suppl4):1-24.

[13] Rucker GB, Mielnik A, King P, Golstein M, Schlegel PN. Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J Urol* 1998;**160**: 2068-71.
[14] Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2000;**22**:226-39.
[15] Casals T, Bassas L, Egozcue S, Ramos MD, Gimenez J, Segura A, et al. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2000;**15**:1476-83.
[16] Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Ferec C, et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat* 2000;**16**:143-56.
[17] Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol* 2002;**167**:197-200.
[18] Latendresse JR, Warbrittion AR, Jonassen H, Creasy DM. Fixation of testes and eyes using a modified Davidson's fluid: comparison with Bouin's fluid and conventional Davidson's fluid. *Toxicol Pathol* 2002; **30**:524-33.
[19] Purohit RS, Wu DS, Shinohara K, Turek PJ. A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 2004;**171**:232-5.
[20] Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996; **155**:1644-8.
[21] Kolettis PN, Sandlow JI. Clinical and genetic features of patients with congenital unilateral absence of the vas deferens. *Urology* 2002;**60**: 1073-6.
[22] Jeyendran RS. *Sperm collection and processing methods*. Cambridge University Press; 2003 (160p).

J. Schlosser (jschlosser@chu-reims.fr).
Service d'urologie et d'andrologie, hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

I. Nakib.
Service de génétique et biologie de la reproduction - CECOS de Reims, hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognac-Jay, 51092 Reims cedex, France.
Service d'endocrinologie-maladies métaboliques-médecine interne (Pr Caron), hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

F. Carré-Pigeon.
Service de génétique et biologie de la reproduction - CECOS de Reims, hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognac-Jay, 51092 Reims cedex, France.

F. Staerman.
Service d'urologie et d'andrologie, hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : bilan. EMC (Elsevier SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-11, 2006.



Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge

J. Schlosser, I. Nakib, F. Carré-Pigeon, F. Staerman

Si l'objectif de l'urologue reste de corriger les facteurs masculins d'infertilité et de privilégier une procréation naturelle, la démarche thérapeutique doit s'inscrire dans celle du couple et prendre en compte la fertilité féminine. Quelques infertilités masculines ont un traitement spécifique. Dans les autres cas, notamment les plus sévères, les progrès récents de l'assistance médicale à la procréation ont modifié le pronostic des infertilités masculines voire mixtes. La micromanipulation de gamètes permet de soustraire les spermatozoïdes aux conditions naturelles de sélection et de fécondation, et d'obtenir des grossesses cliniques dans les situations les plus complexes. Ces techniques exposent néanmoins la descendance à une transmission de désordres génétiques, dont ceux à l'origine de l'infertilité masculine. Ce risque souligne la nécessité d'une évaluation génétique des infertilités masculines les plus sévères, bilan devant guider l'urologue pour une prise en charge rapide du couple, en évitant les examens inutiles et les traitements médicaux ou chirurgicaux inefficaces.

Mots clés : Testicule ; Infertilité masculine ; Spermatozoïde ; Traitement

Plan

■ Introduction

Face à une infertilité d'origine masculine, l'objectif de la prise en charge est de traiter tous les facteurs de risque pour mettre le couple dans les meilleures conditions de procréation naturelle. En fonction de l'examen clinique, des données du spermogramme et des examens complémentaires, il est possible de définir des catégories de patients infertiles, à stratégies thérapeutiques communes.

À l'échelle d'un couple, le traitement dépend des possibilités techniques de prise en charge, des traitements déjà entrepris, de l'âge des deux partenaires, de la durée de l'infertilité et des facteurs associés d'infertilité féminine.

■ Stratégie diagnostique et thérapeutique

Troubles sexuels, érectiles et/ou éjaculatoires

Les anomalies du comportement sexuel peuvent nécessiter une psychothérapie, une éducation à la sexualité ou de simples conseils sur la fréquence des rapports et leur programmation par rapport à la date de l'ovulation. En fonction de leur étiologie, les troubles érectiles sont traités par inhibiteurs de la phosphodiestérase, prostaglandines intracaverneuses, prothèse pénienne ou gonadotrophines (hormone humaine choriogonadotrophique [hCG]) en cas de testostéronémie basse sans élévation de l'hormone lutéinisante (LH). Le vibromassage pénien, voire l'électroéjaculation, peuvent être une solution diagnostique et thérapeutique en cas d'anéjaculation de cause psychogène, organique ou iatrogène. Un abord chirurgical est parfois nécessaire pour le recueil de gamètes en cas d'anéjaculation organique. L'éjaculation rétrograde nécessite l'éviction d'une cause iatrogène, l'utilisation d'alphamimétiques, voire le recueil des spermatozoïdes urinaires en vue d'une assistance médicale à la procréation (AMP).

Auto-immunisation antispermatozoïde isolée

Ses conséquences sont appréciées par un test de Hühner ou un test de pénétration croisée in vitro de compatibilité sperme-glaire. Les facteurs associés (varicocèle, infection, obstruction partielle), même sans répercussion sur le spermogramme, sont traités pour leur compte. L'efficacité de la corticothérapie est très controversée [1, 2]. Le recours à l'insémination intra-utérine de spermatozoïdes mobiles est efficace

si le taux d'anticorps de surface ne dépasse pas 70 %. La présence simultanée d'anticorps de surface type immunoglobulines G et A, d'autant plus qu'ils sont localisés sur la tête des spermatozoïdes, est un élément péjoratif orientant d'emblée vers une fécondation in vitro (FIV) ou une injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) [1].

Spermogramme normal, sans auto-immunisation ni troubles éjaculatoires

Cette situation doit faire rechercher un facteur féminin d'infertilité et une anomalie isolée du plasma séminal, n'entrant pas dans le cadre d'une infection génitale ou d'une auto-immunisation. En cas d'infécondité prolongée, le recours à l'AMP devient nécessaire.

Spermogramme anormal

Avec facteur causal diagnostiqué

Les causes potentiellement réversibles d'altération du spermogramme justifient une prise en charge spécifique, avec des résultats évaluables le plus souvent après 3 à 6 mois.

Les médicaments gonadotoxiques sont arrêtés ou substitués. S'ils sont indispensables, une conservation du sperme est recommandée avant leur utilisation. L'exposition à certains toxiques environnementaux (alcool, tabac, stéroïdes...) doit être arrêtée. L'abaissement testiculaire après la puberté peut se justifier. Le traitement chirurgical ou endovasculaire de la varicocèle sans autre cause d'infertilité est discuté en fonction de la taille de la varicocèle, des testicules, de la *follicle-stimulating hormone* (FSH) et des paramètres spermatiques. Les infections génitales sont traitées par antibiotiques (fluoroquinolones, aminopénicilline ou cyclines) de manière prolongée, en fonction de la bactérie et de sa sensibilité aux antibiotiques. L'utilisation d'antioxydants in vivo est discutée [3, 4].

L'hypogonadisme hypogonadotrope sans hyperprolactinémie est traité par gonadotrophines sous-cutanées (hCG associée pendant quelques mois à la FSH recombinante ou à l'*human menopausal gonadotropin* [hMG]). La *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) sous-cutanée intermittente ou délivrée par pompe est réservée aux cas de déficit congénital ou d'échec des gonadotrophines. Les déficits isolés en LH ou en FSH se corrigent respectivement par hCG sous-cutané ou par hMG, voire FSH recombinante [5].

Les formes cliniques graves d'hypothyroïdie sont corrigées par hormones thyroïdiennes. L'hyperplasie congénitale des surrénales nécessite un traitement continu par cortisol [5]. Les tumeurs surrénaliennes ou testiculaires sécrétrices d'androgènes ou d'œstrogènes sont traitées chirurgicalement. L'hyperprolactinémie doit conduire à l'arrêt des médicaments hyperprolactinémiants et au traitement conjoint d'une éventuelle hypothyroïdie. Les adénomes à prolactine sont traités neurochirurgicalement, ou médicalement par bromocriptine ou cabergoline [6].

Sans facteur causal associé

Oligo-asthéno-tératozoospermies

De nombreux traitements non spécifiques ont été proposés : androgénothérapie, antiœstrogènes (clomifène, tamoxifène), gonadotrophines (hCG +/- hMG), GnRH, kallicréines, bromocriptine, pentoxifylline, carnitine(s), arginine, zinc, vitamines A, C, E, indométacine. Par manque d'études randomisées aveugles avec *cross-over*, aucun n'a d'efficacité certaine pour être recommandé dans le cadre d'une infertilité idiopathique sans anomalie biologique identifiée [4]. Les inhibiteurs de l'aromatase (testolactone, anastrazole) pourraient avoir un effet bénéfique chez les patients oligoasthénozoospermes modérés présentant un rapport testostéronémie/œstradiol bas [7, 8].

L'oligo-asthéno-tératozoospermie « idiopathique » relève donc essentiellement d'une technique d'AMP, choisie à partir du test de migration-survie et de l'importance de la tératozoospermie (Fig. 1).

Azoospermie obstructive et non obstructive

Le diagnostic d'azoospermie repose sur l'examen répété, à au moins 4 semaines d'intervalle, de deux culots de centrifugation de sperme « frais ». L'étiologie et le mécanisme de l'azoospermie sont ensuite essentiels au choix du traitement. La distinction entre azoospermie obstructive ou sécrétoire relève du volume testiculaire, des valeurs de FSH, des marqueurs séminaux et parfois des biopsies testiculaires (Fig. 1) [1, 9].

L'azoospermie obstructive peut être traitée de manière spécifique, en même temps que le prélèvement de gamètes.

La résection endoscopique des canaux éjaculateurs est précédée d'une injection de colorant (indigo carmin ou bleu de méthylène dilué) dans les canaux déférents au décours d'une ponction vésiculaire ou d'une déférentographie. La résection permet une reperméabilisation dans environ 70 % des cas [9], au prix de complications essentiellement infectieuses.

La vaso-vasostomie est indiquée après vasectomie ou blessure iatrogène chirurgicale, si la fertilité était normale avant la lésion déférentielle et si les testicules sont normaux. Le geste doit être soigneusement discuté en cas de chirurgie inguinale et de vasectomie d'un même côté. Les taux de reperméabilisation peuvent atteindre 97 %, mais la réussite de la reperméabilisation est inversement proportionnelle à la durée d'obstruction [10].

Les anastomoses épididymodéférentielles sont préférentiellement terminolatérales, avec intussusception effectuée sous microscope [11, 12]. Après avoir repéré un tubule épididymaire riche en spermatozoïdes que l'on préserve, il faut vérifier la perméabilité d'aval du déférent par vasographie ou injection de liquide sans pression. Les taux de reperméabilisation atteignent de 77 à 92 % [12], mais avec un risque de resténose à distance [13].

Le prélèvement de gamètes est réalisé sans reconstruction chirurgicale, dans les cas d'obstruction trop proximale, de facteur féminin d'infertilité nécessitant une AMP ou du choix du patient. En cas d'azoospermie obstructive, les chances de retrouver des spermatozoïdes testiculaires mobiles sont importantes [14]. La cryopréservation des spermatozoïdes prélevés en dehors du testicule est primordiale, mais diminue leur vitalité initiale d'environ 40 à 50 % [15, 16].

L'azoospermie non obstructive (ou sécrétoire) est évoquée devant des testicules de petite taille avec des épididymes non dilatés et une augmentation de la FSH. Malgré l'atteinte histologique, les biopsies testiculaires permettent, selon la technique, l'extraction de spermatozoïdes dans 36 % à 72 % des cas [16, 17].

Les chances d'extraction de spermatozoïdes à partir des biopsies testiculaires peuvent être évaluées à partir des valeurs plasmatiques de la FSH, de l'inhibine B et de la testostéronémie totale [18]. D'autre part, 9 % des patients azoospermiques non obstructifs candidats à une ICSI sont porteurs d'une microdélétion d'AZF [19]. En cas de microdélétions d'AZFa, AZFb, d'AZFb et c, ou de délétions dépistées sur le caryotype en Yq, les chances d'extraction sont nulles. Si seul AZFc est délété, des spermatozoïdes sont retrouvés dans l'éjaculat dans 38 % des cas ou peuvent être extraits des biopsies testiculaires dans 75 % des cas [20].

Le nombre et la mobilité des spermatozoïdes de patients azoospermiques sécrétoires étant inférieurs à ceux des azoospermiques excrétoires et plus sensibles au cycle de congélation-décongélation [16], l'extraction testiculaire est souvent concomitante au prélèvement ovocytaire, ou réalisée 24 voire 48 heures auparavant [21, 22]. Les biopsies testiculaires peuvent être microchirurgicales, après ouverture large du testicule, centrées sur des tubules blanc-jaune pleins et opaques, observés avec des optiques chirurgicales ou au microscope à fort grossissement (× 15-25) (*micro-testicular sperm extraction*). L'extraction en laboratoire de spermatozoïdes est alors statistiquement plus fréquente, plus rapide et quantitativement supérieure à celle de biopsies non microchirurgicales [17, 23, 24].

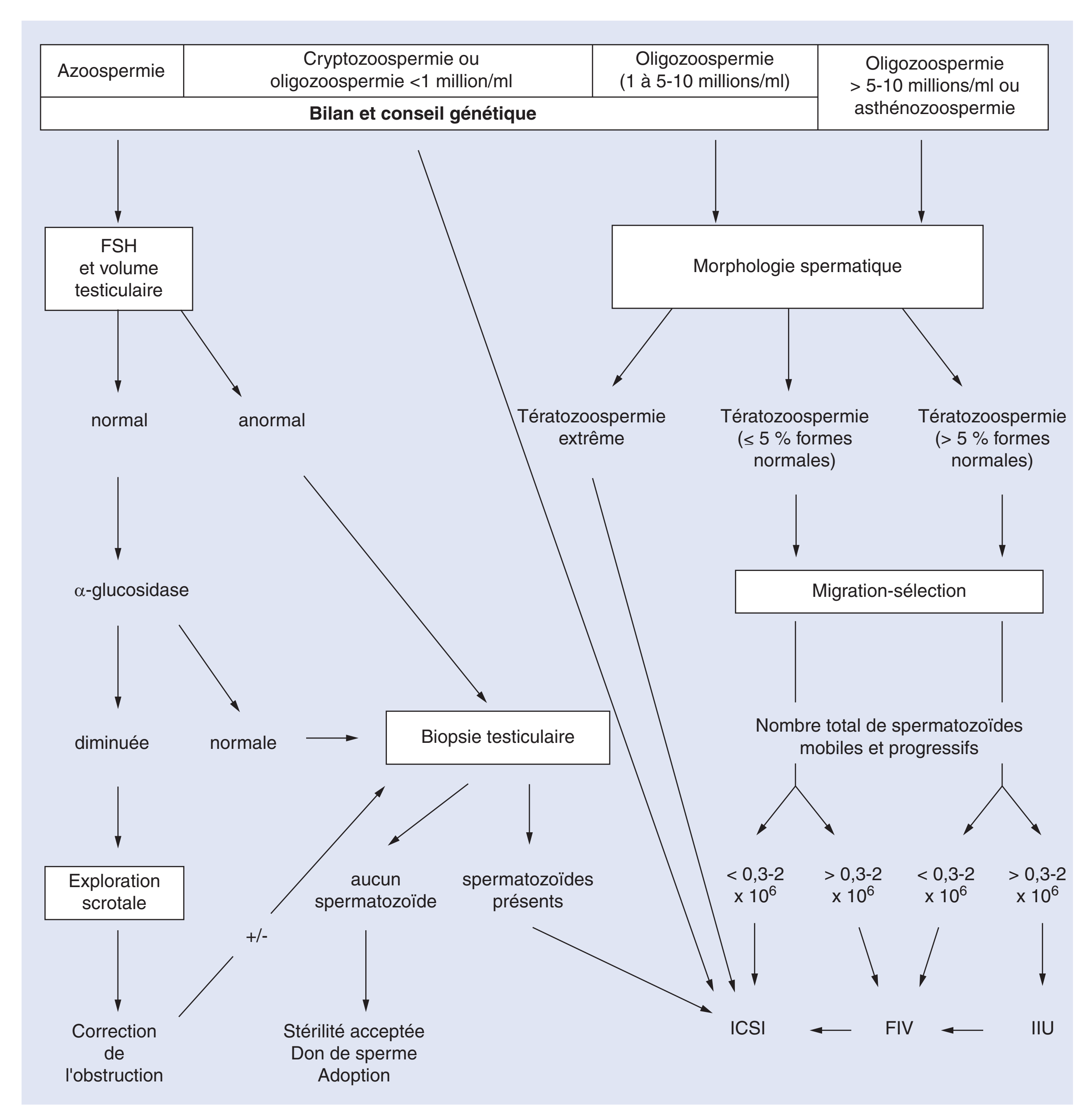


Figure 1. Arbre décisionnel. Prise en charge schématique des azoospermies et oligo-asthéno-tératozoospermies « idiopathiques » (extrait et adapté de Rowe PJ. *WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male*. Cambridge University Press, p.41). Tératozoospermie extrême : 0 % de formes normales et index de tératozoospermie supérieur à 1,7. FSH : *follicle stimulating hormone* ; IIU : insémination intra-utérine ; FIV : fécondation in vitro ; ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes.

■ Assistance médicale à la procréation

Malgré leur succès, les techniques d'AMP restent symptomatiques, de deuxième intention dans leurs indications masculines, lorsque la cause d'infertilité n'a pas été identifiée et/ou corrigée.

Législation

Les réunions régulières de l'équipe clinicobiologique ont pour but de vérifier la motivation et l'information des couples, de discuter les indications, les protocoles de stimulation, le choix des techniques d'AMP. Les pièces exigées du couple avant le recours à l'AMP (art. L2141-2 du CSP) sont un justificatif du mariage ou d'une durée de vie commune d'au moins 2 ans. Les prélèvements chirurgicaux de gamètes ne peuvent être envisagés que sous la responsabilité d'un praticien agréé par l'Agence de biomédecine (art. L2141-2 du CSP).

> " *Point fort*
>
> L'Agence de biomédecine, promulguée par la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, réglemente désormais le fonctionnement et l'organisation de l'équipe pluridisciplinaire participant à l'activité d'AMP (article L2142 du nouveau Code de santé publique [CSP]), l'utilisation de sperme congelé et le don de gamètes en vue d'un acte d'assistance médicale à la procréation (art. L1244 du CSP).

Techniques de laboratoire

Insémination artificielle avec sperme du conjoint

L'insémination intra-utérine consiste à déposer des spermatozoïdes mobiles capacités dans le fond de la cavité utérine au

cours de cycles stimulés et monitorés. Les inséminations intracervicales et intrapéritonéales sont moins utilisées.

Les spermatozoïdes, parfois recueillis dans les urines, proviennent d'un éjaculat naturel ou provoqué. L'inséminat doit contenir environ 500 000 à un million de spermatozoïdes mobiles après sélection, concentrés dans un volume de 0,2 à 0,3 ml. Ces inséminations sont indiquées dans les infertilités masculines d'origine balistique, les troubles de l'éjaculation, les oligozoospermies isolées, certaines infertilités immunologiques et stérilités inexpliquées.

Fécondation in vitro

Les infertilités masculines, immunologiques ou inexpliquées peuvent bénéficier avec succès de la FIV. Les ovocytes sont mis en contact avec une préparation de 50 000 à 200 000 spermatozoïdes/ml, sélectionnés sur gradient de densité. Quarante-deux à 48 heures après l'insémination, deux voire trois embryons sont sélectionnés et transférés dans la cavité utérine, les embryons surnuméraires de bonne qualité pouvant être cryoconservés dans l'azote liquide dans l'attente d'un transfert ultérieur. Les chances de grossesse après transfert embryonnaire sont de l'ordre de 27 % par embryon transféré dans les indications d'infertilité masculine isolée avec utilisation de sperme du conjoint [25].

Techniques de fécondation avec micromanipulation

Ces micromanipulations sont réservées aux inféconditiés masculines sévères : azoospermies avec prélèvement chirurgical, oligo- et/ou asthéno- et/ou tératozoospermie majeure, akinétospermies d'étiologie précisée et auto-immunisations antispermatozoïdes sévères. Elles permettent l'interaction ovocyte-spermatozoïde en supprimant les obstacles mécaniques que constituent la zone pellucide et la membrane plasmique ovocytaire pour l'ICSI.

Pour une ICSI, le spermatozoïde sélectionné et micro-injecté doit être de morphologie normale et vivant. En cas de dyskinésie flagellaire, le test hypo-osmotique permet de différencier les spermatozoïdes vivants des morts. L'ICSI avec spermatozoïdes éjaculés (88 % en France en 2002) est réservée aux infertilités masculines sévères (moins de 500 000 spermatozoïdes/ml après sélection) et aux échecs de FIV classique. L'ICSI peut être réalisée avec des spermatozoïdes frais (2,4 %) ou congelés (6,8 %) prélevés au niveau déférentiel, épididymaire (obstruction distale des voies excrétrices ou dysfonctionnement éjaculatoire) voire testiculaire en cas d'azoospermie sécrétoire ou obstructive avec un obstacle très proximal. Ces prélèvements sont chirurgicaux ou percutanés.

L'ICSI est majoritairement utilisée en France (pratiquement 100 %), et les indications masculines isolées ou non représentent environ 70 % des indications d'ICSI en 2002 [25]. Les taux de grossesse clinique sont de l'ordre de 25 % par transfert dans les infertilités masculines avec sperme de conjoint, sensiblement identique à la FIV conventionnelle pour stérilité tubaire isolée [25]. Cette technique a transformé le pronostic des azoospermies sécrétoires.

Conseil génétique

En court-circuitant les barrières de sélection naturelle, l'ICSI rend possible la transmission de facteurs génétiques d'infertilité et d'autres handicaps qui peuvent leur être liés directement et indirectement, avec un risque éventuel pour la descendance [26, 27].. Le bilan génétique préalable est donc primordial, à partir de l'affection du patient, mais également en établissant un arbre généalogique. Il oriente, en fonction des situations, vers un diagnostic prénatal (amniocentèse, biopsies de trophoblastes), un diagnostic préimplantatoire (anomalies caryotypiques) ou au renoncement à l'ICSI avec le sperme du conjoint. La décision repose sur les données du caryotype, de l'étude des microdélétions du chromosome Y, de la pathologie génétique causale ou d'une mutation du gène CFTR de l'homme [28]. L'étude en biologie moléculaire du gène CFTR de la conjointe prend dans ce contexte toute son importance pour le risque de mucoviscidose pour la descendance.

L'absence d'anomalies sur ces différents examens ne signifie pas qu'il n'existe aucune cause génétique d'infertilité masculine, ni risque pour sa descendance.

■ Conclusion

La prise en charge de l'homme infertile doit tenir compte de la multiplicité des causes d'infertilité possibles chez un même individu, et être adaptée à la fertilité de sa conjointe. Les traitements spécifiques de l'infertilité masculine sont dans la mesure du possible privilégiés, mais les techniques de micromanipulation des gamètes apportent souvent une solution aux formes les plus sévères. De nombreuses recherches ainsi que la transparence et le regroupement des données sont plus que jamais nécessaires pour évaluer les pratiques et les conséquences à long terme des traitements sur la descendance de ces couples infertiles.

■ Références

[1] Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. *WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge University Press; 2000 (91p).

[2] Barthelemy C. Indications de la recherche des anticorps antispermatozoïdes. *Andrologie* 2003;**13**:70-80.

[3] Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am* 2002;**29**:817-27.

[4] Siddiq FM, Sigman M. A new look at the medical management of infertility. *Urol Clin North Am* 2002;**29**:949-63.

[5] Jockenhövel F. *Male hypogonadism*. Uni-Med Science; 2004 (188p).

[6] Sabuncu T, Arikan E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med* 2001;**40**:857-61.

[7] Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;**165**:837-41.

[8] Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002;**167**:624-9.

[9] Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol* 2002;**167**:197-200.

[10] Belker AM, Thomas Jr. AJ, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991;**145**:505-11.

[11] Berger RE. Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol* 1998;**159**:1951-3.

[12] Marmar JL. Modified vasoepididymostomy with simultaneous double needle placement, tubulotomy and tubular invagination. *J Urol* 2000;**163**:483-6.

[13] Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol* 1995;**154**:2070-3.

[14] Jow WW, Steckel J, Schlegel PN, Magid MS, Goldstein M. Motile sperm in human testis biopsy specimens. *J Androl* 1993;**14**:194-8.

[15] Bachtell NE, Conaghan J, Turek PJ. The relative viability of human spermatozoa from the vas deferens, epididymis and testis before and after cryopreservation. *Hum Reprod* 1999;**14**:3048-51.

[16] Prins GS, Dolgina R, Studney P, Kaplan B, Ross L, Niederberger C. Quality of cryopreserved testicular sperm in patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. *J Urol* 1999;**161**:1504-8.

[17] Kamal A, Fahmy I, Mansour RT, Abou-Setta AM, Serour GI, Aboulghar MA. Selection of individual testicular tubules from biopsied testicular tissue with a stereomicroscope improves sperm retrieval rate. *J Androl* 2004;**25**:123-7.

[18] Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, et al. Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2004;**172**:1944-7.

[19] Rucker GB, Mielnik A, King P, Golstein M, Schlegel PN. Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J Urol* 1998;**160**: 2068-71.
[20] Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003;**18**:1660-5.
[21] Levran D, Ginath S, Farhi J, Nahum H, Glezerman M, Weissman A. Timing of testicular sperm retrieval procedures and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril* 2001;**76**:380-3.
[22] Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999;**14**:741-8.
[23] Dardashti K, Williams RH, Goldstein M. Microsurgical testis biopsy: a novel technique for retrieval of testicular tissue. *J Urol* 2000;**163**: 1206-7.
[24] Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; **15**:2278-84.
[25] FIVNAT. Données 2002. In http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr/bilan2002/bilan2002deb.htm.
[26] Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2000;**22**:226-39.
[27] Palermo GD, Colombero LT, Hariprashad JJ, Schlegel PN, Rosenwaks Z. Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Hum Reprod* 2002;**17**: 570-5.
[28] Turek PJ, Pera RA. Current and future genetic screening for male infertility. *Urol Clin North Am* 2002;**29**:767-92.

J. Schlosser (jschlosser@chu-reims.fr).
Service d'urologie et d'andrologie, Hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

I. Nakib.
Service de génétique et biologie de la reproduction - CECOS de Reims, Hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognac-Jay, 51092 Reims cedex, France.
Service d'endocrinologie-maladies métaboliques-médecine interne (Pr Caron), Hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

F. Carré-Pigeon.
Service de génétique et biologie de la reproduction - CECOS de Reims, Hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognac-Jay, 51092 Reims cedex, France.

F. Staerman.
Service d'urologie et d'andrologie, Hôpital Robert Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Schlosser J., Nakib I., Carré-Pigeon F., Staerman F. Infertilité masculine : stratégie de la prise en charge. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-760-A-12, 2007.